Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 56577 0000 0000	2016-03-04 12:44:27	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 4
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	21284	$ 1384000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

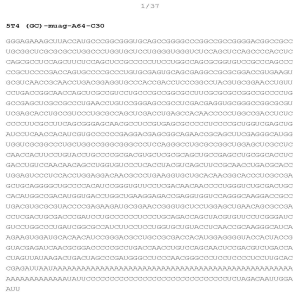


Fig. 1

1	**Titulo de la Invención**(200 caractares o espacios máximos)		
COMPOSICIÓN Y VACUNA PARA TRATAR CÁNCER DE PULMÓN			
2	**Datos del Solicitante**		
Nombre:	CUREVAC AG	**Dirección Electrónica:**	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	Paul-Ehrlich-Str. 15 72076,	**Domicilio/País de constitución:**	ALEMANIA - BADEN-WUERTTEMBERG - TUBINGEN
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE **Número:** 1071168240-			
3	**Solicitantes**		

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	CUREVAC AG	NN	1071168240

4	Datos del Inventor			
	Nombre:	Karl-Josef KALLEN,	**Dirección Electrónica:**	notificaciones@clarkemodet.com.co
	Dirección:	Marienhofer Weg 24 50226,	**Domicilio/País de constitución:**	ALEMANIA - BAVARIA - KONIGSDORF
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica **Número:** -			

5	Inventor(es)	
	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	KALLEN, Karl-Josef	ALEMANIA
2.	FOTIN-MLECZEK, Mariola	ALEMANIA
3.	GNAD-VOGT, Ulrike	ALEMANIA

6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**
1.	ALEMANIA	BAVARIA	KONIGSDORF	Marienhofer Weg 24 50226,
2.	ALEMANIA	BADEN-WUERTTEMBERG	SINDELFINGEN	Chemnitzer Weg 10 71065,

3.	ALEMANIA	HESSEN	MUHLTAL	Unterer Schachmühlenweg 34 64367,

7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
	Nombre:	CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	**Dirección Electrónica:**	notificaciones@clarkemodet.com.co
	Dirección:	CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
	Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE **Número:** 66783790-			

Presentación de Poder	
Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	Datos Solicitud: PCT / WO			
	Número Solicitud:	PCT/EP2014/002299	**Fecha Solicitud:**	21/08/2014
	Número Publicacion:	WO 2015/024666	**Fecha Publicacion:**	26/02/2015

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	PCT/EP2013/002514	21/08/2013

10	Reivindicaciones			
	Número reivindicaciones:	50	**Pago Reivindicaciones:**	Si

11	Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas

☐ Universidades públicas o privadas

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	**Documentos Anexos**

☒ Reivindicaciones

☒ Descripción

☒ Dibujos y/o Figuras

☒ Resumen

☐ Certificado Depósito Material Biológico

☐ Uso de Conocimiento tradicional

☒ Listado de secuencias

☒ Artes finales 12 x 12 cm

☒ Poderes, si fuere el caso

☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad

☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☒ Otros Anexos

5T4 (GC)-muag-A64-C30

GGGAGAAAGCUUACCAUGCCCGGCGGGUGCAGCCGGGGCCCGGCCGCCGGGGACGGCCGCC
UGCGGCUCGCGCGCCUGGCCCUGGUGCUCCUGGGGUGGGUCUCCAGCUCCAGCCCCACCUC
CAGCGCCUCCAGCUUCUCCAGCUCCGCCCCCUUCCUGGCCAGCGCGGUGUCCGCCCAGCCC
CCGCUCCCCGACCAGUGCCCCGCCCUGUGCGAGUGCAGCGAGGCCGCGCGGACCGUGAAGU
GCGUCAACCGCAACCUGACGGAGGUGCCCACCGACCUCCCGGCCUACGUGCGGAACCUGUU
CCUGACCGGCAACCAGCUCGCCGUCCUGCCCGCCGGCGCCUUCGCGCGCCGGCCGCCCCUG
GCCGAGCUCGCCGCCCUGAACCUGUCCGGGAGCCGCCUCGACGAGGUGCGGGCCGGCGCGU
UCGAGCACCUGCCGUCCCUGCGCCAGCUCGACCUGAGCCACAACCCCCUGGCCGACCUCUC
CCCCUUCGCCUUCAGCGGGAGCAACGCCUCCGUGAGCGCCCCCUCCCCCGCUGGUCGAGCUG
AUCCUCAACCACAUCGUGCCCCCCGAGGACGAGCGGCAGAACCGCAGCUUCGAGGGCAUGG
UGGUCGCGGCCCUGCUGGCCGGGCGGGCCCUCCAGGGCCUGCGCCGGCUGGAGCUCGCCUC
CAACCACUUCCUGUACCUGCCCCGCGACGUGCUCGCGCAGCUGCCGAGCCUGCGGCACCUC
GACCUGUCCAACAACAGCCUGGUGUCCCUCACCUACGUCAGCUUCCGCAACCUGACGCACC
UGGAGUCCCUCCACCUGGAGGACAACGCCCUGAAGGUGCUGCACAACGGCACCCUCGCCGA
GCUGCAGGGGCUGCCCCACAUCCGGGUGUUCCUCGACAACAACCCCUGGGUCUGCGACUGC
CACAUGGCCGACAUGGUGACCUGGCUGAAGGAGACCGAGGUGGUCCAGGGCAAGGACCGCC
UGACGUGCGCGUACCCCGAGAAGAUGCGGAACCGGGUGCUCCUGGAGCUGAACAGCGCCGA
CCUCGACUGCGACCCGAUCCUGCCCCCCUCCCUGCAGACCAGCUACGUGUUCCUCGGGAUC
GUCCUGGCCCUGAUCGGCGCCAUCUUCCUCCUGGUGCUGUACCUCAACCGCAAGGGCAUCA
AGAAGUGGAUGCACAACAUCCGGGACGCCUGCCGCGACCACAUGGAGGGGUACCACUACCG
GUACGAGAUCAACGCGGACCCCCGCCUGACCAACCUGUCCAGCAACUCCGACGUCUGACCA
CUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCCUCCCCCUCCUUGCAC
CGAGAUUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAUAUUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCUCUAGACAAUUGGA
AUU

Fig. 1

COMPOSICIÓN Y VACUNA PARA TRATAR CÁNCER DE PULMÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición que comprende al menos un ARNm que codifica una combinación de antígenos capaces de inducir una respuesta inmunitaria (adaptiva) en un mamífero, en donde los antígenos se seleccionan del grupo que consiste de 5T4 (Glicoproteína Trofoblástica, TPBG), Survivina (proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral IAP; BIRC5), NY-ESO-1 (carcinoma 1 de células escamosas esofágico de Nueva York, CTAG1B), MAGE-C1 (familia de antígeno de melanoma C1), MAGE-C2 (familia de antígeno de melanoma C2), y MUC1 (Mucina 1). La invención se refiere adicionalmente a una vacuna que comprende al menos un ARNm que codifica tal combinación de antígenos, y al uso de la composición (para la preparación de una vacuna) y/o de la vacuna para inducir una respuesta inmunitaria (adaptiva) para el tratamiento de cáncer de pulmón, de manera preferente de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), y enfermedades o trastornos relacionados con las mismas. Finalmente, la invención se refiere a kits, particularmente a kits de partes, que contiene la composición y/o la vacuna.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

De todos los tumores malignos el 25% son carcinoma bronquial (carcinoma del pulmón). En todo el mundo, es la causa más común de muerte relacionada con el cáncer en los hombres y el segundo más común en mujeres. En Alemania es el tercer tipo más abundante de carcinoma después del carcinoma de la próstata y el carcinoma colorectal. Es responsable por 1.3 millones de muertes en todo el mundo anualmente. En Europa central, la incidencia es de aproximadamente 60 por 100,000 habitantes y el número de personas recientemente diagnosticadas con el cáncer de pulmón es cada vez en aumento (en Alemania actualmente es aproximadamente 50,000 por año). Cuando se diagnóstica con cáncer de pulmón, la tasa de supervivencia de cinco años total promedio es apenas un 5 por ciento. No obstante, la esperanza de vida de cada paciente individual es completamente dependiente de la etapa de la enfermedad (clasificación TMN) y el subtipo de carcinoma (cáncer de pulmón) encontrado (ver a continuación).

Los subtipos principales de cáncer de pulmón categorizados por el tamaño y apariencia de las células malignas identificadas bajo el microscopio son cáncer de pulmón de células pequeñas (20%) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (80%). Esta clasificación, aunque se basa en simples criterios histológicos, tiene

implicaciones muy importantes para el manejo clínico y la prognosis de la enfermedad, con el cáncer de pulmón de células pequeñas que se trata usualmente por quimioterapia, mientras que el cáncer de pulmón de células no pequeñas es principalmente sujeto a cirugía como un tratamiento de primera línea.

Los cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) se agrupan conjuntamente debido a que sus prognosis y manejo son aproximadamente idénticos. Existen tres subtipos principales: carcinoma de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de pulmón de células grandes. La cirugía es el motivo principal de tratamiento; sin embargo, solo un cuarto de los pacientes se someten a una recepción exitosa, con una tasa de recurrencia de 50%. Los procedimientos terapéuticos en enfermedad avanzada implican - después de la cirugía - tanto quimioterapia adyuvante y/o radioterapia adyuvante, mientras que la quimioterapia como monoterapia (terapia de primera línea) parece que es un procedimiento asociado con resultados relativamente deficientes. En una comparación de cuatro regímenes de quimioterapia de combinación comúnmente usados, ninguno fue superior. Las tasas de respuesta variaron de 15% a 22%, con tasas de supervivencia de 1 año de 31% a 36% (ver por ejemplo O'Mahony, D., S. Kummar, ***y colaboradores*** (2005). "Non-small-cell lung cancer vaccine therapy: a

concise review.” J Clin Oncol 23(35): 9022-8). De esta manera, aunque la quimioterapia pre-operativa parece que no ha dado por resultado una prolongación de la esperanza de vida, la quimioterapia adyuvante - también se combina con radioterapia - mostró un incremento significativo en la esperanza de vida.

Uno de los procedimientos quimioterapéuticos usados en la actualidad son combinaciones de sustancias basadas en platino con por ejemplo Gemcitabina aún como terapia de primera línea, mientras que por el ejemplo el Pemetrexed se usa como terapia de segunda línea.

Otra opción usada para el tratamiento de NSCLC es la así llamada “Terapia Objetivo” que trata mejorar el éxito de la quimioterapia citotóxica clásica al influir en las estructuras objetivo específicas de tumor en un nivel moléculas. Las sustancias usadas incluyen Bevacizumab (un inhibidor de angiogénesis) o Erlotinib, que se fija como objetivo a la tirosinas cinasas del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

A pesar de que sin duda existe una mejora en los procedimientos terapéuticos actuales, el tratamiento de cáncer de pulmón, especialmente de NSCLC, sigue siendo una lucha cuesta arriba con - dado las altas tasas de mortalidad - una fuerte necesidad para formas de tratamiento

adicionales, alternativas o mejoradas.

De esta manera, se sugiere en la presente usar el sistema inmunitario en un procedimiento para el tratamiento del NSCLC. El sistema inmunitario desempeña una función importante en el tratamiento y prevención de numerosas enfermedades. De acuerdo con la presente etapa del conocimiento, se proporcionan varios mecanismos para mamíferos para proteger el organismo al identificar y al exterminar por ejemplo células tumorales. Estas células tumorales tienen que ser detectadas y distinguidas de las células normales y tejidos del organismo.

El sistema inmunitario de los vertebrados tales como humanos consiste de muchos tipos de proteínas, células, órganos, y tejidos, que interactúan en una red elaborada y dinámica. Como parte de estas respuestas inmune más compleja, el sistema vertebrado se adapta a través del tiempo para reconocer patógenos particulares o células tumorales más eficientemente. El proceso de adaptación crea memorias inmunológicas y permite una protección aún más efectiva durante encuentros futuros. Este proceso de inmunidad adaptiva o adquirida forma la base para las estrategias de vacunación.

El sistema inmunitario adaptivo es específico de antígeno y requiere el reconocimiento de “auto” o “no auto”

antígenos específicos durante un proceso llamado presentación de antígenos. La especificidad del antígeno permite la generación de respuestas que se adaptan a los patógenos específicos o células infectadas por patógenos o células tumorales. La capacidad de montar estas respuestas adaptadas se mantiene en el cuerpo por las así llamadas "células de memoria". Un patógeno debe infectar el cuerpo más de una vez, estas células de memorias específicas se usan para eliminarlo rápidamente. El sistema inmunitario adaptivo permite de esta manera una respuesta inmunitaria más potente así como una memoria inmunológica, donde cada patógeno o célula tumoral se "recuerda" por uno o más antígenos firma.

Los componentes principales del sistema inmunitario adaptivo en los vertebrados incluyen predominantemente linfocitos en el nivel celular y anticuerpos en el nivel molecular. Los linfocitos como componentes celulares del sistema inmunitario adaptivo incluyen células B y células T que se derivan de células madre hematopoyéticas en la médula ósea. Las células B se implican en la respuesta humoral, mientras que las células T se implican en la respuesta inmunitaria mediada por células. Tanto las células B como las células T llevan moléculas receptoras que reconocen objetivos específicos.

Las células T reconocen un objetivo "no propio", tal

como una estructura objetivo patogénica, solo después de que los antígenos (por ejemplo fragmentos pequeñas de un patógeno) se han procesado y presentado en combinación con un receptor "propio" llamado una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). En contraste, el receptor específico de antígeno de células B es una molécula de anticuerpo en la superficie de la célula B, y reconoce patógenos como tales cuando los anticuerpos sobre sus superficies se ligan a un antígeno extraño específico. Este complejo de antígeno/anticuerpo es captado por la célula B y se procesa por proteólisis en los péptidos. La célula B después muestra estos péptidos antigénicos sobre sus moléculas MHC clase II superficiales. Esta combinación de MHC y antígeno atrae una célula T auxiliar coincidente, que libera linfoquinas y activa la célula B. ya que la célula B activada comienza a dividirse, sus descendientes secretan millones de copias del anticuerpo que reconoce este antígeno. Estos anticuerpos circulan en el plasma sanguíneo y ganglios linfáticos, ligándose a los patógenos o células tumorales que expresan el antígeno y los marcan para la destrucción por activación completa o por captación y destrucción por fagocitos.

Como un componente celular del sistema inmunitario adaptivo, las células T citotóxicas ($CD8^+$) pueden formar una

respuesta CTL. Las células T citotóxicas ($CD8^+$) pueden reconocer péptidos de patógenos endógenos y autoantígenos ligados por las moléculas MHC tipo I. Las células T $CD8^+$ llevan a cabo su función exterminadora al liberar proteínas citotóxicas en la célula.

Los mecanismos del sistema inmunitario forman objetivos para los tratamientos curativos. Los métodos apropiados se basan típicamente en la administración de adyuvantes para inducir una respuesta inmunitaria innata o en administración de antígenos o inmunógenos a fin de provocar una respuesta inmunitaria adaptiva. Ya que los antígenos se basan típicamente en componentes específicos de patógenos (por ejemplo proteínas superficiales) o fragmentos de los mismos, la administración de ácidos nucleicos al paciente que es seguido por la expresión de los polipéptidos deseados, proteínas o antígenos se prevé también.

Hasta ahora los métodos convencionales para inducir la respuesta inmunitaria, inmunización o vacunación se basan en el uso de moléculas de ADN a fin de incorporar la información genética requerida en la célula. Varios métodos se han desarrollado para introducir el ADN en las células, tal como transfección de fosfato de calcio, transfección de polipreno, fusión de protoplastos, electroporación, microinyección y lipofección, lipofección que en particular ha probado ser un

método adecuado. Los virus de ADN del mismo modo se pueden usar como un vehículo de ADN. Debido a sus propiedades infecciosas, tales virus logran una tasa de transfección muy alta. Los virus usados se modifican genéticamente de tal manera que no se forman partículas infecciosas funcionales en la célula transfectada. A pesar de estas precauciones, sin embargo, no es posible descartar el riesgo de propagación descontrolada del gen introducido y los genes virales, por ejemplo debido a los eventos de recombinación potenciales. Esto también implica el riesgo de que el ADN se inserte en un gen intacto del genoma de la célula hospedera por ejemplo recombinación, con la consecuencia de que este gen se puede mutar y de esta manera inactivar completa o parcialmente o puede dar origen a información errónea. En otras palabras, la síntesis de un producto génico que es vital para la célula se puede suprimir completamente o alternativamente se expresa un producto génico modificado o incorrecto. Se presenta un riesgo particular si el ADN se integra en un gen que se implica en la regulación del crecimiento celular. En este caso, la célula hospedera se puede degenerar y conducir a cáncer o formación tumoral. Adicionalmente, si el ADN introducido en las células se va a expresar, es necesario que el vehículo de ADN correspondiente contenga un promotor potente, tal como el promotor CMV viral. La integración de

tales promotores en el genoma de la célula tratada puede dar por resultado alteraciones indeseadas de la regulación de la expresión génica en la célula. Otro riesgo de usar ADN como un agente para inducir una respuesta inmunitaria (por ejemplo como una vacuna) es la inducción de anticuerpos anti-ADN patogénicos en el paciente en quienes el ADN extraño se ha introducido, provocando de esta manera una respuesta inmunitaria (posiblemente fatal).

De esta manera, a fin de estimular de manera efectiva el sistema inmunitario para permitir el tratamiento de cáncer de pulmón mientras que se evitan los problemas de propagación descontrolada de un gen introducido debido a las composiciones basadas en ADN, se han desarrollado composiciones basadas en ARN. La WO2009/046738 proporciona una composición que comprende al menos un ARN que codifica al menos un antígeno seleccionado del grupo que consiste de NY-ESO-1, MAGE-C1 y MAGE-C2 y que codifica adicionalmente al menos un antígeno seleccionado del grupo que consiste de hTERT, WT1, MAGE-A2, 5T4, MAGE-A3, MUC1, Her-2/neu, NY-ESO-1, CEA, Survivina, MAGE-C1 y/o MAGE-C2. Aunque la combinación de al menos dos antígenos en la composición representa un paso importante hacia una inmunoterapia activa contra el cáncer de pulmón, el profesional aún se enfrenta - cuando busca opciones de tratamiento para un sujeto individual - con la

selección de una combinación de antígeno adecuado, que es tanto, efectiva y bien tolerada.

De esta manera, en general, existe una posibilidad y una necesidad por un sistema eficiente, que se puede usar para estimular efectivamente el sistema inmunitario para permitir el tratamiento de cáncer de pulmón, especialmente de cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC), mientras que se evitan los problemas encontrados cuando se usan composiciones que son conocidas en la técnica.

De esta manera, es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición, que a) permite el tratamiento de cáncer de pulmón al estimular el sistema inmunitario, mientras que b) evite las desventajas mencionadas en lo anterior.

De esta manera, es un objetivo de la presente invención proporcionar una vacuna contra el cáncer de pulmón o una composición para el tratamiento de cáncer de pulmón al estimular el sistema inmunitario.

El objetivo fundamental de la presente invención se resuelve por el contenido reivindicado.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Este objetivo se resuelve por el contenido de la presente invención, particularmente por una composición que

comprende al menos un ARNm, en donde al menos un ARNm codifica los siguientes antígenos:

- 5T4(Glicoproteína Trofoblástica, TPBG);
- Survivina (proteína 5 que contiene repetición IAP Baculoviral; BIRC5),
- NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York; CTAG1B),
- MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1);
- MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2), y
- MUC1 (Mucina 1),

o fragmentos de los mismos y en donde el al menos un ARNm es mono-, bi- o multicistrónico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las siguientes figuras se proponen para ilustrar la invención adicional. No se proponen para limitar el contenido de la invención a la misma.

Figura 1: representa la secuencia de ARNm 5T4(GC)-muag-A64-C30 (SEQ ID NO: 1), que codifica 5T4(Glicoproteína Trofoblástica, TPBG). El ARNm contiene los siguientes elementos de secuencia:

Una 5’-CAP, una secuencia de codificación optimizada con GC para la estabilización y un mejor uso de codón que codifica 5T4 de acuerdo con SEQ ID No. 3, la secuencia

estabilizante “muag” en la 3’-UTR de acuerdo con SEQ ID No.70, ~ 64 de Adenosina en el extremo 3’-terminal (cola poli-A), ~ 30 de Citosina en el extremo 3’-terminal (cola poli-C).

Figura 2: representa la secuencia de ARNm 5T4(GC)-muag-A64-C30-HistonaSL (SEQ ID NO: 19), que codifica 5T4(Glicoproteína Trofoblástica, TPBG). El ARNm contiene los siguientes elementos de secuencia:

Una 5’-CAP, una secuencia de codificación optimizada con GC para la estabilización y un mejor uso de codón que codifica 5T4 de acuerdo con SEQ ID No. 3, la secuencia estabilizante “muag” en la 3’-UTR de acuerdo con SEQ ID No.70, ~ 64 de Adenosina en el extremo 3’-terminal (cola poli-A), ~ 30 de Citosina en el extremo 3’-terminal (cola poli-C); y una secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con SEQ ID No. 72.

Figura 3: representa la secuencia de codificación de tipo natural, que codifica 5T4 (Glicoproteína Trofoblástica, TPBG), de acuerdo con SEQ ID NO: 2 es decir la secuencia de codificación (CDS) que codifica 5T4 (Glicoproteína Trofoblástica, TPBG) sin secuencia de codificación optimizada con GC.

Figura 4: representa la secuencia de codificación optimizada con GC que codifica 5T4 (Glicoproteína

Trofoblástica, TPBG) de acuerdo con SEQ ID NO: 3.

Figura 5: representa la secuencia ARNm de Survivina (GC)-muag-A64-C30 (SEQ ID NO: 4), que codifica Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5). El ARNm contiene los siguientes elementos de secuencia:

Una 5'-CAP, una secuencia de codificación optimizada con GC para la estabilización y un mejor uso de codón que codifica Survivina de acuerdo con SEQ ID No. 6, la secuencia estabilizante "muag" en la 3'-UTR de acuerdo con SEQ ID No.70, ~ 64 de Adenosina en el extremo 3'-terminal (cola poli-A), ~ 30 de Citosina en el extremo 3'- terminal (cola poli-C).

Figura 6: representa la secuencia de ARNm de Survivina (GC)-muag-A64-C30-HistonaSL (SEQ ID NO: 20), que codifica Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5). El ARNm contiene los siguientes elementos de secuencia:

Una 5'-CAP, una secuencia de codificación optimizada con GC para la estabilización y un mejor uso de codón que codifica Survivina de acuerdo con SEQ ID No. 6, la secuencia estabilizante "muag" en la 3'-UTR de acuerdo con SEQ ID No.70, ~ 64 de Adenosina en el extremo 3'-terminal (cola poli-A), ~ 30 de Citosina en el extremo 3'- terminal (cola

poli-C); y una secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con SEQ ID No. 72.

Figura 7: representa la secuencia de codificación de tipo natural, que codifica Survivina, de acuerdo con SEQ ID NO: 5, es decir la secuencia de codificación (CDS) que codifica Survivina sin secuencia de codificación optimizada con GC.

Figura 8: representa la secuencia de codificación optimizada con GC que codifica Survivina de acuerdo con SEQ ID NO: 6.

Figura 9: representa la secuencia de ARNm NY-ESO-1(GC)-muag-A64-C30 (SEQ ID NO: 7), que codifica NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York, CTAG1B). El ARNm contiene los siguientes elementos de secuencia:

Una 5'-CAP, una secuencia de codificación optimizada con GC para la estabilización y un mejor uso de codón que codifica NY-ESO-1 de acuerdo con SEQ ID No. 9, la secuencia estabilizante "muag" en la 3'-UTR de acuerdo con SEQ ID No.70, ~ 64 de Adenosina en el extremo 3'-terminal (cola poli-A), ~ 30 de Citosina en el extremo 3'-terminal (cola poli-C).

Figura 10: representa la secuencia de ARNm NY-ESO-1(GC)-muag-A64-C30-HistonaSL (SEQ ID NO: 21), que codifica NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York,

CTAG1B). El ARNm contiene los siguientes elementos de secuencia:

Una 5'-CAP, una secuencia de codificación optimizada con GC para la estabilización y un mejor uso de codón que codifica NY-ESO-1 de acuerdo con SEQ ID No. 9, la secuencia estabilizante "muag" en la 3'-UTR de acuerdo con SEQ ID No.70, ~ 64 de Adenosina en el extremo 3'-terminal (cola poli-A), ~ 30 de Citosina en el extremo 3'-terminal (cola poli-C); y una secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con SEQ ID No. 72.

Figura 11: representa la secuencia de codificación de tipo natural, que codifica NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York, CTAG1B), de acuerdo con SEQ ID NO: 8, es decir la secuencia de codificación (CDS) que codifica NY-ESO-1 sin secuencia de codificación optimizada con GC.

Figura 12: representa la secuencia de codificación optimizada con GC que codifica NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York, CTAG1B)de acuerdo con SEQ ID NO: 9.

Figura 13: representa la secuencia de ARNm MAGE-C1 (aa 613-1142) (GC)-muag-A64-C30 (SEQ ID NO: 10), que codifica MAGE-C1 que comprende la secuencia de aminoácidos aa 613-1142 de la proteína de tipo natural MAGE-C1. El ARNm contiene los

siguientes elementos de secuencia:

Una 5’-CAP, una secuencia de codificación optimizada con GC para la estabilización y un mejor uso de codón que codifica MAGE-C1 (aa 613-1142) de acuerdo con SEQ ID No. 25, la secuencia estabilizante “muag” en la 3’-UTR de acuerdo con SEQ ID No.70, ~ 64 de Adenosina en el extremo 3’-terminal (cola poli-A), ~ 30 de Citosina en el extremo 3’- terminal (cola poli-C).

Figura 14: representa la secuencia de ARNm MAGE-C1 (aa 613-1142) (GC)-muag-A64-C30-HistonaSL (SEQ ID NO: 22), que codifica MAGE-C1 (aa 613-1142). El ARNm contiene los siguientes elementos de secuencia:

Una 5’-CAP, una secuencia de codificación optimizada con GC para la estabilización y un mejor uso de codón que codifica MAGE-C1 (aa 613-1142) de acuerdo con SEQ ID No. 25, la secuencia estabilizante “muag” en la 3’-UTR de acuerdo con SEQ ID No.70, ~ 64 de Adenosina en el extremo 3’-terminal (cola poli-A), ~ 30 de Citosina en el extremo 3’-terminal (cola poli-C); y una secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con SEQ ID No. 72.

Figura 15: representa la secuencia de codificación de tipo natural, que codifica la proteína de longitud completa de MAGE-C1 de acuerdo con SEQ ID NO: 11, es decir la secuencia de codificación (CDS) que codifica MAGE-C1 sin

secuencia de codificación optimizada con GC.

Figura 16: representa la secuencia de codificación optimizada con GC que codifica la proteína de longitud completa de MAGE-C1 de acuerdo con SEQ ID NO: 12.

Figura 17: representa la secuencia de codificación optimizada con GC que codifica MAGE-C1 (aa 613-1142) de acuerdo con SEQ ID NO: 25.

Figura 18: representa la secuencia de ARNm MAGE-C2(GC)-muag-A64-C30 (SEQ ID NO: 13), que codifica MAGE-C2. El ARNm contiene los siguientes elementos de secuencia: Una 5'-CAP, una secuencia de codificación optimizada con GC para la estabilización y un mejor uso de codón que codifica MAGE-C2 de acuerdo con SEQ ID No. 15, la secuencia estabilizante "muag" en la 3'-UTR de acuerdo con SEQ ID No.70, ~ 64 de Adenosina en el extremo 3'-terminal (cola poli-A), ~ 30 de Citosina en el extremo 3'-terminal (cola poli-C).

Figura 19: representa la secuencia de ARNm MAGE-C2(GC)-muag-A64-C30-HistonaSL (SEQ ID NO: 21), que codifica MAGE-C2. El ARNm contiene los siguientes elementos de secuencia:

Una 5'-CAP, una secuencia de codificación optimizada con GC para la estabilización y un mejor uso de codón que codifica MAGE-C2 de acuerdo con SEQ ID No. 9, la secuencia estabilizante "muag" en la 3'-UTR de acuerdo con SEQ ID

No.70, ~ 64 de Adenosina en el extremo 3’-terminal (cola poli-A), ~ 30 de Citosina en el extremo 3’-terminal (cola poli-C); y una secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con SEQ ID No. 72.

Figura 20: representa la secuencia de codificación de tipo natural, que codifica MAGE-C2, de acuerdo con SEQ ID NO: 14, es decir la secuencia de codificación (CDS) que codifica MAGE-C2 sin secuencia de codificación optimizada con GC.

Figura 21: representa la secuencia de codificación optimizada con GC que codifica MAGE-C2 de acuerdo con SEQ ID NO: 15.

Figura 22: representa la secuencia de ARNm MUC1 5xVNTR (GC)-muag-A64-C30 (SEQ ID NO: 16), que codifica MUC1 (Mucina 1) que comprende 5 repeticiones en tándem. El ARNm contiene los siguientes elementos de secuencia:

Una 5’-CAP, una secuencia de codificación optimizada con GC para la estabilización y un mejor uso de codón que codifica MUC1 5xVNTR de acuerdo con SEQ ID No. 18, la secuencia estabilizante “muag” en la 3’-UTR de acuerdo con SEQ ID No.70, ~ 64 de Adenosina en el extremo 3’-terminal (cola poli-A), ~ 30 de Citosina en el extremo 3’-terminal (cola poli-C).

Figura 23: representa la secuencia de ARNm MUC1

5xVNTR (GC)-muag-A64-C30-HistonaSL (SEQ ID NO: 24), que codifica MUC1 (Mucina 1) que comprende 5 repeticiones en tándem. El ARNm contiene los siguientes elementos de secuencia:

Una 5'-CAP, una secuencia de codificación optimizada con GC para la estabilización y un mejor uso de codón que codifica MUC1 5xVNTR de acuerdo con SEQ ID No. 18, la secuencia estabilizante "muag" en la 3'-UTR de acuerdo con SEQ ID No.70, ~ 64 de Adenosina en el extremo 3'-terminal (cola poli-A), ~ 30 de Citosina en el extremo 3'- terminal (cola poli-C); y una secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con SEQ ID No. 72.

Figura 24: representa la secuencia de codificación de tipo natural, que codifica MUC1 5xVNTR, de acuerdo con SEQ ID NO: 17, es decir la secuencia de codificación (CDS) que codifica MUC1sin secuencia de codificación optimizada con GC.

Figura 25: representa la secuencia de codificación optimizada con GC que codifica MUC1 5xVNTRde acuerdo con SEQ ID NO: 18.

Figura 26: muestra la detección de la respuesta inmunitaria celular específica de MUC1 por ELISPOT. Ratones C57BL/6 se vacunaron con 32µg MUC1-RNActive^{MR} (SEQ ID NO: 16) en los días 1, 5, 8, 12 y 15. El análisis ELISpot ex vivo de la secreción de IFN-gamma en los esplenocitos de ratones

vacunados y de control se llevó a cabo en el día 6 después de la última vacunación. Las células se estimularon sobre la placa ya sea con péptido derivado de MUC1 (epítopo MHC-clase I predicho) o con el péptido de control. La gráfica muestra puntos de datos individuales para ratones individuales.

Figura 27: Muestra el efecto de la combinación de la inmunoterapia de ARN con terapia de radiación en el tratamiento de carcinoma de pulmón de Lewis inmunogénico y radioresistente bajo (LLC).

Figura 28: muestra la secuencia de proteínas de 5T4 NP_001159864.1 de acuerdo con SEQ ID NO: 75.

Figura 29: muestra la secuencia de proteínas de Survivina (BIRC5) O15392de acuerdo con SEQ ID NO: 76.

Figura 30: muestra la secuencia de proteínas de Survivina (BIRC5) NP_001159.2 de acuerdo con SEQ ID NO: 77.

Figura 31: muestra la secuencia de proteínas de NY-ESO-1 NP_001318.1 de acuerdo con SEQ ID NO: 78.

Figura 32: muestra la secuencia de proteínas de MAGE-C1 NP_005453.2 de acuerdo con SEQ ID NO: 79.

Figura 33: muestra la secuencia de proteínas de MAGE-C2 NP_057333.1 de acuerdo con SEQ ID NO: 80.

Figura 34: muestra la secuencia de proteínas de la proteína MUC1 J05582.1 de acuerdo con SEQ ID NO: 81.

Figura 35: muestra la secuencia de proteínas de la

Proteína 5xVNTR de acuerdo con SEQ ID NO: 82.

Figura 36: representa la secuencia de codificación de tipo natural, que codifica MUC1, de acuerdo con SEQ ID NO: 83, es decir la secuencia de codificación de longitud completa (CDS) que codifica MUC1 sin secuencia de codificación optimizada con GC.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Sorprendentemente, se ha descubierto que la combinación específica de los antígenos, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos del grupo mencionado en lo anterior codificado por al menos un ARNm de la composición de acuerdo con la presente invención, es capaz de estimular efectivamente el sistema inmunitario (adaptivo) para permitir el tratamiento de cáncer de pulmón, de manera preferente de cánceres de pulmón de células no pequeñas y enfermedades y trastornos relacionados con el mismo. Los efectos ventajosos en el tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en lo anterior se logran independientemente si la combinación de antígenos de acuerdo con la invención se suministra como una sola composición o por administración separada de los antígenos individuales. Por consiguiente, cualquier combinación de antígenos descritos en la presente, por ejemplo en una forma de seis formulaciones de ARNm separadas,

puede cumplir los mismos propósitos y logra el efecto deseado. El número de respondedores a tal estrategia de vacunación se espera que se incremente significativamente como es comparado con otros procedimientos. En la presente los términos antígenos, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos se pueden usar sinónimamente. En el contexto de la presente invención, una composición inventiva se entenderá adicionalmente como una composición, que es capaz de inducir una respuesta inmunitaria, de manera preferente una respuesta inmunitaria adaptiva como se define en la presente, debido al menos uno del componente(s) contenido en la composición o, más bien, debido a al menos uno de los antígenos codificados por el al menos un componente de la composición, es decir, por al menos un ARNm que codifica los antígenos como se define en lo anterior. De acuerdo con la invención, la combinación de antígenos, ya sea administrados separadamente (por ejemplo concurrentemente) o como una composición individual, es capaz de inducir la respuesta inmunitaria deseada. La administración separada puede significar que los ARNms distintos sean ya sea esencialmente de manera simultánea, por ejemplo, dentro de 10 minutos o en tiempo escalonado durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo más de 30 minutos.

En lo siguiente, la combinación de antígenos de acuerdo

con la invención se ilustrará por la descripción de una composición que comprende al menos un ARNm que codifica la combinación de antígenos. Se entiende que al menos un ARNm que de acuerdo con la invención se caracteriza por los aspectos como se describe en la presente, independientemente de si administra como una sola composición o en la forma de formulaciones separadas, por ejemplo formuladas como seis ARNms separados, cada uno de los cuales codifica un antígeno y que se administran separadamente (por ejemplo concurrentemente).

Entre la gran cantidad de antígenos expresados en las células de cáncer de pulmón, de acuerdo con la presente invención se han seleccionado los seis antígenos como se define en la presente, es decir 5T4, Survivina, NY-ESO-1, MAGE-C1, MAGE-C2 y MUC1. Estos antígenos se han identificado como objetivos potenciales en la inmunoterapia. De acuerdo con la invención, uno o más de los antígenos anteriores se codifica por al menos una secuencia de ORF/región de codificación/codificación proporcionada por al menos un ARNm. En este contexto, un ARN mensajero es típicamente un ARN de hebra individual, que se compone de (al menos) varios elementos estructurales, por ejemplo una región 5′ UTR opcional, un sitio de ligación ribosómica colocado cadena arriba opcional seguido por una región de codificación, una

región 3’ UTR opcional, que se puede seguir por una cola poli-A (y/o una cola poli-C). De acuerdo con la invención, la composición comprende al menos un ARNm, que codifica al menos seis antígenos definidos en lo anterior. En la presente, un ARNm puede codificar uno o más antígenos siempre y cuando la composición como tal proporcioné los al menos seis antígenos como se define en lo anterior. El al menos un ARNm de la composición de esta manera puede comprender más de una secuencia ORF/región de codificación/codificación, en donde la composición general comprende al menos una región de codificación para cada uno de los al menos seis antígenos como se define en lo anterior. Alternativamente, una región de codificación para cada uno de los al menos seis antígenos se puede situar en ARNms separados de la composición. Las modalidades más preferidas para al menos un ARNm se proporcionan a continuación:

De acuerdo con la presente invención, el al menos un ARNm de la composición codifica 5T4. “5T4” es Glicoproteína Trofoblástica. Harrop, Connolly ***y colaboradores*** (2006) reportó que el antígeno oncofetal humano 5T4 es una glicoproteína de membrana rica en leucina 72-kDa que se expresa en altos niveles en la placenta y también en una amplia gama de carcinomas humanos incluyendo cánceres colorectales, gástricos, renales y de ovario pero de vez en

cuando en los tejidos normales (ver Harrop, R., N. Connolly, *y colaboradores* (2006). "Vaccination of colorectal cancer pacientes with modified Vaccinia Ankara delivering the tumor antigen 5T4 (TroVax) induces immune responses which correlate with disease control: a phase I/II trial." Clin Cancer Res 12(11 Pt 1): 3416-24). La sobreexpresión de 5T4 se asocia con prognosis deficiente en pacientes con carcinoma colorectal, gástrico y de ovario. A pesar de tales factores de combinación, las respuestas inmunes celulares y/o humorales específicas de 5T4 se indujeron en la mayoría de pacientes (16 de 17; 94%) después de la inmunización con TroVax, que se consideró alentadora comparada con muchos otros ensayos de inmunoterapia cancerosa. En resumen, mostraron seguridad e inmunogenicidad del TroVax suministrado a través de vías de administración i.m. e i.d. Zhao y Wang (2007) (Zhao, Y. and Y. Wang (2007). "5T4 oncotrophoblast glycoprotein: janus molecule in life and a novel potential target against tumors." Cell Mol Immunol 4(2): 99-104) reportaron que la glicoproteína oncotrofoblástica 5T4 es una proteína transmembrana expresada en el tejido embriónico y varias superficies de células tumorales malignas. Desempeña una función vital en los múltiplos procesos biológicos y patológicos incluyendo migración celular masiva durante la embriogénesis, invasión celular asociada con el implante, y

metástasis neoplásica en la progresión de la tumorigénesis. De acuerdo con Kopreski, Benko *y colaboradores* (2001) 5T4 es una glicoproteína trofoblástica frecuentemente sobreexpresada en afecciones malignas epiteliales que proporciona un objetivo potencial para los productos terapéuticos contra el cáncer (ver Kopreski, M. S., F. A. Benko, *y colaboradores* (2001). "Circulating RNA as a tumor marker: detection of 5T4 mRNA in breast and lung cancer patient serum." Ann N Y Acad Sci 945: 172-8). El suero se recolectó de 19 pacientes con cáncer de mama avanzado, (5 pacientes) o cáncer de pulmón de células no pequeñas (14 pacientes), y de 25 voluntarios de control normales que tiene ARN amplificables. El ARN extraído del suero se amplificó por RT-PCR usando reacciones de dos etapas, hemianidadas, con productos detectados por electroforesis en gel. El 5T4 ARNm se detectó de manera reproducible en 8/19 (42%) de suero de pacientes con cáncer, incluyendo 2/5 sueros de pacientes con cáncer de mama y 6/14 de suero de pacientes con cáncer de pulmón, pero en solo 3/25 (12%) sueros de control normales ($p = 0.035$).

En el contexto de esta invención, la secuencia preferida del al menos un ARN que codifica el antígeno 5T4 puede contener una secuencia de codificación como se muestra en la Figura 3 (SEQ ID NO: 2), y – de manera más preferente - como

se muestra en la Figura 4 (SEQ ID NO: 3). De manera aún más preferente, el al menos un ARNm contiene o consiste de una secuencia como se muestra en la Figura 1 o 2 (SEQ ID NO: 1 o 19). De acuerdo con una modalidad preferida adicional, el al menos un ARN de la composición puede codificar alternativamente un antígeno 5T4 seleccionado de un fragmento, una variante o un epítopo de 5T4 en donde el al menos un ARNm comprende un fragmento o variante de la secuencia como se muestra en cualquiera de las Figuras 1, 2, 3 o 4 (SEQ ID NO: 1, 2, 3 o 19).

Adicionalmente, el al menos un ARNm comprende de manera preferente una secuencia que codifica una secuencia de aminoácidos como se muestra en la Figura 28 (SEQ ID NO: 75), o un fragmento, una variante o un epítopo del mismo.

El al menos un ARNm de la composición codifica adicionalmente Survivina. "Survivina" es 5 que contiene repetición IAP baculoviral (survivina). Grube, Moritz ***y colaboradores*** (2007) descubrieron Survivina (ver Grube, M., S. Moritz, ***y colaboradores*** (2007). "CD8+ T cells reactive to survivin antigen in pacientes with multiple myeloma." Clin Cancer Res 13(3): 1053-60). La survivina es un miembro de los inhibidores de la familia de apoptosis y se sobreexpresa en diferentes tipos de afecciones malignas. Las células T citotóxicas que reconocen epítopos de survivina se pueden

inducir ***in vitro*** y por vacunación en pacientes con leucemia, cáncer de mama y melanoma. Se investigó si las células T CD8+ específicas de survivina se presentan en pacientes con mieloma múltiple y las células T que reconocen el péptido de survivina ligado a HLA-A2.1 se detectaron en 9 de 23 pacientes y en 1 de 21 voluntarios sanos. Las células T reactivas a la survivina se identificaron como células T efectoras terminalmente diferenciadas (CD8+, CD45RA+, y CCR7-). La expresión de la survivina positiva de las células de mieloma en los especímenes de médula ósea se mostró en 7 de 11 pacientes. La survivina se expresa en gran medida en la mayoría de células cancerosas humanas de origen epitelial y hematopoyético, y la sobreexpresión se asocia con la progresión de cáncer, prognosis deficiente, resistencia, y supervivencia corta de pacientes. Duffy, O'Donovan (2007) describieron que la Survivina es una proteína de 16.5 kDa sobreexpresada en la mayoría de todas las afecciones malignas pero detecta pocas veces en tejidos adultos diferenciados normales (ver Duffy, M. J., N. O'Donovan, ***y colaboradores*** (2007). "Survivin: a promising tumor biomarker." Cancer Lett 249(1): 49-60). Funcionalmente, la survivina ha mostrado que inhibe la apoptosis, promueve la proliferación celular y mejora la angiogénesis. Consistente con esta función en estos procesos, la survivina se describió como que desempeña una

función clave en la progresión del cáncer. Debido a la gran diferencia en la expresión entre el tejido normal y maligno y su función causal en la progresión del cáncer, la survivina está actualmente sometiéndose a investigación intensiva como un marcador tumoral potencial. Los datos emergentes sugieren que la medición de la survivina puede ayudar en la diagnosis temprana de cáncer de vejiga, determina la prognosis en múltiples tipos de cáncer y predice la respuesta a diversas terapias anti-cáncer. Zeis, Siegel *y colaboradores* (2003) mostró que las CTLs específicas de survivina humanas generadas de PBMC por estimulación con células dendríticas autólogas transfectadas con survivina-ARN fueron citotóxicas para un intervalo de líneas de células malignas hematopoyéticas y células tumorales primarias aisladas de pacientes con leucemia mieloide aguda (ver Zeis, M., S. Siegel, *y colaboradores*(2003). "Generation of cytotoxic responses in mice and human individuals against hematological malignancies using survivin-RNA-transfected dendritic cells." J Immunol 170(11): 5391-7). También mostró que la vacunación de ratones con células dendríticas y transfectadas con survivina-ARN condujo a una resistencia a largo plazo por estimulación por un linfoma que expresa survivina, mostrando el potencial de la survivina como un Ag de rechazo tumoral.

En el contexto de esta invención, la secuencia preferida

del al menos un ARNm que codifica Survivina puede contener una secuencia de codificación como se muestra en la Figura 7 (SEQ ID NO: 5), y – de manera más preferible - como se muestra en la Figura 8 (SEQ ID NO: 6). De manera aún más preferente, el a menos un ARNm contiene o consiste de una secuencia como se muestra en la Figura 5 o 6 (SEQ ID NO: 4 o 20). De acuerdo con una modalidad preferida adicional, el al menos un ARNm de la composición puede codificar alternativamente un antígeno de survivina seleccionado de un fragmento, una variante o un epítopo de survivina, en donde el al menos un ARNm comprende un fragmento variante de la secuencia como se muestra en las Figuras 5, 6, 7 u 8 (SEQ ID NO: 4, 5, 6 o 20).

Adicionalmente, el al menos un ARNm comprende de manera preferente una secuencia que codifica para una secuencia de aminoácidos como se muestra en la Figura 29 o 30 (SEQ ID NO: 76 o 77), o un fragmento, una variante o un epítopo del mismo.

El al menos un ARNm de la composición que codifica adicionalmente NY-ESO-1. "NY-ESO-1" es antígeno 1B de cáncer/testículo. Chen, Scanlan *y colaboradores* (1997) reportaron la expresión de ARNm de NY-ESO-1 en varios tumores humanos mediante RT-PCR que encuentra Melanoma 23/67, Cáncer de ovario 2/8, Cáncer de mama 10/33, Cáncer de tiroides 2/5,

Cáncer de próstata 4/16, Cáncer de vejiga 4/5, Cáncer de colon 0/16, linfoma de Burkitt 1/2, Glioma 0/15, Carcinoma de células basales 0/2, Cáncer gástrico 0/12, Leiomiosarcoma 0/2, Cáncer de pulmón 2/12, Otros sarcomas 0/2, Cáncer renal 0/10, Cáncer Pancreático 0/2, Linfoma 0/10, Seminoma 0/1, Hepatoma 2/7, Tumor de la médula espinal 0/1 (ver Chen, Y. T., M. J. Scanlan, *y colaboradores*(1997). "A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening." Proc Natl Acad Sci U S A 94(5): 1914-8). Jager, Karbach *y colaboradores* (2006) reportaron que NY-ESO-1 es un antígeno de cáncer/testículo expresado en una gama de afecciones malignas humanas, y que una cantidad de estrategias de vacuna que fijan como objetivo NY-ESO-1 están siendo desarrolladas (ver Jager, E., J. Karbach, *y colaboradores* (2006). "Recombinant vaccinia/fowlpox NY-ESO-1 vaccines induce both humoral and cellular NY-ESO-1-specific immune responses in cancer pacientes." Proc Natl Acad Sci U S A 103(39): 14453-8). En el estudio presentado, la seguridad e inmunogenicidad de la vaccinia-NY-ESO-1 recombinante y fowlpox-NY-ESO-1 recombinante se analizaron en una serie de 36 pacientes con una gama de diferentes tipos tumorales. Cada constructo primero se sometió a prueba individualmente en dos niveles de dosis diferentes y después en una configuración de cebador-

refuerzo con la vacinia-NY-ESO-1 recombinante seguido por fowlpox-NY-ESO-1 recombinante. Las vacunas fueron bien toleradas ya sea individualmente o conjuntamente. Las respuestas del anticuerpo específico de NY-ESO-1-specific y/o respuestas de células T CD8 y CD4 específicas dirigidas contra una amplia gama de epítopos NY-ESO-1 se indujeron por un curso de al menos cuatro vacunaciones en intervalos mensuales en alta proporción de pacientes. Los clones de células T CD8 derivados de cinco pacientes vacunados mostraron que lisan las células objetivo de melanoma que expresan NY-ESO-1. En varios pacientes con melanoma, hubo una fuerte expresión de que el curso natural de la enfermedad fue influida favorablemente por la vacunación. Davis, Chen ***y colaboradores*** (2004) reportaron que los péptidos NY-ESO-1 restringidos de HLA-A2 inyectados intradérmicamente mostraron que son seguros e inmunognéicos (Davis, I. D., W. Chen, ***y colaboradores*** (2004). "Recombinant NY-ESO-1 protein with ISCOMATRIX adjuvant induces broad integrated antibody and CD4(+) and CD8(+) T cell responses in humans." Proc Natl Acad Sci U S A 101(29): 10697-702). Aunque estos ensayos se diseñaron solo para determinar la seguridad e inmunogenicidad, algunos pacientes mostraron regresión tumoral o estabilización de la enfermedad. Se expresó adicionalmente por Jager, Gnjatic ***y colaboradores*** (2000) que

una respuesta inmunitaria específica de NY-ESO-1 amplia que incluye respuestas de anticuerpo y células T CD4 y CD8 se observó después de la inmunización con la proteína NY-ESO-1 recombinante combinada con el adyuvante ISCOMATRIX (CSL Ltd., Parkville, Victoria, Australia) en pacientes con melanoma que expresa NY-ESO-1 resecado (ver Jager, E., S. Gnjatic, ***y colaboradores*** (2000). "Induction of primary NY-ESO-1 immunity: CD8+ T lymphocyte and antibody responses in peptide-vaccinated pacientes with NY-ESO-1+ cancers." Proc Natl Acad Sci U S A 97(22): 12198-203). Esta respuesta inmunitaria a la vacuna pareció que se asocia con supervivencia sin enfermedad prolongada. Adicionalmente Odunsi, Qian ***y colaboradores*** (2007) reportaron que la vacunación con un péptido NY-ESO-1 induce respuestas humorales y de células T integradas en el cáncer de ovario (ver Odunsi, K., F. Qian, ***y colaboradores*** (2007). "Vaccination with an NY-ESO-1 peptide of HLA class I/II specificities induces integrated humoral and T cell responses in ovarian cancer." Proc Natl Acad Sci U S A 104(31): 12837-42).

En el contexto de esta invención, la secuencia preferida del al menos un ARNm que codifica el antígeno NY-ESO-1 puede contener una secuencia de codificación como se muestra en la Figura 11 (SEQ ID NO: 8), y – de manera más preferente - como

se muestra en la Figura 12 (SEQ ID NO: 9). De manera aún más preferente, el al menos ARNm contiene o consiste de una secuencia como se muestra en la Figura 9 o 10 (SEQ ID NO: 7 o 21). De acuerdo con una modalidad preferida adicional, el al menos un ARNm de la composición puede codificar alternativamente un antígeno aNY-ESO-1 seleccionado de un fragmento, una variante o un epítopo de NY-ESO-1, en donde el al menos un ARNm comprende un fragmento o variante de la secuencia como se muestra en cualquiera de las Figuras 9, 10, 11, o 12 (SEQ ID NO: 7, 8, 9 o 21).

Adicionalmente, el al menos un ARNm comprende de manera preferente una secuencia que codifica para una secuencia de aminoácidos como se muestra en la Figura 31 (SEQ ID NO: 78), o un fragmento, una variante o un epítopo del mismo.

El al menos un ARNm de la composición codifica adicionalmente MAGE-C1. "MAGE-C1" es la Familia C de antígenos de melanoma, 1. Lucas, De Smet ***y colaboradores*** (1998) identificaron recientemente el MAGE-C1 al llevar a cabo el RDA (ver Lucas, S., C. De Smet, ***y colaboradores*** (1998). "Identification of a new MAGE gene with tumor-specific expression by representational difference analysis." Cancer Res 58(4): 743-52). El MAGE-C1 no se expresó en un panel de tejidos normales sometidos a prueba con la excepción de los testículos. Entre las muestras tumorales, el MAGE-C1

se expresó frecuentemente en seminomas, melanomas, y carcinomas de vejiga. También se expresó en una fracción significativa de carcinomas de cabeza y cuello, carcinomas de mama, carcinomas de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinomas de próstata y sarcomas. Jungbluth, Chen *y colaboradores* (2002) describió la expresión de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de testículos, cáncer de vejiga, melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas (39%) (ver Jungbluth, A. A., Y. T. Chen, *y colaboradores*(2002). "CT7 (MAGE-C1) antigen expression in normal and neoplastic tissues." Int J Cancer 99(6): 839-45). Gure, Chua *y colaboradores* (2005) analyzed tumors from 523 non-small-cell lung cancer (NSCLC) pacientes for the expression of cancer-testis antigens (see Gure, A. O., R. Chua, *y colaboradores* (2005). "Cancer-testis genes are coordinately expressed and are markers of poor outcome in non-small cell lung cancer." Clin Cancer Res 11(22): 8055-62). El MAGE-C1 estuvo presente en 18,8%. Scanlan, Altorki *y colaboradores* (2000) reportaron adicionalmente la expresión de los antígenos CT en 33 cánceres de pulmón de células no pequeñas: MAGE-C1: 30% (ver Scanlan, M. J., N. K. Altorki, *y colaboradores* (2000). "Expression of cancer-testis antigens in lung cancer: definition of bromodomain testis-specific gene (BRDT) as a new CT gene, CT9." Cancer Lett 150(2): 155-

64).

En el contexto de esta invención, la secuencia preferida del al menos un ARNm que codifica el antígeno MAGE-C1 puede contener una secuencia de codificación como se muestra en la Figura 15 (SEQ ID NO: 11), y – de manera más preferente – como se muestra en la Figura 16 (SEQ ID NO: 12) o de manera aún más preferente en la Figura 17 (SEQ ID NO: 25). De manera aún más preferente, el al menos un ARNm contiene o consiste de una secuencia como se muestra en las Figuras 13 o 14 (SEQ ID NO: 10 o 22). De acuerdo con una modalidad adicional preferida, el al menos un ARNm de la composición puede codificar alternativamente el antígeno MAGE-C1 seleccionado de un fragmento, una variante o un epítopo de un MAGE-C1, en donde el al menos un ARNm comprende un fragmento o variante de la secuencia como se muestra en la cualquiera de las Figuras 13, 14, 15, 16, o 17 (SEQ ID NO: 10, 11, 12, 22 o 25).

Adicionalmente, el al menos un ARNm comprende de manera preferente una secuencia que codifica para una secuencia de aminoácidos como se muestra en la Figura 32 (SEQ ID NO: 79), o un fragmento, una variante o un epítopo del mismo.

El al menos un ARNm de la composición codifica adicionalmente MAGE-C2. “MAGE-C2” es la familia C2 de antígenos de melanoma. Lucas, De Plaen *y colaboradores* (2000)

identificó recientemente el MAGE-C2 al llevar a cabo RDA en una línea de células de melanoma (ver Lucas, S., E. De Plaen, ***y colaboradores*** (2000). "MAGE-B5, MAGE-B6, MAGE-C2, and MAGE-C3: four new members of the MAGE family with tumor-specific expression." Int J Cancer 87(1): 55-60). El MAGE-C2 no se expresó en un panel de tejidos normales sometidos a prueba con excepción de los testículos. Entre las muestras tumorales, el MAGE-C2 se expresó frecuentemente en seminomas, melanomas, y carcinomas de vejiga. También se expresó en una fracción significativa de carcinomas de cabeza y cuello, carcinomas de mama, carcinomas de células no pequeñas y sarcomas. Scanlan, Altorki ***y colaboradores*** (2000) reportó la expresión de antígenos CT en 33 cánceres de pulmón de células no pequeñas: MAGE-C2: 30% (ver Scanlan, M. J., N. K. Altorki, ***y colaboradores*** (2000). "Expression of cancer-testis antigens in lung cancer: definition of bromodomain testis-specific gene (BRDT) as a new CT gene, CT9." Cancer Lett 150(2): 155-64).

En el contexto de esta invención, la secuencia preferida del al menos un ARNm que codifica el antígeno MAGE-C2 puede contener una secuencia de codificación como se muestra en la Figura 20 (SEQ ID NO: 14), y – de manera más preferente – como se muestra en la Figura 21 (SEQ ID NO: 15). De manera aún más preferente, el al menos un ARNm contiene o consiste

de una secuencia como se muestra en la Figura 18 o 19 (SEQ ID NO: 13 o 23). De acuerdo con una modalidad preferida adicional, el al menos un ARNm de la composición puede codificar alternativamente un antígeno MAGE-C2 seleccionado de un fragmento, una variante o un epítopo de MAGE-C2, en donde el al menos un ARNm comprende un fragmenta o variante de la secuencia como se muestra en la cualquiera de las Figuras 18, 19, 20 o 21 (SEQ ID NO: 13, 14, 15 o 23). Adicionalmente, el al menos un ARNm comprende de manera preferente una secuencia que codifica para una secuencia de aminoácidos como se muestra en la Figura 33 (SEQ ID NO: 80), o un fragmento, una variante o un epítopo del mismo.

Finalmente, el al menos un ARNm de la composición codifica adicionalmente MUC1. "MUC1" es mucina 1. Las mucinas asociadas con el cáncer se cree que promueven la metástasis al facilitar la adhesión de células malignas a la superficie de células endoteliales. De acuerdo con Denda-Nagai e Irimura (2000) (Denda-Nagai, K. and T. Irimura (2000). "MUC1 in carcinoma-host interactions." Glycoconj J 17(7-9): 649-58) el MUC-1 se sobreexpresa en 90% de todos los adenocarcinomas, incluyendo de mama, de pulmón, de páncreas, de próstata, de estómago, de colon y de ovario. Kontani, Taguchi ***y colaboradores*** (2001) encontró que el MUC-1 se ha descubierto que se expresa en 60% de cánceres de pulmón (ver Kontani, K.,

O. Taguchi, *y colaboradores* (2001). "Modulation of MUC1 mucin as an escape mechanism of breast cancer cells from autologous cytotoxic T-lymphocytes." Br J Cancer 84(9): 1258-64), mientras que Kontani, Taguchi *y colaboradores*(2003) encontró en un estudio que analiza el uso de DCs pulsadas con los antígenos MUC1 inducen inmunidad celular en los cánceres positivos de MUC1, que clínicamente siete de nueve pacientes positivos de MUC-1 respondieron al tratamiento con ya sea una reducción en los niveles de marcadores tumorales o la desaparición de la efusión pleural maligna (ver Kontani, K., O. Taguchi, *y colaboradores* (2003). "Dendritic cell vaccine immunotherapy of cancer targeting MUC1 mucin." Int J Mol Med 12(4): 493-502). Tres de estos pacientes que responden tuvieron NSCLC. Palmer, Parker *y colaboradores* (2001) reportó que en un ensayo clínico fase I usando el péptido MUC1 en el NSCLC de etapa III/IV, se estableció la seguridad y tolerabilidad de este agente (ver Palmer, M., J. Parker, *y colaboradores* (2001). "Phase I study of the BLP25 (MUC1 peptide) liposomal vaccine for active specific immunotherapy en la etapa IIIB/IV non-small-cell lung cancer." Clin Lung Cancer 3(1): 49-57; discussion 58). Cinco de 12 pacientes (42%) tuvieron respuestas inmunológicas, y 4 de 12 pacientes (33%) lograron la enfermedad estable. Wierecky, Mueller *y colaboradores* (2006) identificaron adicionalmente dos

péptidos 9-mer novedosos de ligación a HLA-A2 del TAA MUC1, que se sobreexpresa en varias afecciones malignas hematológicas y epiteliales (ver Wierecky, J., M. Mueller, *y colaboradores* (2006). "Dendritic cell-based cancer immunotherapy targeting MUC-1." Cancer Immunol Immunother 55(1): 63-7). Las células T citotóxicas generadas después del pulsado de DC con estos péptidos fue capaz de inducir la lisis de células tumorales que expresan MUC1 en una forma específica de antígeno y restringida de HLA. Dentro de dos estudios clínicos, se mostró que la vacunación de pacientes con cáncer avanzado usando DCs pulsadas con péptidos derivados de MUC1 fue bien tolerada sin efectos secundarios serios y fue capaz de inducir respuestas inmunológicas. De 20 pacientes con carcinoma de células renales metastásico, 6 pacientes mostraron regresión de la metástasis con 3 respuestas objetivas (1 CR, 2 PR).

En el contexto de esta invención, al secuencia preferida del al menos un ARNm que codifica el antígeno MUC1 puede contener una secuencia de codificación como se muestra en las Figura 24 o 36 (SEQ ID NO: 17 o 83), y – de manera más preferente - como se muestra en la Figura 25 (SEQ ID NO: 18). De manera aún más preferente, el al menos un ARNm contiene o consiste de una secuencia como se muestra en la Figura 22 o 23 (SEQ ID NO: 16 o 24). De acuerdo con una modalidad

preferida adicional, el al menos un ARNm de la composición puede codificar alternativamente un antígeno aMUC1 seleccionado de un fragmento, una variante o un epítopo de MUC1, en donde el al menos un ARNm comprende un fragmento o variante de la secuencia como se muestra en cualquiera de las Figuras 22, 24, 25, 23 o 36 (SEQ ID NO: 16, 17, 18, 24 o 83). Adicionalmente, el al menos un ARNm comprende de manera preferente una secuencia que codifica para una secuencia de aminoácidos como se muestra en las Figuras 34 o 35 (SEQ ID NO: 81 o 82), o un fragmento, una variante o un epítopo del mismo.

Donde, en el contexto de la presente invención, se hace referencia a los antígenos o fragmentos, epítopos o variantes de los mismos, se entiende que la referencia se refiere al antígeno o péptido codificado por una o más de las secuencias de ARNm proporcionadas en la presente invención. Además, los antígenos, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos como se definen en lo anterior que se codifican por el al menos un ARNm de la composición de acuerdo con la presente invención, pueden comprender fragmentos o variantes de esas secuencias. Todos los fragmentos o variantes pueden comprender típicamente la secuencia que tiene una homología de secuencia con uno de los antígenos mencionados en lo anterior, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos o secuencias o

sus secuencias de ácidos nucleicos de codificación de al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, de manera preferente al menos 70%, de manera más preferente al menos 80%, de manera igualmente más preferente al menos 85%, aun de manera más preferente al menos 90% y de manera mucho más preferente al menos 95% o un 97%, a la secuencia de tipo natural completa, ya sea en el nivel de ácido nucleico o en el nivel de aminoácido.

"Fragmentos" de antígenos, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos en el contexto de la presente invención pueden comprender una secuencia de un antígeno, proteína antigénica o péptido antigénico como se define en lo anterior, que es, con respecto a su secuencia de aminoácidos (o su secuencia de ácido nucleico codificada), N-terminal, C-terminal e/o intra-secuencialmente truncada comparada con la secuencia de aminoácidos de la proteína original (nativa) (o su secuencia de ácidos nucleicos codificada). Tal truncamiento se puede presentar de esta manera ya sea en el nivel de aminoácido o correspondientemente en el nivel de ácido nucleico. Una homología de secuencia con respecto a tal fragmento como se define en lo anterior por lo tanto puede referirse de manera preferente al antígeno completo, proteína antigénica o péptido antigénico como se define en lo anterior o la secuencia de ácido nucleico completa (de codificación)

de tal antígeno, proteína antigénica o péptido antigénico.

Los fragmentos de antígenos, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos en el contexto de la presente invención pueden comprender además una secuencia de un antígeno, proteína antigénica o péptido antigénico como se define en lo anterior, que tiene una longitud de aproximadamente 6 a aproximadamente 20 o aún más aminoácidos, por ejemplo los fragmentos son procesados y presentados por las moléculas MHC clase I, que tienen de manera preferente una longitud de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 aminoácidos, por ejemplo 8, 9, o 10, (o aún 6, 7, 11, o 12 aminoácidos), o fragmentos como según procesados y presentados por las moléculas MHC clase II, que tienen de manera preferente una longitud de aproximadamente 13 o más aminoácidos, por ejemplo 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o aún más aminoácidos, en donde estos fragmentos se pueden seleccionar de cualquier parte de la secuencia de aminoácidos. Estos fragmentos son reconocidos típicamente por las células T en forma de un complejo que consiste del fragmento de péptido y una molécula MHC, es decir los fragmentos son típicamente no reconocidos en su forma nativa.

Los fragmentos de antígenos, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos como se define en la presente también pueden comprender epítopos de esos antígenos, proteínas

antigénicas o péptidos antigénicos. Los epítopos (también llamados "determinantes antigénicos") en el contexto de la presente invención son típicamente fragmentos situados en la superficie exterior de los antígenos (nativo), proteínas antigénicas o péptidos antigénicos como se define en la presente, que tienen de manera preferente de 5 a 15 aminoácidos, de manera más preferente que tienen de 5 a 12 aminoácidos, de manera aún más preferente que tienen de 6 a 9 aminoácidos, que pueden ser reconocidos por los anticuerpos o receptores de células B, es decir en su forma nativa. Tales epítopos de antígenos, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos se pueden seleccionar adicionalmente de cualquiera de las variantes mencionadas en la presente de tales antígenos, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos. En este contexto los determinantes antigénicos pueden ser epítopos conformacionales o discontinuos que se componen de segmentos de antígenos, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos como se define en la presente que son discontinuos en la secuencia de aminoácidos de los antígenos, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos como se definen en la presente pero se llevan conjuntamente en la estructura tridimensional o continua o los epítopos lineales que se componen de una sola cadena de polipéptido.

"Variantes" de antígenos, proteínas antigénicas o

péptidos antigénicos como se define en lo anterior, se pueden codificar por al menos un ARNm de la composición de acuerdo con la presente invención en donde los ácidos nucleicos del al menos un ARNm que codifica el antígeno, proteína antigénica o péptido antigénico como se define en lo anterior, se intercambian. De esta manera, un antígeno, proteína antigénica o péptido antigénico se puede generar, teniendo una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia original en una o más mutación(es), tal como uno o más aminoácido(s) sustituido, insertado y/o suprimido. De manera preferente, estos fragmentos y/o variantes tienen la misma función biológica o actividad específica comparados con el antígeno nativo de longitud completa o proteína antigénica, por ejemplo su propiedad antigénica específica.

El al menos ARNm de la composición de acuerdo con la presente invención también puede codificar un antígeno o una proteína antigénica como se define en lo anterior, en donde la secuencia de aminoácidos codificada comprende una sustitución(es) de aminoácido conservadora comparado con su secuencia fisiológica. Esas secuencias de aminoácidos codificadas así como sus secuencias de nucleótidos de codificación en particular se encuentran bajo el término variantes como se define en lo anterior. Las sustituciones en las cuales los aminoácidos que se originan de la misma clase

se intercambian por otras así llamadas sustituciones conservadoras. En particular, estos son aminoácidos que tienen cadenas laterales alifáticas, cadenas laterales positiva o negativamente cargadas, grupos aromáticos en las cadenas laterales o aminoácidos, las cadenas laterales de cuales pueden entran en los puentes de hidrógeno, por ejemplo cadenas laterales que tienen una función de hidroxilo. Esto significa que por ejemplo un aminoácido que tiene una cadena lateral polar se reemplaza por otro aminoácido que tiene una cadena lateral polar similar, o por ejemplo, un aminoácido caracterizado por una cadena lateral hidrofóbica se sustituye por otro aminoácido que tiene una cadena lateral hidrofóbica similar (por ejemplo, serina (treonina) por treonina (serina) o leucina (isoleucina) por isoleucina (leucina)). Las inserciones y sustituciones son posibles, en particular, en estas posiciones de secuencia que no provocan modificación a la estructura tridimensional o no afectan la región de ligación. Las modificaciones a una estructura tridimensional por la inserción(es) o supresión(es) se puede determinar fácilmente por ejemplo usando espectro CD (espectros de dicroísmo circular) (Urry, 1985, Absorption, Circular Dichroism and ORD of Polipeptides, in: Modern Physical Methods in Biochemistry, Neuberger y colaboradores (ed.), Elsevier, Ámsterdam).

Adicionalmente, las variantes de antígenos, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos como se define en lo anterior, que se pueden codificar por al menos un ARNm de la composición de acuerdo con la presente invención, también pueden comprender esas secuencias, en donde los ácidos nucleicos del al menos un ARNm se intercambian de acuerdo con la degeneración del código genético, sin conducir a una alteración de la secuencia de aminoácidos respectivas del antígeno, proteína antigénica o péptido antigénico, es decir la secuencia de aminoácidos o al menos una parte de la misma pueden no diferir de la secuencia original en una o más mutación(es) dentro del significado anterior.

Adicionalmente, las variantes de antígenos, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos como se definen en lo anterior, que se pueden codificar por el al menos un ARNm de la composición de acuerdo con la presente invención, también pueden comprender esas secuencias de ADN, que corresponden a una secuencia de ARN como se define en la presente y comprende secuencias de ARN adicionales, que corresponden a las secuencias de ADN como se define en la presente. Aquellas personas expertas en la técnica están familiarizadas con la traducción de una secuencia de ARN en una secuencia de ADN (o viceversa) o con la creación de la secuencia de hebra complementaria (es decir por sustitución de los residuos U

con los residuos T y/o al construir la hebra complementaria con respecto a una secuencia dada).

A fin de determinar el porcentaje al cual las dos secuencias (secuencias de ácido nucleico, por ejemplo secuencias de ARN o ARNm como se define en la presente, o secuencias de aminoácidos, de manera preferente sus secuencias de aminoácidos codificada, por ejemplo las secuencias de aminoácidos de los antígenos, proteínas antigénicas o péptidos antigénicos como se define en lo anterior) son idénticas, las secuencias se pueden alinear a fin de ser comparadas subsecuentemente entre sí. Por lo tanto, por ejemplo los espacios se pueden insertar en la secuencia de la primera secuencia y el componente en la posición correspondiente de la segunda secuencia se puede comparar. Si una posición en la primera secuencia se ocupa por el mismo componente como es el caso en una posición en la segunda secuencia, las dos secuencias son idénticas en esta posición. El porcentaje al cual las dos secuencias son idénticas es una función del número de posiciones idénticas dividido por el número total de posiciones. El porcentaje al cual las dos secuencias son idénticas se puede determinar usando un algoritmo matemático. Un ejemplo preferido, pero no limitante de un algoritmo matemático que se puede usar es el algoritmo de Karlin y colaboradores (1993), PNAS USA,

90:5873-5877 o Altschul y colaboradores (1997), Nucleic Acids Res., 25:3389-3402. Tal algoritmo se integra en el programa BLAST. Las secuencias que son idénticas a las secuencias de la presente invención a un cierto grado se pueden identificar por este programa.

Como se usa en la presente, el término "composición" se refiere a al menos un ARNm y, opcionalmente, excipientes adicionales. El término "composición" comprende de esta manera cualquiera de las mezclas de ARNms (especies de ARNm) que codifican los antígenos como se define en lo anterior, independientemente de si los ARNm son mono-, bi- o multicistrónicos. Dentro del significado de la presente invención, el término "composición" también se refiere a una modalidad que consiste de un ARN multicistrónico, que codifica los seis antígenos como se define en lo anterior. De manera preferente, la composición contiene al menos seis especies distintas de ARNm, mediante las cuales cada especie de ARNm codifica uno de los antígenos anteriores. El término "composición" se refiere de manera preferente a al menos un ARNm junto con al menos otra sustancia adecuada. En general, la composición puede ser una composición farmacéutica, que se diseña para el uso en el campo médico. Por consiguiente, la composición comprende típicamente al menos un excipiente adicional, que es farmacéuticamente aceptable y que se puede

seleccionar, por ejemplo, de portadores, vehículos y similares. La "composición" puede ser una composición líquida o seca. Si la composición es líquida, será de manera preferente una solución o dispersión acuosa del al menos un ARN. Si la "composición" es una composición seca, será típicamente una composición liofilizada de al menos un ARNm. El término "composición", como se usa en la presente, se refiere además a al menos un ARNm de la invención en combinación con un ingrediente activo adicional. De manera preferente, la composición es una composición inmunoestimuladora, es decir una composición que comprende al menos un componente, que es capaz de inducir una respuesta inmunitaria o del cual un componente, que es capaz de inducir una respuesta inmunitaria, es derivable. En este contexto, la respuesta inmunitaria puede ser el resultado del sistema inmunitario adaptivo y/o innato.

La composición de acuerdo con la presente invención comprende al menos un ARNm que codifica al menos seis antígenos como se define en lo anterior, ya que se encontró que la combinación específica de los antígenos es capaz de estimular de manera efectiva el sistema inmunitario (adaptivo), permitiendo de esta manera el tratamiento de cáncer de pulmón, de manera preferente de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

En resumen, el objetivo de la presente invención se resuelve por la provisión de una composición que comprende la menos una ARNm que codifica una combinación novedosa de antígenos como se define en la presente.

En una modalidad preferida, la composición comprende los seis antígenos (5T4(Glicoproteína Trofoblástica, TPBG), Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5), NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York, CTAG1B), MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1), MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2), y MUC1 (Mucina 1)), que se codifican por seis ARNms monocistrónicos, cada uno de estos ARNm que codifica un antígeno diferente seleccionado del grupo definido de antígenos. Alternativamente, la composición puede comprender una combinación de ARNm monocistrónico, bi- y/o multicistrónicos, en donde más de uno de los seis antígenos se codifica por un ARNm bi- o multicistrónico. De acuerdo con la invención, cualquiera combinación de ARNms mono-, bi- o multicistrónicos se considera que codifica los seis antígenos como se define en la presente, por ejemplo tres ARNms bicistrónicos, cada uno de los cuales codifica dos de los seis antígenos anteriores o dos ARNms bicistrónicos y dos monocistrónicos.

De acuerdo con una modalidad preferida, las composición

comprende al menos un ARNm, que comprende al menos una secuencia de codificación seleccionada de las secuencias de ARN que son idénticas o al menos 80% idénticas a la secuencia de ARN de SEQ ID NOs:2, 5, 8, 11, 14 o 17. De manera aún más preferente, la composición comprende seis ARNms, en donde la secuencia de codificación en cada ARNm es idéntica o al menos 80% idéntica a una de las secuencias de ARN de acuerdo con SEQ ID NOs:2, 5, 8, 11, 14 y 17.

En una modalidad preferida, cada uno de los últimos seis antígenos de la composición de la presente invención, se puede codificar por un ARNm (monocistrónico). En otras palabras, la composición de la presente invención puede contener seis ARNms (monocistrónicos), en donde cada uno de estos seis ARNms (monocistrónicos), pueden codificar solo un antígeno como se define en lo anterior.

En una modalidad más preferida, la composición comprende seis ARNms, en donde un ARNm codifica 5T4 (de acuerdo con SEQ ID NO: 75) , un ARNm codifica Survivina (de acuerdo con SEQ ID NO: 76 o 77), un ARNm codifica NY-ESO-1 (de acuerdo con SEQ ID NO: 78), un ARNm codifica MAGE-C1 (de acuerdo con SEQ ID NO: 79), un ARNm codifica MAGE-C2 (de acuerdo con SEQ ID NO: 80) y un ARNm codifica MUC1 (de acuerdo con SEQ ID NO: 81 u 82) o fragmentos o variantes de las mismas, respectivamente.

En una modalidad aún más preferida, la composición comprende seis ARNms, en donde un ARNm codifica 5T4 y comprende una secuencia de codificación idéntica o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 2, un ARNm codifica Survivina y comprende una secuencia de codificación idéntica o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 5, un ARNm codifica NY-ESO-1 y comprende una secuencia de codificación idéntica a o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 8, un ARNm codifica MAGE-C1 y comprende una secuencia de codificación idéntica o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 11, un ARNm codifica MAGE-C2 y comprende una secuencia de codificación idéntica o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 14 y un ARNm codifica MUC1 y comprende una secuencia de codificación idéntica o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO:17 (o fragmentos o variantes de cada una de etas secuencias) y opcionalmente excipientes adicionales.

En una modalidad aún más preferida, la composición comprende seis ARNms, en donde un ARNm codifica 5T4 y comprende la secuencia de codificación de acuerdo con SEQ ID NO: 2, un ARNm codifica Survivina y comprende la secuencia de codificación de acuerdo con SEQ ID NO: 5, un ARNm codifica NY-ESO-1 y comprende la secuencia de codificación de acuerdo con SEQ ID NO: 8, un ARNm codifica MAGE-C1 y comprende la secuencia de codificación de acuerdo con SEQ ID NO: 11, un

ARNm codifica MAGE-C2 y comprende la secuencia de codificación de acuerdo con SEQ ID NO: 14 y un ARNm codifica MUC1 y comprende la secuencia de codificación de acuerdo con SEQ ID NO:17 o fragmentos de los mismos, respectivamente.

De acuerdo con otra modalidad preferida particular de la invención, el al menos un ARNm de la composición comprende un tallo-bucle de histona en la región 3’ UTR. De manera preferente, la composición comprende seis ARNms, en donde cada ARNm comprende un tallo-bucle de histona como se define en lo anterior.

De acuerdo con otra modalidad particularmente preferida, la composición de la presente invención, puede comprender (al menos) un ARNm bi- o aún multicistrónico, es decir (al menos) un ARNm que lleva la secuencia de codificación de dos o más de los seis antígenos de acuerdo con la invención. Tales secuencias de codificación de dos o más antígenos del (al menos) un ARNm bi- o aún multicistrónico se puede separar por al menos una secuencia IRES (de sitio de entrada ribosómico interno), como se define a continuación. De esta manera, el término “que codifica dos o más antígenos” puede significar, sin que se limite a lo mismo, que el (al menos) un ARNm (bi- o aún multicistrónico) puede codificar por ejemplo al menos dos, tres, cuatro, cinco o seis (de manera preferente diferentes) de los antígenos mencionados en lo anterior o sus

fragmentos o variantes dentro de las definiciones anteriores. De manera más preferente, sin que se limite a lo mismo, el (al menos) un ARNm (bi- o aún multicistrónico) puede codificar por ejemplo al menos dos, tres, cuatro, cinco o seis (de manera preferente diferentes) de los antígenos mencionados en lo anterior o sus fragmentos o variantes dentro de las definiciones anteriores. En este contexto, una así llamada secuencia IRES (sitio de entrada ribosómico interno) como se define en lo anterior puede funcionar como un solo sitio de ligación a ribosoma, pero también puede servir para proporcionar un ARNm bi- o aún multicistrónico como se define en lo anterior que codifica varias proteínas, que se van a traducir por los ribosomas independientemente entre sí. Los ejemplos de secuencias IRES que se pueden usar de acuerdo con la invención son aquellas de picornavirus (por ejemplo FMDV), pestivirus (CFFV), virus de la polio (PV), virus de encefalomiocarditis (ECMV), virus de enfermedad de los pies y boca (FMDV), virus de hepatitis C (HCV), virus de fiebre porcina clásico (CSFV), virus de leucoma de ratón (MLV), virus de inmunodeficiencia de simio (SIV) o virus de parálisis del grillo (CrPV).

De acuerdo con una modalidad particularmente preferida adicional, la composición de la presente invención, puede comprender una mezcla de al menos un ARNm monocistrónico como

se define en lo anterior, y al menos un ARNm bi- o aún multicistrónico como se define en lo anterior. El al menos un ARNm monocistrónico y/o el al menos un ARNm bi- o aún multicistrónico codifica de manera preferente diferentes antígenos o sus fragmentos o variantes dentro de las definiciones anteriores. Sin embargo, el al menos un ARNm monocistrónico y el al menos un ARNm bi- o aún multicistrónico también puede codificar de manera preferente (en parte) antígenos idénticos seleccionados de los antígenos mencionados en lo anterior, con la condición de que la composición de la presente invención en general proporcione los seis antígenos como se define en lo anterior. Al proporcionar múltiples copias de uno o más de los antígenos, las cantidades de proteínas relativas del uno o más antígenos se pueden incrementar, es decir la relación entre las cantidades de cada uno de los seis antígenos se puede modular. Tal modalidad puede ser además ventajosa por ejemplo para una administración escalonada, por ejemplo dependiente de tiempo, de la composición de la presente invención a un paciente en necesidad de la misma. Los componentes de tal composición de la presente invención, de manera particular los diferentes ARNms que codifican los seis antígenos, por ejemplo puede estar contenida en (diferentes partes de) una composición de kit de partes o pueden ser por ejemplo

administradas separadamente como componentes de diferentes composiciones de acuerdo con la presente invención.

De manera preferente, el al menos un ARNm de la composición, que codifica al menos uno de los seis antígenos comprende típicamente una longitud de aproximadamente 50 a aproximadamente 20000, o 100 a aproximadamente 20000 nucleótidos, de manera preferente de aproximadamente 250 a aproximadamente 20000 nucleótidos, de manera más preferente de aproximadamente 500 a aproximadamente 10000, de manera aún más preferente de aproximadamente 500 a aproximadamente 5000.

De acuerdo con una modalidad, el al menos un ARNm de la composición, que codifica al menos uno de los seis antígenos, puede estar en la forma de un ARN modificado, en donde cualquier modificación, como se define en la presente, se puede introducir en el al menos un ARNm de la composición. Las modificaciones como se definen en la presente conducen de manera preferente a al menos un ARNm estabilizado de la composición de la presente invención.

De acuerdo con una primera modalidad, el al menos un ARNm de la composición de la presente invención de esta manera se puede proporcionar como un “ARNm estabilizado”, es decir como un ARNm que es esencialmente resistente a la degradación in vivo (por ejemplo por una exo- o endo-nucleasa). Tal estabilización se puede llevar a cabo, por

ejemplo, por una cadena principal de fosfato modificado del al menos un ARNm de la composición de la presente invención. Una modificación de cadena principal en relación con la presente invención es una modificación en la cual los fosfatos de la cadena principal en los nucleótidos contenidos en el ARNm se modifican químicamente. Los nucleótidos que se pueden usar de manera preferente en esta conexión contienen por ejemplo una cadena principal de fosfato modificada con fosforotioato, de manera preferente al menos uno de los oxígenos de fosfato contenidos en la cadena principal de fosfato que se reemplaza por un átomo de azufre. Los ARNms estabilizados pueden incluir además, por ejemplo: análogos de fosfato no iónicos, tales como, por ejemplo, fosfonatos de alquilo y arilo, en los cuales el oxígeno de fosfonato cargado se reemplaza por un grupo alquilo o arilo, o fosfodiésteres y alquilfosfotriésteres, en los cuales el residuo de oxígeno cargado está presente en la forma alquilada. Tales modificaciones de cadena principal incluyen típicamente, sin implicar ninguna limitación, modificaciones del grupo que consiste de metilfosfonatos, fosforoamidatos y fosforotioatos (por ejemplo citidina-5'-O-(1-tiofosfato)).

El al menos un ARNm de la composición de la presente invención puede adicionar o alternativamente también contener modificaciones de azúcar. Una modificación de azúcar en

relación con la presente invención es una modificación química del azúcar de los nucleótidos del al menos un ARNm e incluye típicamente, sin implicar ninguna limitación, modificaciones de azúcar seleccionadas del grupo que consisten de 2'-desoxi-2'-fluoro-oligoribonucleótido (2'-fluoro-2'-desoxicitidina-5'-trifosfato, 2'-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato), 2'-desoxi-2'-deamina-oligoribonucleótido (2'-amino-2'-desoxicitidina-5'-trifosfato, 2'-amino-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato), 2'-O-alquil oligoribonucleótido, 2'-desoxi-2'-C-alquil-oligoribonucleótido (2'-O-metilcitidina-5'-trifosfato, 2'-metiluridina-5'-trifosfato), 2'-C-alquil oligoribonucleótido, e isómeras de los mismos (2'-aracitidina-5'-trifosfato, 2'-Arauridina-5'-trifosfato), o azidotrifosfato (2'-azido-2'-desoxicitidina-5'-trifosfato, 2'-azido-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato).

El al menos un ARNm de la composición de la presente invención también puede contener adicional o alternativamente al menos una modificación base, que es de manera preferente adecuada para incrementar la expresión de la proteína como es comparada significativamente con la secuencia de ARNm, no alterado, es decir natural (= nativo). Significativo en este caso significa un incremento en la expresión de la proteína comparado con la expresión de la secuencia de ARNm nativa por

al menos 20%, de manera preferente al menos 30%, 40%, 50% o 60%, de manera más preferente por al menos 70%, 80%, 90% o aún 100% y de manera más preferente por al menos 150%, 200% o aún 300% o más. En relación con la presente invención, un nucleótido que tiene tal modificación base se selecciona de manera preferente del grupo de los nucleótidos modificados base que consisten de 2-amino-6-cloropurinaribosida-5'-trifosfato, 2-aminoadenosina-5'-trifosfato, 2-tiocitidina-5'-trifosfato, 2-tiouridina-5'-trifosfato, 4-tiouridina-5'-trifosfato, 5-aminoalilcitidina-5'-trifosfato, 5-aminoaliluridina-5'-trifosfato, 5-bromocitidina-5'-trifosfato, 5-bromouridina-5'-trifosfato, 5-iodocitidina-5'-trifosfato, 5-iodouridina-5'-trifosfato, 5-metilcitidina-5'-trifosfato, 5-metiluridina-5'-trifosfato, 6-azacitidina-5'-trifosfato, 6-azauridina-5'-trifosfato, 6-cloropurinaribosidoe-5'-trifosfato, 7-deazaadenosina-5'-trifosfato, 7-deazaguanosina-5'-trifosfato, 8-azaadenosina-5'-trifosfato, 8-azidoadenosina-5'-trifosfato, benzimidazol-ribosido-5'-trifosfato, N1-metiladenosina-5'-trifosfato, N1-metilguanosina-5'-trifosfato, N6-metiladenosina-5'-trifosfato, O6-metilguanosina-5'-trifosfato, pseudouridina-5'-trifosfato, o puromicin-5'-trifosfato, xantosina-5'-trifosfato. La preferencia particular se da a los nucleótidos para las modificaciones base seleccionada del grupo de

nucleótidos modificados base que consisten de 5-metilcitidina-5'-trifosfato, 7-deazaguanosina-5'-trifosfato, 5-bromocitidina-5'-trifosfato, y pseudouridina-5'-trifosfato.

De acuerdo con otra modalidad, el al menos un ARNm de la composición de la presente invención del mismo modo se puede modificar (y de manera preferente estabilizar) al introducir nucleótidos modificados adicionales que contienen modificaciones de sus porciones de ribosa o base. En general, el al menos un ARNm de la composición de la presente invención puede contener cualquier nucleótido nativo (= de origen natural), por ejemplo guanosina, uracilo, adenosina, y/o citosina o un análogo del mismo. En esta conexión, los análogos de nucleótidos se define como variantes de origen no nativo de nucleótidos de origen natural. Por consiguiente, los análogos son nucleótidos químicamente derivados con grupos funcionales de origen no nativo, que se agregan de manera preferente a o se suprimen del nucleótido de origen natural o que sustituye los grupos funcionales de origen natural de un nucleótido. Por consiguiente, cada componente del nucleótido de origen natural se puede modificar, particularmente el componente base, el componente de azúcar (ribosa) y/o el componente de fosfato que forma la cadena principal (ver lo anterior) de la secuencia de ARNm. Los análogos de guanosina, uracilo, adenosina, y citosina

incluyen, sin implicar ninguna limitación, cualquier guanosina de origen natural o no de origen natural, uracilo, adenosina, timidina o citosina que se ha alterado químicamente, por ejemplo por acetilación, metilación, hidroxilación, etc., incluyendo 1-metil-adenosina, 1-metil-guanosina, 1-metil-inosina, 2,2-dimetil-guanosina, 2,6-diaminopurina, 2'-Amino-2'-desoxiadenosina, 2'-Amino-2'-desoxicitidina, 2'-Amino-2'-desoxiguanosina, 2'-Amino-2'-desoxiuridina, 2-Amino-6-cloropurinaribosidoe, 2-Aminopurina-ribosido, 2'-Araadenosina, 2'-Aracitidina, 2'-Arauridina, 2'-Azido-2'-desoxiadenosina, 2'-Azido-2'-desoxicitidina, 2'-Azido-2'-desoxiguanosina, 2'-Azido-2'-desoxiuridina, 2-Cloroadenosina, 2'-Fluoro-2'-desoxiadenosina, 2'-Fluoro-2'-desoxicitidina, 2'-Fluoro-2'-desoxiguanosina, 2'-Fluoro-2'-desoxiuridina, 2'-Fluorotimidina, 2-metil-adenosina, 2-metil-guanosina, 2-metil-tio-N6-isopenenil-adenosina, 2'-O-Metil-2-aminoadenosina, 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina, 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina, 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina, 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina, 2'-O-Metil-5-metiluridina, 2'-O-Metilinosina, 2'-O-Metilpseudouridina, 2-Tiocitidina, 2-thio-citosina, 3-metil-citosina, 4-acetil-citosina, 4-Thiouridina, 5-(carboxihidroximetil)-uracilo, 5,6-Dihidrouridina, 5-Aminoalilcitidina, 5-Aminoalil-desoxi-uridina, 5-Bromouridina, 5-carboximeilaminometil-2-tio-uracilo, 5-

carboximetilamonometil-uracilo, 5-Cloro-Ara-citosina, 5-Fluoro-uridina, 5-Iodouridina, 5-metoxicarbonilmetil-uridina, 5-metoxi-uridina, 5-metil-2-tio-uridina, 6-Azacitidina, 6-Azauridina, 6-Cloro-7-deaza-guanosina, 6-Cloropurinaribosido, 6-Mercapto-guanosina, 6-Metil-mercaptopurina-ribosido, 7-Deaza-2'-desoxi-guanosina, 7-Deazaadenosina, 7-metil-guanosina, 8-Azaadenosina, 8-Bromo-adenosina, 8-Bromo-guanosina, 8-Mercapto-guanosina, 8-Oxoguanosina, Benzimidazol-ribosido, Beta-D-manosil-queosina, Dihidro-uracilo, Inosina, N1-Metiladenosina, N6-([6-Aminohexil]carbamoilmetil)-adenosina, N6-isopentenil-adenosina, N6-metil-adenosina, N7-Metil-xantosina, éster metílico de ácido N-uracilo-5-oxiacético, Puromicina, Queosina, ácido Uracilo-5-oxiacético, éster metílico de ácido Uracilo-5-oxiacético, Wibutoxosina, Xantosina, y Xilo-adenosina. La preparación de tales análogos es conocido por una persona experta en la técnica, por ejemplo de las patentes de E.U.A. Nos. 4,373,071, US 4,401,796, US 4,415,732, US 4,458,066, US 4,500,707, US 4,668,777, US 4,973,679, US 5,047,524, US 5,132,418, US 5,153,319, US 5,262,530 y 5,700,642. En el caso de un análogo como se describe en lo anterior, una preferencia particular se proporciona de acuerdo con la invención a aquellos análogos que incrementan la inmunogenidad del ARNm de la composición

inventiva y/o no interfieren con una modificación adicional del ARNm que se ha introducido.

De acuerdo con una modalidad particular, el al menos un ARNm de la composición de la presente invención puede contener una modificación de lípidos. Tal ARNm modificado de lípidos comprende típicamente un ARNm como se define en la presente, que codifica al menos uno de los seis antígenos como se define en lo anterior. Tal ARNm modificado de lípidos comprende típicamente además al menos un ligador covalentemente ligado con ligador respectivo. Alternativamente, el ARNm modificado de lípidos comprende un ARNm (al menos uno) como se define en la presente y al menos un lípido (bifuncional) covalentemente ligado (sin un ligador) con ese ARNm. De acuerdo con una tercera alternativa, el ARNm modificado de lípidos comprende un ARNm como se define en la presente, al menos un ligador covalentemente ligado con ese ARNm , y al menos un lípido covalentemente ligado con el ligador respectivo, y también al menos un lípido (bifuncional) covalentemente ligado (sin un ligador) con ese ARNm.

El lípido contenido en el al menos un ARNm de la composición inventiva (combinado o unido covalentemente al mismo) es típicamente un lípido o residuo lipofílico que de manera preferente es biológicamente activo. Tales lípidos

incluyen de manera preferente sustancias naturales o compuestos tales como, por ejemplo, vitaminas, por ejemplo alfa-tocoferol (vitamina E), incluyendo RRR-alfa-tocoferol (anteriormente D-alfa-tocoferol), L-alfa-tocoferol, el racemato D,L-alfa-tocoferol, succinato de vitamina E (VES), o vitamina A y sus derivados, por ejemplo ácido retinoico, retinol, vitamina D y sus derivados, por ejemplo vitamina D y también los precursores de ergoesterol de los mismos, vitamina E y sus derivados, vitamina K y sus derivados, por ejemplo vitamina K y compuestos de quinona o fitol relacionados, esteroides, tales como aceites biliares, por ejemplo ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido deshidrocólico, cortisona, digoxigenina, testosterona, colesterol o tiocolesterol. Los lípidos o residuos lipofílicos adicionales dentro del alcance de la presente invención incluyen, sin implicar ninguna limitación, polialquilenglicoles (Oberhauser y colaboradores, Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533), grupos alifáticos tal como, por ejemplo, compuestos de alcanos C1-C20, alquenos C1-C20 o alcanol C1-C20, etc., tales como, por ejemplo, dodecanodiol, hexadecanol o residuos undecilo (Saison-Behmoaras y colaboradores, EMBO J, 1991, 10, 111; Kabanov y colaboradores, FEBS Lett., 1990, 259, 327; Svinarchuk y colaboradores, Biochimie, 1993, 75, 49), fosfolípidos ales

como, por ejemplo, fosfatidilglicerol, diacilfosfatidilglicerol, fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, di-hexadecil-rac-glicerol, esfingolípidos, cerebrosidos, gangliosidos, o trietilamonio 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-H-fosfonato (Manoharan y colaboradores, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651; Shea y colaboradores, Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777), poliaminas o polialquilenglicoles, tales como, por ejemplo, polietilenglicol (PEG) (Manoharan y colaboradores, Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969), hexaetilenglicol (HEG), residuos de palmitina o palmitilo (Mishra y colaboradores, Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229), octadecilaminas o residuos de hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke y colaboradores, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923), y también ceras, terpenos, hidrocarburos alicíclicos, residuos de ácido graso saturados y mono- o poli-insaturados, etc.

El al menos un ARNm de la composición de la presente invención del mismo modo se puede estabilizar a fin de prevenir la degradación del ARNm in vivo por varios procedimientos. Es conocido en la técnica que la inestabilidad y degradación (rápida) del ARNm o del ARN in vivo puede representar en general un serio problema en la

aplicación de las composiciones basadas de ARN. Esta inestabilidad del ARN es típicamente debido a las enzimas degradadoras de ARN, “RNasas” (ribonucleasas), en done la contaminación con tales ribonucleasas algunas veces puede degradar completamente el ARN en la solución. Por consiguiente, la degradación natural del ARNm en el citoplasma de las células se regula muy finalmente y las contaminaciones de RNasa se pueden remover generalmente por tratamiento especial antes del uso de las composiciones, en particular con pirocarbonato de dietilo (DEPC). Es conocida una cantidad de mecanismos de degradación natural en esta conexión en la técnica anterior, que se pueden usar también. Por ejemplo, la estructura terminal es típicamente de importancia crítica para un ARNm in vivo. Como un ejemplo, en el extremo 5' de los ARNms de origen natural existe usualmente una así llamada “estructura de terminación” (un nucleótido de guanosina modificado), y el extremo 3' es típicamente una secuencia de hasta 200 nucleótidos de guanosina (la así llamada cola poli-A).

El al menos un ARNm de la composición de la presente invención por lo tanto se puede estabilizar contra la degradación por las RNasas por la adición de una así llamada estructura “terminación 5'”. La preferencia particular se proporciona en esta conexión a una m7G(5')ppp

(5'(A,G(5')ppp(5')A o G(5')ppp(5')G como la estructura "terminación 5'". Sin embargo, tal modificación se introduce solamente si una modificación, por ejemplo una modificación de lípidos, todavía no se ha introducido en el extremo 5' del ARNm de la composición inventiva o si la modificación no interfiere con las propiedades inmunogénicas del ARNm (no modificado o químicamente modificado).

De acuerdo con una modalidad preferida adicional, el al menos un ARNm de la composición de la presente invención puede contener una cola poli-A en la terminal 3' de típicamente de manera aproximada 10 a 200 nucleótidos de adenosina, de manera preferente de aproximadamente 10 a 100 nucleótidos de adenosina, de manera más preferente aproximadamente 40 a 80 nucleótidos de adenosina o de manera aún más preferente de aproximadamente 50 a 70 nucleótidos de adenosina.

De acuerdo con una modalidad preferida adicional, el al menos un ARNm de la composición de la presente invención puede contener una cola poli-C en la terminal 3' de típicamente de manera aproximada 10 a 200 nucleótidos de citosina, de manera preferente de aproximadamente 10 a 100 nucleótidos de citosina, de manera más preferente aproximadamente 20 a 70 nucleótidos de citosina o de manera aún más preferente de aproximadamente 20 a 60 o aún de 10 a

40 nucleótidos de citosina.

El al menos un ARNm de acuerdo con la invención comprende de manera preferente al menos un tallo-bucle de histona. En el contexto de la presente invención, tal tallo-bucle de histona, en general (independientemente de si es un tallo-bucle de histona o no), se deriva típicamente de los genes de histona y comprende un emparejamiento base intramolecular de dos secuencias complementarias totalmente o parcialmente inversas vecinas, formando de esta manera un tallo-bucle. Un tallo-bucle puede presentarse en el ADN de hebra individual o, más comúnmente, en el ARN.

En el contexto de la presente solicitud, una secuencia de tallo-bucle de histona se puede describir por su ADN o por su secuencia de ARN correspondiente. De esta manera, cualquier referencia - por toda la presente solicitud - a la secuencias de tallo-bucle de histona, que se presenta en este documento por las secuencias de ADN (por ejemplo SEQ ID NO: 37 a 66 y 70), también comprende la secuencia de ARN correspondiente. Esto aplica en particular a las secuencias de tallo-bucle de histona, que están comprendidas en el al menos un ARNm de acuerdo con la invención. Por consiguiente, por referencia a una secuencia de ADN específica que define un tallo-bucle de histona, la secuencia de ARN correspondiente se define también.

La estructura también es conocida como una horquilla o bucle de horquilla y consiste usualmente de un tallo y un bucle (terminal) dentro de una secuencia consecutiva, en donde el tallo se forma por dos secuencias complementarias total o parcialmente inversas vecinas separadas por una secuencia corta como tipo de espaciador, que construye el bucle de la estructura de tallo-bucle. Las dos secuencias complementarias total o parcialmente in versas vecinas se pueden definir, por ejemplo elementos de tallo-bucle tallo1 y tallo2. El tallo-bucle se forma cuando estas dos secuencias complementarias total o parcialmente inversas vecinas, por ejemplo, elementos de tallo-bucle tallo1 y tallo2, forman pares base entre sí, que conduce a un estiramiento de secuencia de ácido nucleico de doble hebra que comprende un bucle no emparejado en su extremo terminal formado por la secuencia corta situada entre los elementos de tallo-bucle tallo1 y tallo2 en la secuencia consecutiva. El bucle no emparejado de esta manera representa típicamente una región del ácido nucleico que no es capaz del emparejamiento base con cualquiera de estos elementos de tallo-bucle. La estructura en forma de paleta resultante es un bloque de construcción clave de muchas estructuras secundaria de ARN. La formación de una estructura de tallo-bucle de esta manera es dependiente de la estabilidad de las regiones de tallo y

bucle resultantes, en donde el primer requisito es típicamente la presencia de una secuencia que puede plegarse en sí misma para formar una hebra doble pareada. La estabilidad de los elementos de tallo-bucle emparejados se determina por la longitud, el número de emparejamientos erróneos o desajustes contiene (un pequeño número de emparejamientos erróneos es típicamente tolerable, especialmente en un estiramiento de hebra doble largo), y la composición base de la región pareada. En el contexto de la presente invención, una longitud de bucle de 3 a 15 bases es concebible, una longitud de bucle más preferida es 3-10 bases, de manera más preferente de 3 a 8, 3 a 7, 3 a 6 o de manera aún más preferente de 4 a 5 bases, y de manera mucho más preferente 4 bases. La secuencia que forma la región de tallo-bucle de histona tiene típicamente una longitud de entre 5 a 10 bases, de manera más preferente, entre 5 a 8 bases, en donde de manera preferente al menos una de las bases representa un emparejado erróneo, es decir no de par base.

En el contexto de la presente invención, un tallo-bucle de histona se deriva típicamente de genes de histona (por ejemplo genes de las familias de histona H1, H2A, H2B, H3, H4) y comprende un emparejamiento base intramolecular de dos secuencias complementarias total o parcialmente inversas

vecinas, que forman de esta manera un tallo-bucle. Típicamente, un tallo-bucle 3' UTR de histona es un elemento de ARN implicado en el transporte nucleocitoplásmico de los ARNms de histona, y en la regulación de la estabilidad y de la eficiencia de traducción en el citoplasma. Los ARNms de los genes de histona de metazoos y una cola poli-A, en lugar de que el procesamiento del extremo 3' se presente en un sitio entre este tallo-bucle sumamente conservado y una región rica en purina de aproximadamente 20 nucleótidos cadena abajo (el elemento cadena abajo de histona, o HDE). El tallo-bucle de histona es ligado por una proteína de ligación de tallo-bucle de 31 kDa (SLBP - también llamada la proteína de ligación de horquilla de histona, o HBP). Tales estructuras de tallo-bucle de histona se emplean de manera preferente por la presente invención en combinación con otros elementos y estructuras de secuencia, que no se presentan naturalmente (lo cual significa en los organismos/células vivas no transformadas) en genes de histona, pero se combinan - de acuerdo con la invención –para proporcionar un ácido nucleico heterólogo, artificial. Por consiguiente, la presente invención proporciona una combinación artificial (no nativa) de una estructura de tallo-bucle de histona con otros elementos de secuencia heterólogos, que no se presentan en los genes de histona o los genes de histona de metazoos y se

aíslan de las regiones de secuencia operacionales y/o reguladoras (que incluye la transcripción y/o traducción) de los genes que codifican para proteínas diferentes a las histonas, proporcionan efectos ventajosos. Por consiguiente, una modalidad de la invención comprende la combinación de una estructura de tallo-bucle de histona con una secuencia poli(A) o una secuencia que representa una señal de poliadenilación (terminal 3’ de una región de codificación), que no se presenta en los genes de histona de metazoos. De acuerdo con otra modalidad preferida de la invención, una combinación de una estructura de tallo-bucle de histona con una región de codificación que codifica para al menos uno de los antígenos de acuerdo con la invención como se define en lo anterior, que de manera preferente no se presenta en los genes de histona de metazoos, se proporciona en la presente (región de codificación y secuencia de tallo-bucle de histona son heterólogos).

Un tallo-bucle de histona es, por lo tanto, una estructura de tallo-bucle como se describe en la presente, que, si se define de manera preferente funcionalmente, muestra/retiene la propiedad de ligación a su socio de ligación natural, la proteína de ligación de tallo-bucle (SLBP - también llamada la proteína de ligación de horquilla de histona, o HBP).

En una modalidad preferida, la secuencia de tallo-bucle de histona no se deriva de una proteína de histona de ratón. Más específicamente, la secuencia de tallo-bucle de histona no se puede derivar del gen de histona de ratón H2A614. También, el al menos un ARNm de acuerdo con la invención no puede contener una secuencia de tallo-bucle de histona de ratón tampoco puede contener un gen de histona de ratón H2A614. Además, el al menos un ARNm de acuerdo con la invención no puede contener una señal de procesamiento de tallo-bucle de manera más específica, una señal de procesamiento de histona de ratón y, de manera mucho más específica, no puede contener una señal de procesamiento de tallo-bucle de ratón H2kA614, aún si el al menos un ARNm contiene al menos un gen de histona de mamífero. Sin embargo, el al menos un gen de histona de mamífero no puede ser Seq. ID No. 7 de WO 01/12824.

El al menos un ARNm como se define en lo anterior, puede comprender de manera preferente una 5'UTR, una región de codificación que codifica los antígenos como se define en lo anterior o un fragmento, variante o derivado del mismo; y/o una 3' UTR que contiene de manera preferente al menos un tallo-bucle de histona. Cuando además de los antígenos definidos en lo anterior, se codifica un péptido o proteína adicional o al menos un ARNm, entonces el péptido codificado

o proteína es de manera preferente ninguna proteína de histona ni la proteína reportera y/o ningún marcador o proteína de selección, como se define en lo anterior. La 3' UTR del al menos un ARNm comprende de manera preferente también una secuencia poli(A) y/o poli(C) como se define en la presente. Los elementos individuales de la 3' UTR pueden presentarse en el mismo en cualquier orden de 5' a 3' a lo largo de la secuencia del al menos un ARNm. Además, los elementos adicionales como se describen en la presente, también pueden estar contenidos, tal como una secuencia de estabilización como se define en la presente (por ejemplo derivada de la UTR de un gen de globina), las secuencias IRES, etc. Cada uno de los elementos también se puede repetir en el al menos un ARNm de acuerdo con la invención al menos una vez (particularmente en los constructos di- o multicistrónicos), de manera preferente dos veces o más. Como un ejemplo, los elementos individuales pueden estar presentes en el al menos un ARNm en el siguiente orden:

5' – región de codificación – tallo-bucle de histona – secuencia poli(A)/(C) – 3'; o

5' – región de codificación – secuencia poli(A)/(C) – tallo-bucle de histona – 3'; o

5' – región de codificación – tallo-bucle de histona – señal de poliadenilación – 3'; o

5′ – región de codificación – señal de poliadenilación – tallo-bucle de histona – 3′; o

5′ – región de codificación – tallo-bucle de histona – tallo-bucle de histona – secuencia poli(A)/(C) – 3′; o

5′ – región de codificación – tallo-bucle de histona – tallo-bucle de histona – señal de poliadenilación – 3′; o

5′ – región de codificación – secuencia estabilizadora – secuencia poli(A)/(C) – tallo-bucle de histona – 3′; o

5′ – región de codificación – secuencia estabilizadora – secuencia poli(A)/(C) – secuencia poli(A)/(C) – tallo-bucle de histona – 3′; etc.

En este contexto, se prefiere de manera particular que- si, además de los antígenos definidos en lo anterior, un péptido o proteína adicional se codifica por el al menos un ARNm - el péptido o proteína codificado no es de manera preferente una proteína de histona, ni proteína reportera (por ejemplo Luciferasa, GFP, EGFP, β-Galactosidasa, particularmente EGFP) y/o ningún marcador o proteína de selección (por ejemplo alfa-Globina, Galactocinasa y Xantina:Guanina fosforibosil transferasa (GPT)).

En una modalidad preferida, el ARNm de acuerdo con la invención no comprende un gen reportero o un gen marcador. De manera preferente, el ARNm de acuerdo con la invención no codifica, por ejemplo, luciferasa; proteína fluorescente

verde (GFP) y sus variantes (tal como eGFP, RFP o BFP); α-globina; hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT); β-galactosidasa; galactocinasa; fosfatasa alcalina; fosfatasa alcalina embriónica secretada (SEAP)) o un gen de resistencia (tal como un gen de resistencia contra neomicina, puromicina, higromicina y zeocina). En una modalidad preferida, el ARNm de acuerdo con la invención no codifica luciferasa. En otra modalidad, el ARNm de acuerdo con la invención no codifica GFP o una variante de la misma.

En una modalidad preferida adicional, el ARNm de acuerdo con la invención no codifica una proteína (o un fragmento de una proteína) derivada de un virus, de manera preferente de un virus que pertenece a la familia de Ortomixoviridae. De manera preferente el ARNm no codifica una proteína que se deriva de un virus de influenza virus, de manera más preferente un virus de influenza A. De manera preferente, el ARNm de acuerdo con la invención no codifica una proteína de influenza A seleccionada del grupo que consiste de hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA), nucleoproteína (NP), M1, M2, NS1, NS2 (NEP: proteína de exportación nuclear), PA, PB1 (polimerasa básica 1), PB1-F2 y PB2. En otra modalidad preferida, el ARNm de acuerdo con la invención no codifica ovalbúmina (OVA) o un fragmento de la misma. De manera preferente, el ARNm de acuerdo con la invención no codifica

una proteína de influenza A u ovalbúmina.

De acuerdo con una modalidad preferida, el al menos un ARNm de acuerdo con la invención comprende al menos una secuencia de tallo-bucle de histona, de manera preferente de acuerdo con al menos una de las siguientes fórmulas (I) o (II):

fórmula (I) (secuencia de tallo-bucle sin elementos limitantes de tallo):

$$\underbrace{[N_{0-2}GN_{3-5}]}_{\text{tallo1}}\ \underbrace{[N_{0-4}(U/T)N_{0-4}]}_{\text{bucle}}\ \underbrace{[N_{3-5}CN_{0-2}]}_{\text{tallo2}}$$

fórmula (II) (secuencia de tallo-bucle con elementos limitantes de tallo):

$$\underbrace{N_{1-6}}_{\substack{\text{elemento limitante}\\ \text{tallo1}}}\ \underbrace{[N_{0-2}GN_{3-5}]}_{\text{tallo1}}\ \underbrace{[N_{0-4}(U/T)N_{0-4}]}_{\text{bucle}}\ \underbrace{[N_{3-5}CN_{0-2}]}_{\text{tallo2}}\ \underbrace{N_{1-6}}_{\substack{\text{elemento limitante}\\ \text{tallo2}}}$$

en donde:

Los elementos limitantes tallo1 o tallo2 N_{1-6} es una secuencia consecutiva de 1 a 6, de manera preferente de 2 a 6, de manera más preferente de 2 a 5, de manera aún más

preferente de 3 a 5, de manera mucho más preferente de 4 a 5 o 5 N, en donde cada N es independientemente de otro seleccionado de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C, o un análogo de nucleótido del mismo;

tallo1 [$N_{0-2}GN_{3-5}$] es de complementaria inversa o complementaria pericialmente inversa con el elemento tallo2, y es una secuencia consecutiva entre de 5 a 7 nucleótidos;

en donde N_{0-2} Es una secuencia consecutiva de 0 a 2, de manera preferente de 0 a 1, de manera más preferente de 1 N, en donde cada N es independientemente de otro seleccionado de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido

	del mismo;
	en donde N_{3-5} es una secuencia consecutiva de 3 a 5, de manera preferente de 4 a 5, de manera más preferente de 4 N, en donde cada N es independientemente de otro seleccionado de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo, y
	En donde G es guanosina o un análogo del mismo, y se puede reemplazar opcionalmente por una citidina o un análogo de la misma, con la condición de que su citidina de nucleótido complementaria en el tallo2 se reemplaza por guanosina;
Secuencia de bucle $[N_{0-4}(U/T)N_{0-4}]$	se sitúa entre los elementos tallo1 y tallo2, y es una secuencia consecutiva de 3 a 5 nucleótidos, de manera más

		preferente de 4 nucleótidos; en donde cada N_{0-4} es independiente de otra secuencia consecutiva de 0 a 4, de manera preferente de 1 a 3, de manera más preferente de 1 a 2 N, en donde cada N es independientemente de otro seleccionado de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo; y en donde U/T representa uridina, u opcionalmente timidina;
	tallo2 [$N_{3-5}CN_{0-2}$]	es complementario inverso o complementario parcialmente inverso con el elemento tallo1, y es una secuencia consecutiva de 5 a 7 nucleótidos; en donde N_{3-5} es una secuencia consecutiva de 3 a 5, de manera preferente de 4 a 5,

de manera más preferente de 4 N, en donde cada N es independientemente de otro seleccionado de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo;

en donde N_{0-2} es una secuencia consecutiva de 0 a 2, de manera preferente de 0 a 1, de manera más preferente de 1 N, en donde cada N es independientemente de otro seleccionado de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G o C o un análogo de nucleótido del mismo; y

en donde C es citidina o un análogo de la misma, y se puede reemplazar opcionalmente por una guanosina o un análogo de la misma con la condición de que

su guanosina de nucleótido complementaria en tallo1 se reemplace por citidina;

en donde

tallo1 y tallo2 son capaces del emparejamiento base entre sí formando una secuencia complementaria inversa, en donde el emparejamiento base se presenta entre tallo1 y tallo2, por ejemplo por el emparejamiento base de Watson-Crick de los nucleótidos A y U/T o G y C o por el emparejamiento base no de Watson-Crick por ejemplo emparejamiento base inestable, emparejamiento base de Watson-Crick inverso, emparejamiento base de Hoogsteen, emparejamiento base de Hoogsteen inverso o son capaces del emparejamiento base entre sí formando una secuencia complementaria parcialmente inversa, en donde un emparejamiento base incompleto puede presentarse entre el tallo1 y tallo2, sobre la base una o más bases de un tallo que no tiene una base complementaria en la secuencia complementaria inversa del otro tallo.

En el contexto anterior, un emparejamiento base inestable es típicamente un emparejamiento base no de Watson-Crick entre dos nucleótidos. Los cuatro pares bases inestables principales en el presente contexto que se pueden usar, son guanosina-uridina, inosina-uridina, inosina-

adenosina, inosina-citidina (G-U/T, I-U/T, I-A y I-C) y adenosina-citidina (A-C).

Por consiguiente, en el contexto de la presente invención, una base inestable es una base, que forma un par base inestable con una base adicional como se describe en lo anterior. Por lo tanto el emparejamiento base no de Watson-Crick, por ejemplo emparejamiento base inestable, puede presentarse en el tallo de la estructura de tallo-bucle de histona en el al menos un ARNm de acuerdo con la presente invención.

En el contexto anterior, una secuencia complementaria parcialmente inversa comprende de manera máxima 2, de manera preferente solo un emparejado erróneo en la estructura de tallo de la secuencia de tallo-bucle formada por el emparejamiento base de tallo1 y tallo2. En otras palabras, tallo1 y tallo2 son de manera preferente capaces de el emparejamiento base (completo) entre sí por toda la secuencia completa del tallo1 y tallo2 (100% de los emparejamientos bases de Watson-Crick o no de Watson-Crick correctos posibles), formando de esta manera una secuencia complementaria inversa, en donde cada base tiene su base de Watson-Crick o no de Watson-Crick correcta pendiente como un socio de ligación complementario. Alternativamente, tallo1 y tallo2 son de manera preferente capaces del emparejamiento

base parcial entre sí por toda la secuencia completa de tallo1 y tallo2, en donde al menos aproximadamente 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% del 100% de los emparejamientos base de Watson-Crick o no de Watson-Crick corrector posibles se ocupan con los emparejamientos base de Watson-Crick o no de Watson-Crick correctos y a lo sumo aproximadamente 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, o 5% de las bases restantes no están pareadas.

De acuerdo con una modalidad preferida, la al menos una secuencia de tallo-bucle de histona (con elementos limitantes de tallo) del al menos un ARNm como se define en la presente comprende una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 45 nucleótidos, de manera preferente una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 nucleótidos, de manera preferente una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 35 nucleótidos, de manera preferente una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 nucleótidos y de manera aún más preferente una longitud de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 y de manera mucho más preferente una longitud de aproximadamente 24 a aproximadamente 28 nucleótidos.

De acuerdo con una modalidad preferida adicional, la al menos una secuencia de tallo-bucle de histona (sin elementos limitantes de tallo) del al menos un ARNm como se define en la presente comprende una longitud de aproximadamente 10 a

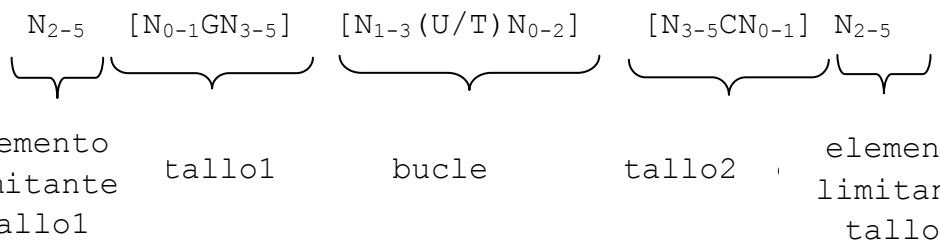
aproximadamente 30 nucleótidos, de manera preferente una longitud de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 nucleótidos, de manera preferente una longitud de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 nucleótidos, de manera preferente una longitud de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 nucleótidos y de manera aún más preferente una longitud de aproximadamente 16 a aproximadamente 17 y de manera mucho más preferente una longitud de aproximadamente 16 nucleótidos.

De acuerdo con una modalidad preferida adicional, el al menos un ARNm de acuerdo con la presente invención puede comprender al menos una secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos una de las siguientes fórmulas específicas (Ia) o (IIa):

fórmula (Ia) (secuencia de tallo-bucle sin elementos limitantes de tallo):

$$\underbrace{[N_{0-1}GN_{3-5}]}_{\text{tallo1}}\ \underbrace{[N_{1-3}(U/T)N_{0-2}]}_{\text{bucle}}\ \underbrace{[N_{3-5}CN_{0-1}]}_{\text{tallo2}}$$

fórmula (IIa) (secuencia de tallo-bucle con elementos limitantes de tallo):

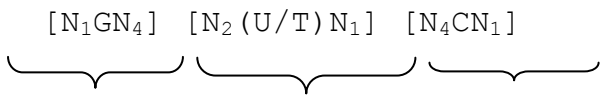


en donde:

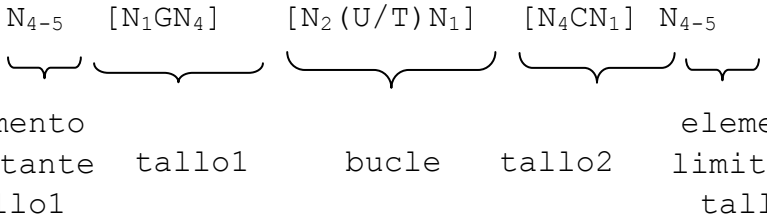
N, C, G, T y U son como se define en lo anterior.

De acuerdo con una modalidad más particularmente preferida adicional del primer aspecto, el al menos un ARNm puede comprender o codificar para al menos una secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos uno de las siguientes fórmulas específicas (Ib) o (IIb):

fórmula (Ib) (secuencia de tallo-bucle sin elementos limitantes de tallo):



fórmula (IIb) (secuencia de tallo-bucle con elementos limitantes de tallo):



en donde:

N, C, G, T y U como se define en lo anterior.

De acuerdo con una modalidad aún más preferida, el al menos un ARNm de acuerdo con la presente invención puede comprender al menos una secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos una de las siguientes fórmulas específicas (Ic) a (Ih) o (IIc) a (IIh), mostradas alternativamente en su estructura de tallo-bucle y como una secuencia lineal que representa las secuencias de tallo-bucle de histona:

fórmula (Ic): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de metazoos y protozoarios sin elementos limitantes de tallo):

N U
N N
N-N
N-N
N-N
N-N
G-C
N-N (estructura de tallo-bucle)

NGNNNNNNUNNNNNCN

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 26)

fórmula (IIc): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de metazoos y protozoarios con elementos limitantes de tallo):

N U

N N

N-N

N-N

N-N

N-N

G-C

N*N*NNNN-NNNN*N*N* (estructura de tallo-bucle)

N*N*NNNNGNNNNNNUNNNNNCNNNN*N*N*

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 27)

fórmula (Id): (sin elementos limitantes de tallo)

N U

N N

N-N

N-N

N-N

N-N

C-G

N-N (estructura de tallo-bucle)

NCNNNNNNUNNNNNGN

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 28)

fórmula (IId): (con elementos limitantes de tallo)

N U

N N

N-N

N-N

N-N

N-N

C-G

N*N*NNNN-NNNN*N*N* (estructura de tallo-bucle)

N*N*NNNNCNNNNNNUNNNNNGNNNN*N*N*

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 29)

fórmula (Ie): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de protozoarios con elementos limitantes de tallo)

N U

N N

N-N

N-N

N-N

N-N

G-C

D-H (estructura de tallo-bucle)

DGNNNNNNUNNNNNCH

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 30)

fórmula (IIe): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de protozoarios con elementos limitantes de tallo)

N U

N N

N-N

N-N

N-N

N-N

G-C

N*N*NNND-HNNN*N*N* (estructura de tallo-bucle)

N*N*NNNDGNNNNNNUNNNNNCHNNN*N*N*

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 31)

fórmula (If): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de metazoos sin elementos limitantes de tallo)

N U

N N

Y-V

Y-N

B-D

N-N

G-C

N-N (estructura de tallo-bucle)

NGNBYYNNUNVNDNCN

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 32)

fórmula (IIf): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de metazoos con elementos limitantes de tallo)

N U

N N

Y-V

Y-N

B-D

N-N

G-C

N*N*NNNN-NNNN*N*N* (estructura de tallo-bucle)

N*N*NNNNGNBYYNNUNVNDNCNNNN*N*N*

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 33)

fórmula (Ig): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de vertebrado sin elementos limitantes de tallo)

N U

D H

Y-A

Y-B

Y-R

H-D

G-C

N-N (estructura de tallo-bucle)

NGHYYYDNUHABRDCN

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 34)

fórmula (IIg): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona de vertebrado con elementos limitantes de tallo)

N U

D H

Y-A

Y-B

Y-R

H-D

G-C

N*N*HNNN-NNNN*N*H* (estructura de tallo-bucle)

N*N*HNNNGHYYYDNUHABRDCNNNN*N*H*

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 35)

fórmula (Ih): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona humana (Homo sapiens) sin elementos limitantes de tallo)

Y U

D H

U-A

C-S

Y-R

H-R

G-C

D-C (estructura de tallo-bucle)

DGHYCUDYUHASRRCC

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 36)

fórmula (IIh): (secuencia consenso de tallo-bucle de histona humana (Homo sapiens) con elementos limitantes de tallo)

Y U

D H

U-A

C-S

Y-R

H-R

G-C

N*H*AAHD-CVHB*N*H* (estructura de tallo-bucle)

N*H*AAHDGHYCUDYUHASRRCCVHB*N*H*

(secuencia lineal) (SEQ ID NO: 37)

en donde cada una de las fórmulas anteriores (Ic) a (Ih) o (IIc) a (IIh):

N, C, G, A, T y U son como se define en lo anterior;

cada U se puede reemplazar por T;

cada G o C (sumamente) conservadas en los elementos de tallo 1 y 2 se pueden reemplazar por su base de nucleótidos complementarias C o G, con la condición de que su nucleótido complementario en el tallo correspondiente se reemplace por su nucleótido complementario en paralelo; y/o

G, A, T, U, C, R, Y, M, K, S, W, H, B, V, D, y N son base de nucleótidos como se define en la siguiente Tabla:

abreviación	Bases de nucleótidos	observaciones
G	G	Guanina
A	A	Adenina
T	T	Timina
U	U	Uracilo
C	C	Citosina
R	G o A	Purina
Y	T/U o C	Pirimidina
M	A o C	Amino
K	G o T/U	Ceto
S	G o C	(ligaciones 3H) fuertes
W	A o T/U	(ligaciones 2H) débiles
H	A o C o T/U	No G
B	G o T/U o C	No A
V	G o C o A	No T/U
D	G o A o T/U	No C
N	G o C o T/U o A	Cualquier base
*	Presente o no	La base puede estar presente o no

En este contexto se prefiere particularmente que la secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos una de las fórmulas (I) o (Ia) a (Ih) o (II) o (IIa) a (IIh) anteriores se seleccionen de una secuencia de tallo-bucle de histona de origen natural, de manera más particular preferido de secuencias de tallo-bucle de histona de protozoarios o metazoos, y de manera aún más particularmente preferida de vertebrados y de manera mucho más preferida de secuencias de tallo-bucle de histona de mamífero especialmente de secuencias de tallo-bucle de histona humanas.

De acuerdo con una modalidad particularmente preferida, la secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos una de las fórmulas específicas (I) o (Ia) a (Ih) o (II) o (IIa) a (IIh) de la presente invención es una secuencia de tallo-bucle de histona que comprende en cada posición de nucleótidos el nucleótido más frecuentemente de origen natural o cualquiera de los nucleótidos más frecuentes o el segundo más frecuente de origen natural de la secuencia de tallo-bucle de histona de origen natural en los metazoos y protozoarios, protozoarios, metazoos, vertebrados y humanos. En este contexto se prefiere particularmente que al menos 80%, de manera preferente al menos 85%, o de manera mucho más preferente al menos 90% de todos los nucleótidos correspondan al nucleótido más frecuentemente de origen natural de las secuencias de tallo-bucle de histona de origen natural.

En una modalidad particular adicional, la secuencia de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos de las fórmulas específicas (I) o (Ia) a (Ih) anteriores se seleccionan de las siguientes secuencias de tallo-bucle de histona (sin elementos limitantes de tallo):

VGYYYYHHTHRVVRCB (SEQ ID NO: 38 de acuerdo con la fórmula (Ic))

SGYYYTTYTMARRRCS (SEQ ID NO: 39 de acuerdo con la fórmula (Ic))

SGYYCTTTTMAGRRCS (SEQ ID NO: 40 de acuerdo con la fórmula (Ic))

DGNNNBNNTHVNNNCH (SEQ ID NO: 41 de acuerdo con la fórmula (Ie))

RGNNNYHBTHRDNNCY (SEQ ID NO: 42 de acuerdo con la fórmula (Ie))

RGNDBYHYTHRDHNCY (SEQ ID NO: 43 de acuerdo con la fórmula (Ie))

VGYYYTYHTHRVRRCB (SEQ ID NO: 44 de acuerdo con la fórmula (If))

SGYYCTTYTMAGRRCS (SEQ ID NO: 45 de acuerdo con la fórmula (If))

SGYYCTTTTMAGRRCS (SEQ ID NO: 46 de acuerdo con la fórmula (If))

GGYYCTTYTHAGRRCC (SEQ ID NO: 47 de acuerdo con la fórmula (Ig))

GGCYCTTYTMAGRGCC (SEQ ID NO: 48 de acuerdo con la fórmula (Ig))

GGCTCTTTTMAGRGCC (SEQ ID NO: 49 de acuerdo con la fórmula (Ig))

DGHYCTDYTHASRRCC (SEQ ID NO: 50 de acuerdo con la fórmula (Ih))

GGCYCTTTTHAGRGCC (SEQ ID NO: 51 de acuerdo con la fórmula (Ih))

GGCYCTTTTMAGRGCC (SEQ ID NO: 52 de acuerdo con la fórmula (Ih))

Adicionalmente en este contexto las secuencias de tallo-bucle de histona (con elementos limitantes de tallo) de acuerdo con una de las fórmulas (II) o (IIa) a (IIh) se prefieren particularmente:

H*H*HHVVGYYYYHHTHRVVRCBVHH*N*N* (SEQ ID NO: 53 de acuerdo con la fórmula (IIc))

M*H*MHMSGYYYTTYTMARRRCSMCH*H*H* (SEQ ID NO: 54 de acuerdo con la fórmula (IIc))

M*M*MMMSGYYCTTTTMAGRRCSACH*M*H* (SEQ ID NO: 55 de acuerdo con la fórmula (IIc))

N*N*NNNDGNNNBNNTHVNNNCHNHN*N*N* (SEQ ID NO: 56 de acuerdo con la fórmula (IIe))

N*N*HHNRGNNNYHBTHRDNNCYDHH*N*N* (SEQ ID NO: 57 de acuerdo con la fórmula (IIe))

N*H*HHVRGNDBYHYTHRDHNCYRHH*H*H* (SEQ ID NO: 58 de acuerdo con la fórmula (IIe))

H*H*MHMVGYYYTYHTHRVRRCBVMH*H*N* (SEQ ID NO: 59 de acuerdo con la fórmula (IIf))

M*M*MMMSGYYCTTYTMAGRRCSMCH*H*H* (SEQ ID NO: 60 de acuerdo con la fórmula (IIf))

M*M*MMMSGYYCTTTTMAGRRCSACH*M*H* (SEQ ID NO: 61 de acuerdo con la fórmula (IIf))

H*H*MAMGGYYCTTYTHAGRRCCVHN*N*M* (SEQ ID NO: 62 de acuerdo con la fórmula (IIg))

H*H*AAMGGCYCTTYTMAGRGCCVCH*H*M* (SEQ ID NO: 63 de acuerdo con la fórmula (IIg))

M*M*AAMGGCTCTTTTMAGRGCCMCY*M*M* (SEQ ID NO: 64 de acuerdo con la fórmula (IIg))

N*H*AAHDGHYCTDYTHASRRCCVHB*N*H* (SEQ ID NO: 65 de acuerdo con la fórmula (IIh))

H*H*AAMGGCYCTTTTHAGRGCCVMY*N*M* (SEQ ID NO: 66 de acuerdo con la fórmula (IIh))

H*M*AAAGGCYCTTTTMAGRGCCRMY*H*M* (SEQ ID NO: 67 de acuerdo con la fórmula (IIh))

De acuerdo con una modalidad preferida adicional el al menos un ARNm comprende al menos una secuencia de tallo-bucle de histona que muestra al menos aproximadamente 80%, de manera preferente al menos aproximadamente 85%, de manera más preferente al menos aproximadamente 90%, o de manera aún más preferente al menos aproximadamente 95%, de identidad de secuencia con el no 100% de nucleótidos conservados en las secuencias de tallo-bucle de histona de acuerdo con al menos una de las fórmulas específicas (I) o (Ia) a (Ih) o (II) o (IIa) a (IIh) o con una secuencia de tallo-bucle de histona de origen natural. Una secuencia de tallo-bucle de histona preferida particular es la secuencia de acuerdo con SEQ ID

NO: 71 CAAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCA o de manera más preferente la secuencia de ARN correspondiente de la secuencia de ácido nucleico de acuerdo con SEQ ID NO: 71: CAAAGGCUCUUUUCAGAGCCACCA (SEQ ID NO: 72).

Es una modalidad preferida, la secuencia de tallo-bucle de histona no contiene la secuencia de bucle 5'-UUUC-3'. De manera más específica, el tallo-bucle de histona no contiene la secuencia tallo1 5'-GGCUCU-3' y/o la secuencia tallo2 5'-AGAGCC-3', respectivamente. En otra modalidad preferida, la secuencia de tallo-bucle no contiene la secuencia de bucle 5'-CCUGCCC-3' o la secuencia de bucle 5'-UGAAU-3'. De manera más específica, el tallo-bucle no contiene la secuencia tallo1 5'-CCUGAGC-3' o no contiene la secuencia tallo1 5'-ACCUUUCUCCA-3' y/o la secuencia tallo2 5'-GCUCAGG-3' o 5'-UGGAGAAAGGU-3', respectivamente. También, las secuencias de tallo-bucle no se derivan de manera preferente de una región 3' no traducida de receptor de insulina de mamífero. También, de manera preferente, el al menos un ARNm de acuerdo con la invención puede no contener señales de procesamiento de tallo-bucle de histona, en particular no aquellos derivados del gen de histona de ratón H2A614 (H2kA614).

De manera preferente, el al menos un ARNm de la composición de acuerdo con la presente invención no contiene uno o dos o al menos uno o todos pero no todos de los

componentes del grupo que consiste de: una secuencia que codifica una ribozima (de manera preferente una ribozima de auto-empalme), una secuencia de ácido nucleico viral, una señal de procesamiento de tallo-bucle de histona, en particular, una secuencia de procesamiento de tallo-bucle de histona derivada del gen de histona de ratón H2A614, un gen Neo, una secuencia promotora inactivada y una secuencia potenciadora inactivada. De manera aún más preferente, el al menos un ARNm de acuerdo con la invención no contiene una ribozima, de manera preferente una ribozima de autoempalme, y uno del grupo que consiste de: un gen Neo, una secuencia promotora inactivada, una secuencia potenciadora inactivada, una señal de procesamiento de tallo-bucle de histona, en particular una secuencia de procesamiento de tallo-bucle de histona derivada del gen de histona de ratón H2A614. Por consiguiente, el ARNm puede en un modo preferido no contener una ribozima, de manera preferente una ribozima de autoempalme, tampoco un gen Neo o, alternativamente, ninguna ribozima, de manera preferente una ribozima de autoempalme, tampoco cualquier gen de resistencia (por ejemplo usualmente aplicado para la selección). En otro modo preferido, el al menos un ARNm de la invención puede no contener una ribozima, de manera preferente una ribozima de autoempalme tampoco una señal de procesamiento de tallo-bucle de histona, en

particular una secuencia de procesamiento de tallo-bucle de histona derivada del gen de histona de ratón H2A614.

Alternativamente, el al menos un ARNm de la composición de acuerdo con la invención comprende opcionalmente una señal de poliadenilación que se define en la presente como una señal que transporta la poliadenilación a una ARNm (transcrito) por factores de proteínas específicos (por ejemplo factor de especificidad de escisión y poliadenilación (CPSF), factor de estimulación de escisión (CstF), factores I y II de escisión (CF I y CF II), poli(A) polimerasa (PAP)). En este contexto se prefiere una señal de poliadenilación consensa que comprende la secuencia de consenso NN(U/T)ANA. En un aspecto preferido particular la señal de poliadenilación comprende una de las siguientes secuencias: AA(U/T)AAA o A(U/T)(U/T)AAA (en donde la uridina está usualmente preferente en el ARN y la timidina está usualmente presente en el ADN). En algunas modalidades, la señal de poliadenilación usada en el al menos un ARNm de acuerdo con la invención no corresponde a el U3 ARNsn, U5, la señal de procesamiento de poliadenilación del gen humano G-CSF, o las secuencias señal de poliadenilación SV40. En particular, las señales de poliadenilación anteriores no se combinan con cualquier gen de resistencia a antibiótico (o cualquier otro reportero, marcador o gen de selección), en particular ni con

el gen *neo* de resistencia (neomicina fosfotransferasa). Y cualquiera de las señales de poliadenilación anteriores no se combinan de manera preferente con el tallo-bucle de histona o la señal de procesamiento de tallo-bucle de histona del gen de histona de ratón H2A614 en el al menos un ARNm de acuerdo con la invención.

De acuerdo con otra modalidad, el al menos un ARNm de la composición de la presente invención se puede modificar, y de esta manera estabilizar al modificar el contenido G/C del ARNm, de manera preferente de la región de codificación del al menos un ARNm.

En una modalidad particularmente preferida de la presente invención, el contenido G/C de la región de codificación del al menos un ARNm de la composición de la presente invención se modifica, se incrementa particularmente, comparado con el contenido G/C de la región de codificación de su ARNm de tipo natural particular, es decir el ARNm no modificado. La secuencia de aminoácidos codificada por el al menos un ARNm no se modifica de manera preferente como es comparado con la secuencia de aminoácidos codificada por el ARNm de tipo natural particular. Esta modificación del al menos un ARNm de la composición de la presente invención se basa en el hecho de que la secuencia de cualquier región de ARNm que se traduce es importante para la

traducción eficiente de ese ARNm. De esta manera, la composición y la secuencia de varios nucleótidos son importantes. En particular, las secuencias que tienen un contenido de G (guanosina)/C (citosina) incrementado son más estables que las secuencias que tienen un contenido de A (adenosina)/U (uracilo) incrementado. De acuerdo con la invención, los codones del ARNm por lo tanto se varían comprado con el ARNm de tipo natural respectivo, mientras que retienen la secuencia de aminoácidos traducida, tal que incluyen una cantidad incrementada de nucleótidos G/C. Con respecto al hecho de que varios codones codifican para uno y el mismo aminoácido (así llamada degeneración del código genético), los codones más favorables para la estabilidad se pueden determinar (el así llamado uso de codón alternativo). Dependiendo del aminoácido que se va a codificar por el al menos un ARNm, existen varias posibilidades para la modificación de la secuencia de ARNm, comparada con su secuencia de tipo natural. En el caso de los aminoácidos que se codifican por los codones que contienen exclusivamente los nucleótidos G o C, no es necesaria la modificación del codón. De esta manera, los codones para Pro (CCC o CCG), Arg (CGC o CGG), Ala (GCC o GCG) y Gly (GGC o GGG) no requieren modificación, puesto que ningún A o U está presente. En contraste, los codones que contienen los nucleótidos A y/o U

se pueden modificar por sustitución de otros codones que codifican para los mismos aminoácidos pero no contienen A y/o U. Ejemplos de estos son: los codones para Pro se puede modificar de CCU o CCA a CCC o CCG; los codones para Arg se pueden modificar de CGU o CGA o AGA o AGG a CGC o CGG; los codones para Ala se pueden modificar de GCU o GCA a GCC o GCG; los codones para Gly se pueden modificar de GGU o GGA a GGC o GGG. En otros casos, aunque los nucleótidos A o U no se pueden eliminar de los codones, sin embargo, es posible disminuir el contenido de A y U al usar codones que contengan un contenido más bajo de nucleótidos A y/o U. Ejemplos de estos son: los codones para Phe se pueden modificar de UUU a UUC; los codones para Leu se pueden modificar de UUA, UUG, CUU o CUA a CUC o CUG; los codones para Ser se pueden modificar de UCU o UCA o AGU a UCC, UCG o AGC; el codón para Tyr se pueden modificar de UAU a UAC; el codón para Cys se pueden modificar de UGU a UGC; el codón para His se pueden modificar de CAU a CAC; el codón para Gln se pueden modificar de CAA a CAG; los codones para Ile se pueden modificar de AUU o AUA a AUC; los codones para Thr se pueden modificar de ACU o ACA a ACC o ACG; el codón para Asn se pueden modificar de AAU a AAC; el codón para Lys se pueden modificar de AAA a AAG; los codones para Val se pueden modificar de GUU o GUA a GUC o GUG; el codón para Asp se pueden modificar de GAU a

GAC; el codón para Glu se pueden modificar de GAA a GAG; el codón de detención UAA se puede modificar a UAG o UGA. En el caso de los codones para Met (AUG) y Trp (UGG), por otra parte, no existe una posibilidad de modificación de secuencia. Las sustituciones listadas en lo anterior se pueden usar ya sea individualmente o en todas las combinaciones posibles para incrementar el contenido de G/C del al menos un ARNm de la composición de la presente invención comparado con su ARNm de tipo natural particular (es decir la secuencia original). De esta manera, por ejemplo, todos los codones para Thr que se presentan en la secuencia de tipo natural se pueden modificar a ACC (o ACG). De manera preferente, sin embargo, por ejemplo, se usan las combinaciones de las posibilidades de sustitución anteriores:

La sustitución de todos los codones que codifican para Thr en la secuencia original (ARNm de tipo natural) a ACC (o ACG) y la sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Ser a UCC (o UCG o AGC); sustitución de todos los codones que codifican para Ile en la secuencia original a AUC y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Lys a AAG y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Tyr a UAC; sustitución de todos los

codones que codifican para Val en la secuencia original a GUC (o GUG) y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Glu a GAG y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Ala a GCC (o GCG) y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Arg a CGC (o CGG); sustitución de todos los codones que codifican para Val en la secuencia original a GUC (o GUG) y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Glu a GAG y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Ala a GCC (o GCG) y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Gly a GGC (o GGG) y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Asn a AAC; sustitución de todos los codones que codifican para Val en la secuencia original a GUC (o GUG) y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Phe a UUC y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Cys a UGC y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Leu a CUG (o CUC) y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Gln a CAG y

sustitución de todos los codones que codifican originalmente para Pro a CCC (o CCG); etc. De manera preferente, el contenido G/C de la región de codificación del al menos un ARNm de la composición de la presente invención se incrementa por al menos 7%, de manera más preferente por al menos 15%, de manera particular preferentemente por al menos 20%, comparado con el contenido de G/C de la región codificada del ARNm de tipo natural que codifica para un antígeno, proteína antigénica o péptido antigénico como se rechaza en la presente o su fragmento variante del mismo. De acuerdo con una modalidad específica al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, de manera más preferente al menos 70 %, de manera aún más preferente al menos 80% y de manera mucho más preferente al menos 90%, 95% o aún 100% de los codones sustituibles de la región que codifica para un antígeno, proteína antigénica o péptido antigénico como se define en la presente o su fragmento o variante del mismo o la secuencia completa de la secuencia de ARNm de tipo natural se sustituyen, incrementando de esta manera el contenido de GC de la secuencia. En este contexto, es particularmente

preferible incrementar el contenido de G/C del al menos un ARN(m) de la composición de la presente invención al máximo (es decir 100% de los codones sustituibles), en particular en la región que codifica para una proteína, comparada con la secuencia de tipo natural. De acuerdo con la invención, una modificación referida adicional del al menos ARNm de la composición de la presente invención se basa en el descubrimiento de que la eficiencia de traducción también se determina por una frecuencia diferente en la ocurrencia de los ARNts en las células. De esta manera, si los así llamados "codones raros" están presentes en el al menos un ARNm de la composición de la presente invención a un grado incrementado, la al menos una secuencia de ARNm modificada correspondiente se traduce a un grado significativamente más deficiente que el caso donde los codones que codifican para ARNts relativamente "frecuentes" están presentes. De acuerdo con la invención, en el al menos un ARNm modificado de la composición de la presente invención, la región que codifica para el antígeno se modifica comparado con la región correspondiente del ARNm de tipo natural tal que al menos un codón de la secuencia de tipo natural que codifica para un ARNt que es relativamente raro en las células se intercambia por un codón que codifica para un ARNt que es relativamente frecuente en la célula y lleva el mismo aminoácido como el

ARNt relativamente raro. Por esta modificación, las secuencias del al menos un ARNm de la composición de la presente invención se modifican tal que los codones para los cuales los ARNts frecuentemente de origen natural son disponibles se insertar. En otras palabras, de acuerdo con la invención, para esta modificación todos los codones de la secuencia de tipo natural que codifican para un ARNt que es relativamente raro en la célula en cada caso se puede intercambiar para un codón que codifica para un ARNt que es relativamente frecuente en la célula y que, en cada caso, lleva el mismo aminoácido como el ARNt relativamente raro. Como tal, los ARNts que se presentan relativamente frecuentemente en la célula y que, en contraste, se presentan relativamente raro son conocidos por una persona experta en la técnica; ver por ejemplo Akashi, Curr. Opin. Genet. Dev. 2001, 11(6): 660-666. Los codones que usan el aminoácido particular en el ARNt que presenta el más frecuentemente, por ejemplo el codón Gly, que usa el ARNt que presenta el más frecuentemente en la célula (humana), son particularmente preferidos. De acuerdo con la invención, es particularmente preferible ligar el contenido de G/C secuencial que se disminuye, en particular maximiza, en el al menos un ARNm modificado de la composición de la presente invención, con los codones “frecuentes” sin modificar la secuencia de

aminoácidos de la proteína codificada por la región de codificación del ARNm. Esta modalidad preferida permite la provisión de un al menos ARNm particularmente de manera eficiente traducido y estabilizado (modificado) de la composición de la presente invención. La determinación de un al menos un ARNm modificado de la composición de la presente invención como se describe en lo anterior (contenido de G/C incrementado; intercambio de ARNts) se puede llevar a cabo usando el programa de computadora explicado en WO 02/098443 - el contenido de la descripción de la cual se incluye en su alcance completo en la presente invención. Usando este programa de computadora, la secuencia de nucleótidos de cualquier ARNm deseado se puede modificar con la ayuda del código genético o la naturaleza degenerativa del mismo tal que resulta un contenido de G/C máximo, en combinación con el uso de codones que codifican para ARNts que se presentan tan frecuentemente como sea posible en la célula, la secuencia de aminoácidos codificada por el al menos un ARNm modificado de manera preferente no se modifica comparado con la secuencia no modificada. Alternativamente, también es posible modificar solo el contenido de G/C o solo el uso del codón comparado con la secuencia original. El código de origen en Visual Basic 6.0 (media ambiente de desarrollo usado: Microsoft Visual Studio Enterprise 6.0 con Servicepack 3) también se

describe en WO 02/098443. En una modalidad preferida adicional de la presente invención, el contenido A/U en el medio ambiente del sitio de ligación a ribosoma del al menos un ARN(m) de la composición de la presente invención se incrementa comparado con el contenido A/U en el medio ambiente del sitio de ligación a ribosoma de su ARNm de tipo natural particular. Esta modificación (un contenido A/U incrementado alrededor del sitio de ligación de ribosoma) incrementa la eficiencia de la ligación de ribosoma a al menos un ARNm. Una ligación efectiva de los ribosomas al sitio de ligación a ribosoma (secuencia Kozak: GCCGCCACCAUGG (SEQ ID NO: 67), el forma el codón de inicio) a su vez tiene el efecto de una traducción eficiente del al menos un ARNm. De acuerdo con una modalidad adicional de la presente invención el al menos un ARNm de la composición de la presente invención se puede modificar con respecto a los elementos de secuencia potencialmente desestabilizantes. Particularmente, la región de codificación y/o la región no traducida 5' y/o 3' de este al menos un ARNm se puede modificar comparado con el ARNm de tipo natural particular tal que contiene ninguno de los elementos de secuencia desestabilizantes, la secuencia de aminoácidos codificada del al menos un ARNm modificado no se modifica de manera preferente comparado con su ARNm de tipo natural particular.

Se sabe que, por ejemplo, en las secuencias de ARNc eucariotas se presentan los elementos de secuencia desestabilizantes (DSE), a los cuales las proteínas señal se ligan y regulan la degradación enzimática del ARNm in vivo. Para la estabilización adicional del al menos un ARNm modificado, opcionalmente en la región que codifica para una antígeno, a proteína antigénica o péptido antigénico como se define en la presente, una o más de tales modificaciones comparada con la región correspondiente del ARNm de tipo natural por lo tanto se puede llevar a cabo, de modo que no están contenidos en el mismo elementos de secuencia sustancialmente no desestabilizantes. De acuerdo con la invención, el DSE presente en las regiones no traducidas (3'- y/o 5'-UTR) también se pueden eliminar del al menos un ARNm de la composición de la presente invención por tales modificaciones. Tales secuencias desestabilizantes son por ejemplo secuencias ricas en AU (AURES), que se presentan en las secciones 3'-UTR de numerosos ARNs inestables (Caput y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 83: 1670 a 1674). El al menos un ARNm de la composición de la presente invención por lo tanto se modifica de manera preferente comparado con el ARNm de tipo natural tal que al menos un ARNm no contiene tales secuencias desestabilizantes. Esto también aplica a aquellos motivos de secuencia que son

reconocidos por posibles endonucleasas, por ejemplo, la secuencia GAACAAG, que está contenida en el segmento 3'-UTR del gen que codifica para el receptor de transferina (Binder y colaboradores, EMBO J. 1994, 13: 1969 a 1980). Estos motivos de secuencia también se remueven de manera preferente en el al menos un ARNm de la composición de la presente invención. También de manera preferente de acuerdo con la invención, el al menos un ARNm de la composición de la presente invención tiene, en una forma modificada, al menos un IRES como se define en lo anterior y/o al menos una secuencia estabilizante 5' y/o 3', en una forma modificada, por ejemplo para mejorar la ligación de ribosoma o para permitir la expresión de diferentes antígenos codificados situados en un al menos ARNm (bi- o aún multicistrónico) de la composición de la presente invención.

De acuerdo con la invención, el al menos un ARNm de la composición tiene de manera preferente además al menos una secuencia estabilizante 5' y/o 3'. Estas secuencias estabilizantes en las regiones no traducidas 5’ y/o 3’ tienen el efecto de incrementar la vida media del al menos un ARNm en el citosol. Estas secuencias estabilizantes pueden tener 100% de homología de secuencia a las secuencias de origen natural que se presentan en los virus, bacterias y eucariotas, pero también pueden ser parcial o completamente

sintéticas. Las secuencias no traducidas (UTR) del gen de β-globina, por ejemplo de Homo sapiens o Xenopus laevis se pueden mencionar como un ejemplo de secuencias estabilizantes que se pueden usar en la presente invención para un ARNm estabilizado. Otro ejemplo de una secuencia estabilizante tiene la fórmula general (C/U)CCANxCCC(U/A)PyxUC(C/U)CC (SEQ ID NO: 68), que está contenida en la 3'UTR del ARNm muy estable que codifica para α-globina, α(I)-colágeno, 15-lipoxigenasa o para tirosina hidroxilasa (cf. Holcik y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 2410 a 2414). Tales secuencias estabilizantes por su puesto se pueden usar individualmente o en combinación entre sí y también en combinación con otras secuencias estabilizantes conocidas por una persona experta en la técnica. El al menos un ARNm de la composición de la presente invención por lo tanto está de manera preferente presente como ARNm estabilizado con UTR de globina (regiones no traducidas), en particular como ARNm estabilizado con UTR α-globina. De manera preferente el al menos un ARNm de la composición comprende una secuencia estabilizante en la 3'-UTR derivada de la porción de ligación α-complejo, central de la 3'UTR de un gen de α-globina, tal como un gen de α-globina humano, de manera preferente de acuerdo con SEQ ID NO: 70:

Porción de ligación α-complejo central de la 3'UTR de un

gen de α-globina (también llamado en la presente como “muag”) GCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCCUCCCCCUCCUUGCACCG (SEQ ID NO: 70)

No obstante, las sustituciones, adiciones o eliminaciones de bases se llevan a cabo de manera preferente con al menos un ARNm de la composición de la presente invención, usando una matriz de ADN para la preparación del al menos un ARNm de la composición de la presente invención por técnicas de la mutagénesis dirigida al sitio bien conocida o con una estrategia de ligación de oligonucleótidos (ver por ejemplo Maniatis y colaboradores, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd ed., Cold Spring Harbor, NY, 2001). En tal proceso, para la preparación del al menos un ARNm, una molécula de ADN correspondiente se puede transcribir in vitro. Esta matriz de ADN comprende de manera preferente un promotor adecuado, por ejemplo un promotor T7 o SP6 para la transcripción in vitro, que es seguida por la secuencia de nucleótidos deseada para el al menos un ARNm que se va a preparar y una señal de terminación para la transcripción in vitro. La molécula de ADN, que forma la matriz de un al menos ARNm de interés, se puede preparar por proliferación fermentativa y aislamiento subsecuente como parte de un plásmido que se puede replicar en las bacterias. Los plásmidos que se pueden mencionar como adecuados para la presente invención son por ejemplo los

plásmidos pT7Ts (número de acceso de GenBank U26404; Lai y colaboradores, Development 1995, 121: 2349 a 2360), serie pGEM^{MR}, por ejemplo pGEM^{MR}-1 (número de acceso de GenBank X65300; de Promega) y pSP64 (Número de acceso GenBank X65327); ver también Mezei and Storts, Purification of PCR Products, in: Griffin and Griffin (ed.), PCR Technology: Current Innovation, CRC Press, Boca Raton, FL, 2001.

La estabilización del al menos un ARNm de la composición de la presente invención del mismo modo se puede llevar a cabo al asociar o al combinar el al menos un ARNm con, o ligarlo a, un compuesto catiónico, en particular un compuesto policatiónico, por ejemplo un péptido proteína (poli)catiónico. En particular el uso de protamina, nucleolina, espermina o espermidina como la proteína de ligación de ácido nucleico, policatiónica al ARNm es particularmente efectivo. Adicionalmente, el uso de otros pelopios catiónicos o proteínas, tales como poli-L-lisina o histonas, del mismo modo es posible. Este procedimiento para estabilizar el ARN se describe en EP-A-1083232, la descripción de la cual se incorpora a manera de referencia en la presente invención en su totalidad. Las sustancias catiónicas preferidas adicionales que se pueden usar para estabilizar el ARNm de la composición de la presente invención incluyen polisacáridos catiónicos, por ejemplo

quitosan, polibreno, polietilenimina (PEI) o poli-L-lisina (PLL), etc. La asociación o combinación del al menos un ARNm de la composición inventiva con los compuestos catiónicos, por ejemplo proteínas catiónicas o lípidos catiónicos, por ejemplo oligofectamina como un reactivo de formación de complejos basado en lípidos) incrementa de manera preferente la transferencia del al menos un ARNm presente como un componente farmacéuticamente activo en las células que se van a tratar o en el organismo que se va a tratar. También se refiere a la descripción en la presente con respecto al efecto estabilizante para el al menos un ARNm de la composición de la presente invención por la formación en complejo, que sostiene la estabilización del ARN también.

De acuerdo con una modalidad particularmente preferida, el al menos un ARNm de la composición puede codificar adicional o alternativamente un péptido señal secretor. Tales péptido señal son secuencias, que muestran típicamente una longitud de aproximadamente 15 a 30 aminoácidos y se sitúan de manera preferente en la N-terminal del péptido codificado sin limitado al o mismo. Los péptidos señal como se define en la presente permiten de manera preferente el transporte del antígeno, proteína antigénica o péptido antigénico según codificado por el al menos un ARNm de la composición en un compartimiento celular definido, de manera preferente la

superficie celular, el retículo endoplásmico (ER) o el compartimiento endosomal-lisosomal. Ejemplos de secuencias de péptido señal secretoras como se definen en la presente incluyen, sin limitación a las mismas, secuencia señal de las moléculas MHC clásicas o no clásicas (por ejemplo secuencias señal de las moléculas de MHC I y II, por ejemplo de la molécula MHC clase I HLA-A*0201), secuencia señal de citoquinas o inmunoglobulinas como se define en la presente, secuencia señal de la cadena variante de inmunoglobulinas o anticuerpos como se define en la presente, secuencia señal de Lamp1, Tapasina, Erp57, Calreticulina, Calnexina, y proteínas asociadas a membrana adicionales o de proteínas asociadas con el retículo endoplásmico (ER) o el compartimiento endosomal-lisosomal. Particularmente de manera preferente, las secuencias de señal de la molécula MHC clase I HLA-A*0201 se pueden usar de acuerdo con la presente invención.

Cualquiera de las modificaciones anteriores se pueden aplicar al menos un ARNm de la composición de la presente invención, y además cualquier ARN(m) se usa en el contexto de la presente invención y puede ser, si es adecuado o necesario, ser combinado entre sí en cualquier combinación, con la condición, que estas combinaciones de modificaciones no interfieran entre sí en el al menos ARNm respectivo. Una persona experta en la técnica será capaz de hacer su elección

por consiguiente.

De acuerdo con una modalidad preferida, la composición comprende al menos un ARNm que se ha modificado como se describe en la presente, que comprende al menos una secuencia de codificación seleccionada de las secuencias de ARN que son idénticas o al menos 80% idénticos a la secuencia de ARN de SEQ ID NOs: 3, 6, 9, 12, 15, 18 o 25. De manera aún más preferente, la composición comprende seis ARNms, en donde la secuencia de codificación en cada ARNm es idéntica o al menos 80% idéntico a una de las secuencias de ARN de acuerdo con SEQ ID NOs: 3, 6, 9, 12, 15, 18 o 25.

En una modalidad preferida, cada uno de los seis antígenos de la composición de la presente invención, se puede codificar por un ARNm (monocistrónico). En otras palabras, la composición de la presente invención puede contener seis ARNms (monocistrónicos), en donde cada uno de estos seis ARNms (monocistrónicos), puede codificar solo un antígeno como se define en lo anterior.

En una modalidad aún más preferida, la composición comprende seis ARNms, cada uno de los cuales se ha modificado como se describe en la presente, en donde un ARNm codifica 5T4, un ARNm codifica Survivina, un ARNm codifica NY-ESO-1, un ARNm codifica MAGE-C1, un ARNm codifica MAGE-C2 y un ARNm codifica MUC1 o fragmentos o variantes de los mismos,

respectivamente.

En una modalidad aún más preferida, la composición comprende seis ARNms, en donde un ARNm codifica 5T4 y comprende una secuencia de codificación idéntica o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 3, un ARNm codifica Survivina y comprende una secuencia de codificación idéntica o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 6, un ARNm codifica NY-ESO-1 y comprende una secuencia de codificación idéntica o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 9, un ARNm codifica MAGE-C1 y comprende una secuencia de codificación idéntica o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 12 o 25, un ARNm codifica MAGE-C2 y comprende una secuencia de codificación idéntica o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 15 y un ARNm codifica MUC1 y comprende una secuencia de codificación idéntica o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 18 (o fragmentos o variantes de cada una de estas secuencias) y opcionalmente excipientes adicionales.

En una modalidad, la composición comprende al menos un ARNm, que es idéntico o al menos 80% idéntico a la secuencia de ARN de SEQ ID NOs: 1, 4, 7, 10, 13 o 16. De manera aún más preferente, la composición comprende seis ARNms, en donde cada ARNm es idéntico o al menos 80% idéntico a uno de las secuencias de ARNA de acuerdo con SEQ ID NOs: 1, 4, 7, 10, 13 o 16.

En una modalidad aún más preferida, la composición comprende seis ARNms, en donde un ARNm codifica PSA y es idéntico o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 1, un ARNm codifica PSMA y es idéntico o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 4, un ARNm codifica PSCA y es idéntico o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 7, un ARNm codifica STEAP y es idéntico o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 10, un ARNm codifica PAP y es idéntico o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 13 y un ARNm codifica MUC1 y es idéntico o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 16 (o fragmentos o variantes de cada una de estas secuencias) y opcionalmente excipientes adicionales.

De acuerdo con la invención, el al menos un ARNm de las composiciones descritas en lo anterior comprende un tallo-bucle de histona en la región 3’ UTR. De manera preferente, la composición comprende seis ARNms, en donde cada uno de los ARNms comprende un tallo-bucle de histona como se define en la presente.

En una modalidad preferida, la composición comprende seis ARNms, en donde un ARNm codifica PSA y es idéntico o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 19, un ARNm codifica PSMA y es idéntico o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 20, un ARNm codifica PSCA y es idéntico o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 21, un ARNm codifica STEAP y es idéntico o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 22, un ARNm codifica PAP y es idéntico

o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 23 y un ARNm codifica MUC1 y es idéntico o al menos 80% idéntico a SEQ ID NO: 24 (o fragmentos o variantes de cada una de estas secuencias) y opcionalmente excipientes adicionales.

De acuerdo con otra modalidad, la composición de acuerdo con la invención puede comprender un adyuvante a fin de mejorar las propiedades inmunoestimuladoras de la composición. En este contexto, un adyuvante se puede entender como cualquier compuesto, que es adecuado para soportar la administración y suministro de la composición de acuerdo con la invención. Adicionalmente, tal adyuvante puede, sin que se limite al mismo, iniciar o incrementar una respuesta inmunitaria del sistema inmunitario innato, es decir, una respuesta inmunitaria no específica. En otras palabras, cuando se administra, la composición de acuerdo con la invención inicia típicamente una respuesta inmunitaria adaptiva debido a los últimos seis antígenos codificados por el al menos un ARNm contenido en la composición inventiva. Adicionalmente, la composición de acuerdo con la invención puede generar una respuesta inmunitaria innata (de apoyo) debido a la adición de un adyuvante como se define en la presente a la composición de acuerdo con la invención.

Tal adyuvante se puede seleccionar de cualquier adyuvante conocido por una persona experta y adecuada para el

presente caso, es decir soportar la inducción de una respuesta inmunitaria en un mamífero. De manera preferente, el adyuvante se puede seleccionar del grupo que consiste de, sin que se limite al mismo, TDM, MDP, dipéptido de muramilo, pluronics, solución de alumbre, hidróxido de aluminio, ADJUMERTM (polifosfaceno); gel de fosfato de aluminio; glucanos de algas; algamulina; gel de hidróxido de aluminio (alumbre); gel de hidróxido de aluminio sumamente adsorbente de proteínas; gel de hidróxido de aluminio de baja viscosidad; AF o SPT (emulsión de escualano (5%), Tween 80 (0.2%), Pluronic L121 (1.25%), solución salina amortiguada con fosfato, pH 7.4); AVRIDINETM (propanodiamina); BAY R1005TM hidroacetato de ((N-(2-desoxi-2-L-leucilamino-b-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanoil-amida); CALCITRIOLTM (1-alfa,25-dihidroxi-vitamina D3); gel de fosfato de calcio; CAPTM (nanopartículas de fosfato de calcio); holotoxina del cólera, proteína de fusión de fragmento de cólera-toxina-A1-proteína-A-D, subunidad B de la toxina del cólera; CRL 1005 (copolímero de bloque P1205); liposomas que contienen citoquinas; DDA (bromuro de dimetildioctadecilamonio); DHEA (deshidroepiandrosterona); DMPC (dimiristoilfosfatidilcolina); DMPG (dimiristoilfosfatidilglicerol); DOC/complejo de alumbre (sal de sodio de ácido desoxicólico); adyuvante completo de

Freund; adyuvante incompleto de Freund; gamma-nulina; adyuvante Gerbu (mezcla de: i) N-acetilglucosaminil-(P1-4)-N-acetilmuramil-L-alanil-D-glutamina (GMDP), ii) cloruro de dimetildioctadecilamonio (DDA), iii) complejo de sal de zinc-L-prolina (ZnPro-8); GM-CSF); GMDP (N-acetilglucosaminil-(b1-4)-N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutamin); imiquimod (1-(2-metipropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinoline-4-amina); ImmTherTM (dipalmitato de N-acetilglucosaminil-N-acetilmuramil-L-Ala-D-isoGlu-L-Ala-glicerol); DRVs (inmunoliposomas preparados de vesículas de deshidratación-rehidratación); interferón-gamma; interleucina-1beta; interleucina-2; interleucina-7; interleucina-12; ISCOMSTM; ISCOPREP 7.0.3. TM; liposomas; LOXORIBINETM (7-alil-8-oxoguanosina); adyuvante oral LT (enterotoxina-protoxina lábil de E. coli); microesferas y micropartículas de cualquier composición; MF59TM; (emulsión de escualeno-agua); MONTANIDE ISA 51TM (adyuvante de Freund incompleto purificado); MONTANIDE ISA 720TM (adyuvante de aceite metabolizable); MPLTM (lípido A de 3-Q-desacil-4'-monofosforilo); MTP-PE y liposomas de MTP-PE ((N-acetil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-(hidroxifosforiloxi))-etilamida, sal de monosodio); MURAMETIDETM (Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH3); MURAPALMITINETM y D-MURAPALMITINETM (Nac-Mur-L-Thr-D-isoGIn-sn-gliceroldipalmitoilo); NAGO (neuraminidasa-galactosa

oxidasa); nanoesferas o nanopartículas de cualquier composición; NISVs (vesículas tensoactivas no iónicas); PLEURANTM (β-glucano); PLGA, PGA y PLA (homo- y co-polímeros de ácido láctico y ácido glicólico; microesferas/nanoesferas); PLURONIC L121TM; PMMA (metacrilato de polimetilo); PODDSTM (microesferas proteinoides); derivados de polietilen-carbamato; poli-rA: poli-rU (complejo de ácido poliadenílico-ácido poliuridílico); polisorbato 80 (Tween 80); cocleatos de proteína (Avanti Polar Lipids, Inc., Alabaster, AL); STIMULONTM (QS-21); Quil-A (Quil-A saponin); S-28463 (4-amino-otec-dimetil-2-etoximetil-1H-imidazo[4,5c]quinolina-1-etanol); SAF-1TM ("formulación de adyuvante Syntex"); proteoliposomas Sendai y matrices lipídicas que contienen Sendai; Span-85 (trioleato de sorbitan); Especol (emulsión de Marcol 52, Span 85 y Tween 85); escualeno o Robane^{MR} (2,6,10,15,19,23-hexametiltetracosan y 2,6,10,15,19,23-hexametil-2,6,10,14,18,22-tetracosahexano); estеariltirosina (clorhidrato de octadeciltirosina); Theramid^{MR} (N-acetilglucosaminil-N-acetilmuramil-L-Ala-D-isoGlu-L-Ala-dipalmitoxipropilamida); Teronil-MDP (Termurtide^{MR} o [thr 1]-MDP; N-acetilmuramil-L-treonil-D-isoglutamina); partículas Ty (Ty-VLPs o partículas similares a virus); liposomas de Walter-Reed (liposomas que contienen lípido A adsorbido en hidróxido de aluminio), y lipopéptidos,

incluyendo Pam3Cys, en particular sales de aluminio, tales como Adju-phos, Alhydrogel, Rehydragel; emulsiones, incluyendo CFA, SAF, IFA, MF59, Provax, TiterMax, Montanide, Vaxfectin; copolímeros, incluyendo Optivax (CRL1005), L121, Poloaxmer4010), etc.; liposomas, incluyendo Stealth, cocleatos, incluyendo BIORAL; adyuvantes derivados de plantas, incluyendo QS21, Quil A, Iscomatrix, ISCOM; adyuvantes adecuados para la co-estimulación incluyendo Tomatina, biopolímeros, incluyendo PLG, PMM, Inulina; adyuvantes derivados de microbios, incluyendo Romurtide, DETOX, MPL, CWS, Manosa, secuencias de ácido nucleico CpG, CpG7909, ligandos de TLR 1-10 humano, ligandos de TLR 1-13 de murinio, ISS-1018, IC31, Imidazoquinolinas, Ampligen, Ribi529, IMOxine, IRIVs, VLPs, toxina del cólera, toxina lábil térmica, Pam3Cys, Flagelina, ancla GPI, LNFPIII/Lewis X, péptidos antimicrobianos, UC-1V150, proteína de fusión RSV, cdiGMP; y adyuvantes adecuados como antagonistas incluyendo neuropéptido CGRP.

Los adyuvantes adecuados también se pueden seleccionar de compuestos catiónicos o policatiónicos en donde el adyuvante se prepara de manera preferente al combinar el al menos un ARNm de la composición inventiva con el compuesto catiónico policatiónico. La asociación o combinación del al menos un ARNm de la composición con los compuestos catiónicos

o policatiónicos como se define en la presente proporciona de manera preferente propiedades adyuvantes y confiere un efecto estabilizante a al menos un ARNm de la composición. De manera particular, los compuestos catiónicos o policatiónicos preferidos se seleccionan de péptidos o proteínas catiónicas o policatiónicas, incluyendo protamina, nucleolina, espermina o espermidina, u otros péptidos o proteínas catiónicas, tal como poli-L-lisina (PLL), poli-arginina, polipéptidos básicos, péptidos de penetración de células (CPPs), incluyendo péptidos de ligación al VIH, Tat, HIV-1 Tat (HIV), péptidos derivados de Tat, Penetratina, derivados o análogos de VP22, HSV VP22 (Herpes simple), MAP, KALA o dominios de transducción de proteína (PTDs, PpT620, péptidos ricos en prolina, péptidos ricos en lisina, péptido(s) MPG, Pep-1, L-oligómeros, péptido(s) de Calcitonina, péptidos derivados de Antennapedia (particularmente de Drosophila antennapedia), pAntp, pIsl, FGF, Lactoferina, Transportan, Buforina-2, Bac715-24, SynB, SynB(1), pVEC, péptidos derivados de hCT, SAP, protamina, espermina, espermidina, o histonas. Los compuestos catiónicos o policatiónicos preferidos adicionales pueden incluir polisacáridos catiónicos, por ejemplo quitosan, polibreno, polímeros catiónicos, por ejemplo polietilenimina (PEI), lípidos catiónicos, por ejemplo DOTMA: cloruro de 1-(2,3-sioleiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio,

DMRIE, di-C14-amidina, DOTIM, SAINT, DC-Chol, BGTC, CTAP, DOPC, DODAP, DOPE: Dioleilo-fosfatidiletanol-amina, DOSPA, DODAB, DOIC, DMEPC, DOGS: Dioctadecilamidoglicilespermina, DIMRI: bromuro de dimiristo-oxipropil-dimetil-hidroxieti-amonio, DOTAP: dioleoiloxi-3-(trimetilamonio)propano, DC-6-14: cloruro de O,O-ditetradecanoil-N-(trimetilamonioacetil)dietanolamina, CLIP1: cloruro de rac-(2,3-dioctadeciloxipropil)(2-hidroxietil)-dimetilamonio, CLIP6: rac-2(2,3-dihexadeciloxipropil-oximetiloxi)etil-trimetilamonio, CLIP9: rac-2(2,3-dihexadeciloxipropil-oxisucciniloxi)etil-trimetilamonio, oligofectamina, o polímeros catiónicos o policatiónicos, por ejemplo poliaminoácidos modificados, tales como polímeros de aminoácido o poliamidas inversas, etc., polietilenos modificados, tal como PVP bromuro de (poli(N-etil-4-vinilpiridinio)), etc., acrilatos modificados, tales como pDMAEMA (poli(dimetilaminoetil metilacrilato)), etc., amidoaminas modificadas tal como pAMAM (poli(amidoamina)), etc., polibetaaminoéster modificado (PBAE), tal como diamina y polímeros de diacrilato de 1,4-butanodiol-diacrilato-co-5-amino-1-pentanol, etc., dendrímeros, tal como dendrímeros de polipropilamina o dendrímeros basados en pAMAM, etc., poliimina(s), tal como PEI: poli(etilenimina), poli(propilenimina), etc., polialilamina, polímeros basados

en la cadena principal de azúcar, tal como polímeros basados en ciclodextrina, polímeros basados en dextrano, quitosan, etc., los polímeros basados en la cadena principal de silano, tal como copolímeros PMOXA-PDMS, etc., polímeros de bloque que consisten de una combinación de uno o más bloques catiónicos (por ejemplo seleccionados de un polímero catiónico como es mencionado en lo anterior) y de uno o más bloques hidrofílicos o hidrofóbicos (por ejemplo polietilenglicol); etc.

Adicionalmente, las proteínas catiónicas policatiónicas preferidas o péptidos que se pueden usar como un adyuvante al combinar el al menos un ARNm de la composición, se puede seleccionar de las siguientes proteínas o péptidos que tienen la siguiente fórmula total (III): (Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x, en donde l + m + n +o + x = 8-15, y l, m, n u o independientemente entre sí puede ser cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15, con la condición de que el contenido total de Arg, Lys, His y Orn represente al menos 50% de todos los aminoácidos del oligopéptido; y Xaa puede ser cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos nativos (= de origen natural) o no nativos excepto de Arg, Lys, His o Orn; y x puede ser cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4, con la condición, de que el contenido total de Xaa no

exceda 50% de todos los aminoácidos del oligopéptido. Las oligoargininas particularmente preferidas en este contexto son por ejemplo Arg7, Arg8, Arg9, Arg7, H3R9, R9H3, H3R9H3, YSSR9SSY, (RKH)4, Y(RKH)2R, etc.

La relación del ARN al compuesto catiónico o policatiónico en el componente adyuvante se puede calcular sobre la base de la relación de nitrógeno/fosfato (relación N/P) del complejo de ARN completo, es decir la relación de los átomos positivamente cargados (nitrógeno) del compuesto catiónico o policatiónico a los átomos de fosfato negativamente cargados de los ácidos nucleicos. Por ejemplo, 1 µg de ARN contiene típicamente de aproximadamente 3 nmol de residuos de fosfato, con la condición de que el ARN muestre una distribución estadística de las bases. Adicionalmente, 1 µg de péptido contiene típicamente aproximadamente x nmol de residuos de nitrógeno, dependiendo del peso molecular y el número de aminoácidos básicos. Cuando se calcula ejemplarmente para (Arg)9 (peso molecular 1424 g/mol, 9 átomos de nitrógeno), 1 µg (Arg)9 contiene aproximadamente 700 pmol (Arg)9 y de esta manera 700 x 9=6300 pmol de aminoácidos básicos = 6.3 nmol de átomos de nitrógeno. Para una relación en masa de aproximadamente 1:1 ARN/(Arg)9 una relación N/P de aproximadamente 2 se puede calcular. Cuando se calcula ejemplarmente para protamina (peso molecular de

aproximadamente 4250 g/mol, 21 átomos de nitrógeno, cando la protamina del salmón se usa) con una relación en masa de aproximadamente 2:1 con 2 µg de ARN, se pueden calcular 6 nmol de fosfato para el ARN; 1 µg de protamina contiene aproximadamente 235 pmol de moléculas de protamina y de esta manera 235 x 21 = 4935 pmol de átomos de nitrógeno básico = 4.9 nmol de átomos de nitrógeno. Para una relación en masa de aproximadamente 2:1 RNA/protamina una relación N/P de aproximadamente 0.81 se puede calcular. Para una relación en masa de aproximadamente 8:1 RNA/protamina una relación N/P de aproximadamente 0.2 se puede calcular. En el contexto de la presente invención, una relación N/P es de manera preferente en el intervalo de aproximadamente 0.1-10, de manera preferente en un intervalo de aproximadamente 0.3-4 y de manera mucho más preferente en un intervalo de aproximadamente 0.5-2 o 0.7-2 con respecto a la relación de ARN:péptido en el complejo, y de manera mucho más preferente en el intervalo de aproximadamente 0.7-1.5.

En una modalidad preferida, la composición se obtiene en dos pasos separados a fin de obtener ambos, un efecto inmunoestimulador eficiente y traducción eficiente del al menos un ARNm de acuerdo con la invención. En la presente, un así llamado “componente adyuvante” se prepara al combinar - en un primer paso - el al menos un ARNm del componente

adyuvante con un compuesto catiónico o policatiónico en una relación específica para formar un complejo estable. En este contexto, es importante, que ningún compuesto catiónico o policatiónico libre o solo una pequeña cantidad insignificante permanezca en el componente adyuvante después de la combinación del ARNm. Por consiguiente, la relación del ARNM y el compuesto catiónico o policatiónico en el componente adyuvante se selecciona típicamente en un intervalo que el ARNm se combina completamente y sin compuesto catiónico o policatiónico libre o solo una pequeña cantidad insignificante permanezca en la composición. De manera preferente la relación del componente adyuvante, es decir la relación del ARNm al compuesto catiónico o policatiónico se selecciona de un intervalo de aproximadamente 6:1 (p/p) a aproximadamente 0,25:1 (p/p), de manera más preferente de aproximadamente 5:1 (p/p) a aproximadamente 0.5:1 (p/p), de manera aún más preferente de aproximadamente 4:1 (p/p) a aproximadamente 1:1 (p/p) o de aproximadamente 3:1 (p/p) a aproximadamente 1:1 (p/p), y de manera mucho más preferente una relación de aproximadamente 3:1 (p/p) a aproximadamente 2:1 (p/p).

De acuerdo con una modalidad preferida, el al menos un ARNm que codifica los antígenos de acuerdo con la invención se agregan en un segundo paso al ARNm combinado del

componente adyuvante a fin de formar la composición (inmunoestimuladora) de la invención. En la presente, el al menos ARNm de la invención se agrega como ARNm libre, es decir ARNm, que no se combina por otros compuestos. Antes de la adición, el al menos un ARNm libre no se combina y no se someterá de manera preferente a ninguna reacción de combinación detectable o significativa en la adición del componente adyuvante. Esto es debido a la fuerte ligación del componente catiónico o policatiónico a al menos un ARNm descrito en lo anterior en el componente adyuvante. En otras palabras cuando el al menos un ARNm libre, que codifica al menos uno de los antígenos de acuerdo con la invención, se agrega al “componente adyuvante”, de manera preferente ningún compuesto catiónico o policatiónico libre o sustancialmente libre está presente en el cual puede formar un complejo con al menos un ARNm libre. Por consiguiente, una traducción eficiente del al menos un ARNm libre de la composición inventiva es posible in vivo. En la presente, el al menos un ARNm libre puede presentarse como un mono-, di-, o multicistrónico, es decir un ARNm que lleva la secuencia de codificación de una o más proteínas. Tales secuencias de codificación en el ARNm di-, o aún multicistrónico se puede separar por al menos una secuencia IRES, por ejemplo como se define en la presente.

En una modalidad particularmente preferida, el al menos un ARNm libre, que está comprendido en la composición inventiva, puede ser idéntico o diferente a al menos un ARNm del componente adyuvante de la composición inventiva, dependiendo de los requisitos específicos de la terapia. Aún de manera más preferente, el al menos un ARNm libre, que está comprendido en la composición inventiva, es idéntico a al menos un ARNm del componente adyuvante de la composición inmunoestimuladora inventiva.

En una modalidad particularmente preferida, la composición comprende al menos un ARNm en donde el al menos un ARNm codifica los antígenos como se define en lo anterior y en donde el ARNm está presente en la composición parcialmente como ARNm libre y parcialmente como ARNm combinado. De manera preferente, el al menos un ARNm que codifica uno o más antígenos como se define en lo anterior se combina como se describe en lo anterior y el mismo al menos un ARNm después se agrega como ARNm libre, en donde de manera preferente el compuesto, que se usa para formar en complejo el ARNm no está presente en forma libre en la composición en el momento de la adición del componente de ARNm libre.

La relación del primer componente (es decir el componente adyuvante que comprende o que consiste del al menos un ARNm formando en complejo con un compuesto catiónico

o policatiónico) y el segundo componente (es decir el al menos un ARNm libre) se puede seleccionar en la composición inventiva de acuerdo con los requisitos específicos de una terapia particular. Típicamente, la relación del componente adyuvante y el al menos un ARNm libre (componente adyuvante: ARN libre) de la composición inventiva se selecciona tal que una estimulación significativa del sistema inmunitario innato se induce debido al componente adyuvante. En paralelo, la relación se selecciona tal que una cantidad significativa del al menos un ARNm libre que puede proporcionar ***in vivo*** conduciendo la traducción eficiente y concentración de la proteína expresada ***in vivo***, por ejemplo los antígenos como se define en lo anterior. De manera preferente la relación del ARNm en el componente adyuvante: ARNm libre en la composición inventiva se selecciona de un intervalo de aproximadamente 5:1 (p/p) a aproximadamente 1:10 (p/p), de manera más preferente de un intervalo de aproximadamente 4:1 (p/p) a aproximadamente 1:8 (p/p), de manera aún más preferente de un intervalo de aproximadamente 3:1 (p/p) a aproximadamente 1:5 (p/p) o 1:3 (p/p), y de manera mucho más preferente la relación de ARN del componente adyuvante: ARNm libre en la composición inventiva se selecciona de una relación de aproximadamente 1:1 (p/p).

Adicional o alternativamente, la relación del primer

componente (es decir el componente adyuvante que comprende o que consiste del al menos un ARNm formado en complejo con un compuesto catiónico o policatiónico) y el segundo componente (es decir el al menos un ARNm libre) se puede calcular sobre la base de la relación de nitrógeno/fosfato (relación N/P) del complejo ARNm completo. En el contexto de la presente invención, una relación N/P es de manera preferente en el intervalo de aproximadamente 0.1-10, de manera preferente en un intervalo de aproximadamente 0.3-4 y de manera mucho más preferente en un intervalo de aproximadamente 0.5-2 o 0.7-2 con respecto a la relación de ARN:péptido en el complejo, y de manera mucho más preferente en el intervalo de aproximadamente 0.7-1.5.

Adicional o alternativamente, la relación del primer componente (es decir el componente adyuvante que comprende o que consiste del al menos un ARNm formado en complejo con un compuesto catiónico o policatiónico) y el segundo componente (es decir el al menos un ARNm libre) también se puede seleccionar en la composición inventiva sobre la base de la relación molar de ambos ARNms entre sí, es decir el ARNm del componente adyuvante, que se forma en complejo con un compuesto catiónico o policatiónico y el al menos un ARNm libre del segundo componente. Típicamente, la relación molar del ARNm del componente adyuvante al menos un ARNm libre del

segundo componente se puede seleccionar tal, que la relación molar cumple con las definiciones anteriores (p/p) y/o N/P. De manera más preferente, la relación molar del ARNm del componente adyuvante al menos un ARNm libre del segundo componente se puede seleccionar por ejemplo de una relación molar de aproximadamente 0.001:1, 0.01:1, 0.1:1, 0.2:1, 0.3:1, 0.4:1, 0.5:1, 0.6:1, 0.7:1, 0.8:1, 0.9:1, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 1:0.1, 1:0.01, 1:0.001, etc., o de cualquier intervalo formado por cualquiera de dos de los valores anteriores, por ejemplo un intervalo seleccionado de aproximadamente 0.001:1 a 1:0.001, incluyendo un intervalo de aproximadamente 0.01:1 a 1:0.001, 0.1:1 a 1:0.001, 0.2:1 a 1:0.001, 0.3:1 a 1:0.001, 0.4:1 a 1:0.001, 0.5:1 a 1:0.001, 0.6:1 a 1:0.001, 0.7:1 a 1:0.001, 0.8:1 a 1:0.001, 0.9:1 a 1:0.001, 1:1 a 1:0.001, 1:0.9 a 1:0.001, 1:0.8 a 1:0.001, 1:0.7 a 1:0.001, 1:0.6 a 1:0.001, 1:0.5 a 1:0.001, 1:0.4 a 1:0.001, 1:0.3 a 1:0.001, 1:0.2 a 1:0.001, 1:0.1 a 1:0.001, 1:0.01 a 1:0.001, o un intervalo de aproximadamente 0.01:1 a 1:0.01, 0.1:1 a 1:0.01, 0.2:1 a 1:0.01, 0.3:1 a 1:0.01, 0.4:1 a 1:0.01, 0.5:1 a 1:0.01, 0.6:1 a 1:0.01, 0.7:1 a 1:0.01, 0.8:1 a 1:0.01, 0.9:1 a 1:0.01, 1:1 a 1:0.01, 1:0.9 a 1:0.01, 1:0.8 a 1:0.01, 1:0.7 a 1:0.01, 1:0.6 a 1:0.01, 1:0.5 a 1:0.01, 1:0.4 a 1:0.01, 1:0.3 a 1:0.01, 1:0.2 a 1:0.01, 1:0.1 a 1:0.01, 1:0.01 a 1:0.01, o

incluyendo un intervalo de aproximadamente 0.001:1 a 1:0.01, 0.001:1 a 1:0.1, 0.001:1 a 1:0.2, 0.001:1 a 1:0.3, 0.001:1 a 1:0.4, 0.001:1 a 1:0.5, 0.001:1 a 1:0.6, 0.001:1 a 1:0.7, 0.001:1 a 1:0.8, 0.001:1 a 1:0.9, 0.001:1 a 1:1, 0.001 a 0.9:1, 0.001 a 0.8:1, 0.001 a 0.7:1, 0.001 a 0.6:1, 0.001 a 0.5:1, 0.001 a 0.4:1, 0.001 a 0.3:1, 0.001 a 0.2:1, 0.001 a 0.1:1, o un intervalo de aproximadamente 0.01:1 a 1:0.01, 0.01:1 a 1:0.1, 0.01:1 a 1:0.2, 0.01:1 a 1:0.3, 0.01:1 a 1:0.4, 0.01:1 a 1:0.5, 0.01:1 a 1:0.6, 0.01:1 a 1:0.7, 0.01:1 a 1:0.8, 0.01:1 a 1:0.9, 0.01:1 a 1:1, 0.001 a 0.9:1, 0.001 a 0.8:1, 0.001 a 0.7:1, 0.001 a 0.6:1, 0.001 a 0.5:1, 0.001 a 0.4:1, 0.001 a 0.3:1, 0.001 a 0.2:1, 0.001 a 0.1:1, etc.

De manera aún más preferente, la relación molar del ARNm del componente adyuvante a al menos un ARNm libre del segundo componente se puede seleccionar por ejemplo de un intervalo de aproximadamente 0.01:1 a 1:0.01. De manera mucho más preferente, la relación molar del al menos un ARNm del componente adyuvante a al menos un ARNm libre del segundo componente se puede seleccionar por ejemplo de una relación molar de aproximadamente 1:1. Cualquiera de las definiciones anteriores con respecto a la relación (p/p) y/o N/P también puede aplicar.

Los adyuvantes adecuados se pueden seleccionar adicionalmente de ácidos nucleicos que tienen la fórmula

(IV): GlXmGn, en donde: G es guanosina, uracilo o un análogo de guanosina o uracilo; X es guanosina, uracilo, adenosina, timidina, citosina o un análogo de los nucleótidos mencionados en lo anterior; l es un número entero de 1 a 40, en donde cuando l = 1 G es guanosina o un análogo del mismo, cuando l > 1 al menos 50% de los nucleótidos are guanosina o un análogo del mismo; m es un número entero y es al menos 3; en donde cuando m = 3 X es uracilo o un análogo del mismo, cuando m > 3 al menos 3 uracilos sucesivos o análogos de uracilo se presentan; n es un número entero de 1 a 40, en donde cuando n = 1 G es guanosina o un análogo del mismo, cuando n > 1 al menos 50% de los nucleótidos son guanosina o un análogo del mismo.

Otros adyuvantes adecuados se pueden seleccionar adicionalmente de los ácidos nucleicos que tienen la fórmula (V): ClXmCn, en donde: C es citosina, uracilo o un análogo de citosina o uracilo; X es guanosina, uracilo, adenosina, timidina, citosina o un análogo de los nucleótidos mencionados en lo anterior; l es un número entero de 1 a 40, en donde cuando l = 1 C es citosina o un análogo del mismo, cuando l > 1 al menos 50% de los nucleótidos are citosina o un análogo del mismo; m es un número entero y es al menos 3; en donde cuando m = 3 X es uracilo o un análogo del mismo, cuando m > 3 al menos 3 uracilos sucesivos o análogos de

uracilo se presentan; n es un número entero de 1 a 40, en donde cuando n = 1 C es citosina o un análogo del mismo, cuando n > 1 al menos 50% de los nucleótidos son citosina o un análogo del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención puede proporcionar una vacuna que se basa en al menos un ARNm de manera preferente al menos seis especies de ARNm distintos, que codifican al menos los antígenos definidos en lo anterior 5T4, SURVIVINA, NY-ESO-1, MAGE-C1, MAGE-C2 y MUC-1. Por consiguiente, la vacuna inventiva se basa en los mismos componentes como las composiciones como se definen en lo anterior. En la medida, que se pueda referir a la descripción anterior que define la composición inventiva. La vacuna inventiva puede, sin embargo, ser proporcionada en forma físicamente separada y se puede administrar por pasos de administración separados. La vacuna inventiva puede corresponder a la composición inventiva, si los componentes de ARNm se proporcionan por una sola composición. Sin embargo, la vacuna inventiva por ejemplo se puede proporcionar físicamente separada. Por ejemplo, las especies de ARNm se pueden proporcionar tal que dos composiciones separadas, que pueden contener al menos una especie de ARNm cada una (por ejemplo tres especies de ARNm distintas) que codifican tres antígenos distintos, se proporcionan, que

pueden o no ser combinados. También, la vacuna inventiva puede ser una combinación de tres composiciones distintas, cada composición que comprende al menos un ARNm que codifica dos del os seis antígenos anteriores. O, la vacuna se puede proporcionar como una combinación de al menos un ARNm, de manera preferente seis ARNm, cada uno que codifica uno de los seis antígenos definidos en lo anterior. La vacuna se puede combinar para proporcionar una sola composición antes de su uso o se puede usar tal que más de una administración es requerida para administrar las distintas especies de ARNm que codifican para los seis antígenos distintos definidos en lo anterior. Si la vacuna contiene al menos una molécula de ARNm, típicamente al menos dos, tres, cuatro, cinco o seis moléculas de ARNm, que codifican los seis antígenos definidos en lo anterior, por ejemplo se puede administrar por una sola administración (combinando todas las especies de ARNm), por dos administraciones separadas (por ejemplo cada administración administra las moléculas de ARNm que codifican para tres de los seis antígenos anteriores), por tres, cuatro, cinco o seis administraciones (en caso de todas las especies de ARNm codifiquen uno de los seis antígenos definidos en lo anterior y se proporcionen físicamente separados). Por consiguiente, cualquier combinación de ARNms mono-, bi- o multicistrónicos que codifican los seis

antígenos definidos en lo anterior (y opcionalmente los antígenos adicionales), proporcionados como entidades separadas (que contienen una especie de ARNm) o como una entidad combinada (que contiene más de una especie de ARNm), se entiende como una vacuna de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con una modalidad particularmente preferida de la vacuna inventiva, cada uno de los antígenos de acuerdo con la invención se proporciona como un ARNm individual (monocistrónico), que se administra separadamente.

Como con la composición de acuerdo con la presente invención, las entidades de la vacuna se pueden proporcionar en forma líquida y en forma seca (por ejemplo liofilizada). Pueden contener componentes adicionales, en particular, componentes adicionales que le permiten su uso farmacéutico. La vacuna inventiva o la composición inventiva puede, por ejemplo, contener adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable y/o sustancias auxiliares adicionales y aditivos y/o adyuvantes.

La vacuna inventiva o composición comprende típicamente una cantidad segura y efectiva del al menos un ARNm de la composición como se define en lo anterior que codifica a los antígenos como se define en lo anterior. Como se usa en la presente, “cantidad segura y efectiva” significa una cantidad del al menos un ARNm de la composición o la vacuna como se

define en lo anterior, que es suficiente para inducir significativamente una modificación positiva del cáncer de pulmón, de manera preferente una afección relacionada con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) que se va a tratar, de manera más preferentes afecciones relacionadas con los tres subtipos de NSCLC incluyendo, sin que se restrinja a los mismos, carcinoma de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de pulmón de células grandes. Al mismo tiempo, sin embargo, una "cantidad segura y efectiva" es suficiente pequeña para evitar efectos secundarios serios, es decir para permitir una relación sensible entre la ventaja y riesgo. La determinación de estos límites se encuentra típicamente dentro del alcance del juicio médico sensible. En relación con la vacuna o composición inventiva, la expresión "cantidad segura y efectiva" significa de manera preferente una cantidad de ARNm (y de esta manera de los antígenos codificados) que es adecuada para estimular el sistema inmunitario adaptivo de tal manera que no se logran reacciones inmunitarias excesivas o perjudiciales sino, de manera preferente, tales reacciones no inmunitarias por abajo de un nivel medible. Tal "cantidad segura y efectiva" del al menos un ARNm de la composición o vacuna como se define en lo anterior se puede seleccionar adicionalmente en dependencia del tipo de ARNm, por ejemplo ARNm monocistrónico, bi- o aún

multicistrónico, puesto que un ARNm bi- o aún multicistrónico puede conducir a una expresión significativamente más alta del antígeno(s) codificado que el uso de una cantidad igual de un ARN monocistrónico. Una "cantidad segura y efectiva" del al menos un ARNm de la composición o la vacuna como se define en lo anterior variará adicionalmente en relación con la afección particular que se va a tratar y también con la edad y condición física del paciente que se va a tratar, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia acompañante, del portador farmacéuticamente aceptable particular usado, y factores similares, dentro del conocimiento y experiencia del doctor acompañante. La vacuna o composición se puede usar de acuerdo con la invención para propósitos médicos humanos y también veterinarios como una composición farmacéutica o como una vacuna.

En una modalidad preferida, el al menos un ARNm de la composición, vacuna o kit de partes de acuerdo con la invención se proporciona en forma liofilizada. De manera preferente, el he al menos un ARNm liofilizado está constituido en una solución amortiguadora adecuada basado ventajosamente en un portador acuoso, antes de la administración, por ejemplo solución de Ringer-Lactato, que se prefiere, solución de Ringer, una solución amortiguadora

de fosfato. En una modalidad preferida, la composición, la vacuna o el kit de partes de acuerdo con la invención contiene seis ARNms, que se proporcionan separadamente en forma liofilizada (opcionalmente junto con al menos un aditivo adicional) y que se reconstituye de manera preferente separadamente en una solución amortiguadora adecuada (tal como una solución de Ringer-Lactato) antes de su uso para permitir la administración individual de cada uno de los seis ARNms (monocistrónicos).

La vacuna o composición de acuerdo con la invención puede contener típicamente un portador farmacéuticamente aceptable. La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente incluye de manera preferente la base líquida o no líquida de la composición inventiva o vacuna. Si la composición inventiva o vacuna se proporciona en forma líquida, el portador será agua, típicamente agua sin pirógeno; solución salina isotónica o soluciones amortiguadas (acuosas), por ejemplo soluciones amortiguadas con fosfato, citrato, etc. Particularmente para la inyección de la composición o vacuna inventiva, el agua o de manera preferente una solución amortiguadora, de manera más preferente una solución amortiguadora acuosa, se puede usar, que contenga una sal de sodio, de manera preferente al menos 50 mM de una sal de sodio, un sal de calcio, de manera

preferente al menos 0,01 mM de una sal de calcio, y opcionalmente una sal de potasio, de manera preferente al menos 3 mM de una sal de potasio. De acuerdo con una modalidad preferida, las sales de sodio, calcio, y opcionalmente potasio pueden presentarse en la forma de sus halogenuros, por ejemplo cloruros, yoduros, o bromuros, en la forma de sus hidróxidos, carbonatos, carbonatos de hidrógeno, o sulfatos etc. Sin que se limite a los mismos, los ejemplos de sales de sodio incluyen por ejemplo NaCl, NaI, NaBr, Na2CO3, NaHCO3, Na2SO4, ejemplos de las sales de potasio opcionales incluyen por ejemplo KCl, KI, KBr, K2CO3, KHCO3, K2SO4, y los ejemplos de sales de calcio incluyen por ejemplo CaCl2, CaI2, CaBr2, CaCO3, CaSO4, Ca(OH)2. Adicionalmente, los aniones orgánicos de los cationes mencionados en lo anterior pueden estar contenidos en la solución amortiguadora. De acuerdo con una modalidad más preferida, la solución amortiguadora adecuada para propósitos de inyección como se define en lo anterior, puede contener sales seleccionadas de cloruro de sodio (NaCl), cloruro de calcio (CaCl2) y opcionalmente cloruro de potasio (KCl), en donde los aniones adicionales pueden estar presentes adicionales a los cloruros. CaCl2 también se puede reemplazar por otra sal similar a KCl. Típicamente, las sales en la solución amortiguadora de inyección están presentes en una

concentración de al menos cloruro de sodio 50 mM (NaCl), al menos cloruro de potasio 3 mM (KCl) y al menos cloruro de calcio 0.01 mM (CaCl2). La solución amortiguador de inyección puede ser hipertónica, isotónica o hipotónica con referencia al medio de referencia específico, es decir la solución amortiguadora puede tener un contenido de sal mayor, idéntico o menor que con referencia al medio de referencia específico, en donde de manera preferente tales concentraciones de las sales mencionadas en lo anterior se pueden usar, las cuales no conducen al daño de las células debido a la osmosis u otros efectos de concentración. Los medios de referencia son por ejemplo, en métodos "in vivo" que se presentan líquidos tales como sangre, linfa, líquidos cistólicos, u otros líquidos corporales, o por ejemplo líquidos, que se pueden usar como un medio de referencia en métodos "in vitro", tal como soluciones amortiguadoras comunes o líquidos. Tales soluciones amortiguadoras comunes o líquidas son conocidas por una persona experta. La solución de Ringer-Lactato se prefiere particularmente como una base líquida.

Sin embargo, uno o más rellenadores o diluyentes sólidos o líquidos compatibles o compuestos encapsulantes se pueden usar también, que sean adecuados para la administración a una persona. El término "compatible" como se usa en la presente significa que los constituyentes de la vacuna inventiva son

capaces de ser mezclados con el al menos un ARNm, de tal manera que no se presenta una interacción que reduciría sustancialmente la efectividad farmacéutica de la composición inventiva o vacuna bajo condiciones de uso típicas. Los portadores, rellenadores y diluyentes farmacéuticamente aceptables deben, por supuesto, tener una pureza suficientemente alta y toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para la administración en una persona que se va a tratar. Algunos ejemplos de los compuestos que se pueden usar como portadores, rellenadores o constituyentes farmacéuticamente aceptables de los mismos son azúcares, tales como, por ejemplo, lactosa, glucosa, trehalosa y sacarosa; almidones, tales como, por ejemplo, almidón de maíz y almidón de papa; dextrosa; celulosa y sus derivados, tal como s, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; sebo; deslizantes sólidos, tales como, por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como, por ejemplo, aceite de nuez molida, aceite de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles, tales como, por ejemplo, polipropilenglicol, glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido algínico.

La elección de un portador farmacéuticamente aceptable

se determina en principio por la manera, en la cual la composición inventiva o vacuna se administra. La vacuna inventiva se puede administrar, por ejemplo, sistémica o localmente. Las vías para la administración sistémica en general incluyen, por ejemplo, transdérmica, oral, vías parenterales, incluyendo subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica e inyecciones intraperitoneales y/o vías de administración intranasales. Las vías para la administración local incluyen en general, por ejemplo, vías de administración tópicas pero también inyecciones intradérmicas, transdérmicas, subcutáneas o intramusculares o inyecciones intralesionales, intracraneales, intrapulmonares, intracardiacas y sublinguales. De manera más preferente, las vacunas se pueden administrar por una vía intradérmica, subcutánea o intramuscular, de manera preferente por inyección que puede ser inyección sin aguja y/o con aguja. Las composiciones/vacunas por lo tanto se formulan de manera preferente en forma líquida o sólida. La cantidad adecuada de la composición inventiva o vacuna que se va a administrar se puede determinar por experimentos de rutina con modelos animales. Tales modelos incluyen, sin implicar ninguna limitación, conejo, oveja, ratón, rata, perro y modelos de primate no humanos. Las formas de dosis unitarias preferidas

para la inyección incluyen soluciones estériles de agua, solución salina fisiológica o mezclas de las mismas. El pH de tales soluciones se debe ajustar a aproximadamente 7.4. Los portadores adecuados para la inyección incluyen hidrogeles, dispositivos para liberación controlada o retardada, ácido poliláctico y matrices de colágeno. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la aplicación tópica incluyen aquellos que son adecuados para el uso en lociones, cremas, geles y similares. Si la composición o vacuna inventiva se va a administrar personalmente, los comprimidos, cápsulas y similares son una forma de dosis unitaria preferida. Los portadores farmacéuticamente aceptables para la preparación de las formas de dosis unitaria que se pueden usar para la administración oral son bien conocidos en la técnica anterior. La elección de las mismas dependerá de las consideraciones secundarias tales como sabor, costos y capacidad de almacenamiento, que no son críticos para los propósitos de la presente invención, y se pueden hacer sin dificultad por una persona experta en la técnica.

La vacuna o composición inventiva puede contener adicionalmente una o más sustancias auxiliares a fin de incrementar adicionalmente la inmunogenicidad. Una acción sinérgica del al menos un ARNm de la composición o vacuna

como se define en lo anterior y de una sustancia auxiliar, que se puede co-formular adicionalmente (o formular separadamente) con la vacuna o composición inventiva como se describe en la presente, se logra de manera preferente por este medio. Dependiendo de los diversos tipos de sustancias auxiliares, varios mecanismos entran en consideración en este aspecto. Por ejemplo, los compuestos que permiten la maduración de las células dendríticas (DCs), por ejemplo lipopolisacáridos, TNF-alfa o ligando CD40, forman una primera clase de sustancias auxiliares adecuadas. En general, es posible usar como sustancia auxiliar cualquier agente que incluya en el sistema inmunitario en la manera de una "señal peligrosa" (LPS, GP96, etc.) o citoquinas, tal como GM-CFS, que permiten una respuesta inmunitaria producida por el adyuvante inmunoestimulador de acuerdo con la invención que se va a mejorar y/o incluir en una manera objetiva. Las sustancias auxiliares particularmente preferidas son citoquinas, tales como monoquinas, linfoquinas, interleucinas o quimiocinas, que- adicional a la adición de la respuesta inmunitaria adaptiva puede codificar al menos seis antígenos - promueven la respuesta inmunitaria innata, tales como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29,

IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, INF-alfa, IFN-beta, INF-gamma, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, LT-beta o TNF-alfa, factores de crecimiento, tal como hGH. De manera preferente, tales agentes de incremento de inmunogenicidad o compuestos se proporcionan separadamente (no se co-formulan con la vacuna o composición inventiva) y se administra individualmente.

Los aditivos adicionales que se pueden incluir en la vacuna o composición inventiva son emulsificantes, tales como, por ejemplo, Tween; agentes humectantes, tal como, por ejemplo, laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes que imparten sabor, portadores farmacéuticos; agentes formadores de comprimidos; estabilizantes; antioxidantes; conservadores.

La vacuna o composición inventiva puede contener también adicionalmente cualquier compuesto adicional, que se sabe que es inmunoestimulador debido a su afinidad de ligación (como ligandos) a los receptores similares a Toll humanos TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, o debido a su afinidad de ligación (como ligandos) a los receptores similares a Toll de murino TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 o TLR13.

Otra clase de compuestos, que se pueden agregar a una vacuna o composición inventiva en este contexto, pueden ser ácidos nucleicos CpG, en particular CpG-ARN o CpG-ADN. Un

CpG-ARN o CpG-ADN puede ser un CpG-ADN de hebra individual (ss CpG-ADN), un CpG-ADN de doble hebra (dsDNA), un CpG-ARN de hebra individual (ss CpG-RNA) o un CpG-ARN de doble hebra (ds CpG-ARN). El ácido nucleico CpG es de manera preferente en la forma de CpG-ARN, de manera más preferente en la forma de CpG-ARN de hebra individual (ss CpG-RNA). El ácido nucleico CpG contiene de manera preferente al menos una o más secuencia(s) de dinucleótido de citosina/guanina (mitogénico) (motivo(s) de CpG). De acuerdo con una primera modalidad alternativa, el al menos un motivo de CpG contenido de estas secuencias, es decir la C (citosina) la G (guanina) del motivo CpG, no se metila. Todas las citocinas o guaninas adicionales contenidas opcionalmente en estas secuencias puede estar ya se metiladas o no metiladas. De acuerdo con una modalidad preferida adicional, sin embargo, la C (citosina) y la G (guanina) del motivo CpG también pueden estar presentes en forma metilada.

De manera preferente, los compuestos anteriores se formulan y se administran separadamente de la composición o vacuna anterior (de la invención) que contiene al menos un ARNm que codifica al menos los seis antígenos definidos en lo anterior.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la composición o vacuna inventiva se puede usar de

acuerdo con la invención (para la preparación de un medicamento) para el tratamiento de cáncer de pulmón y enfermedades y trastornos relacionados con el mismo, de manera preferente de una afección relacionada con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) que se va a tratar, de manera más preferente afecciones relacionadas con los tres sub-tipos principales de NSCLC incluyendo, sin que se restrinja a lo mismo, carcinoma de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de pulmón de células grandes.

De acuerdo con un objetivo preferido de la presente invención, la vacuna inventiva o la composición inventiva que contiene el al menos un ARNm que codifica los antígenos como se define en la presente se puede usar para el tratamiento de cáncer de pulmón y enfermedades y trastornos relacionados con el mismo, de manera preferente de una afección relacionada con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) que se va a tratar, de manera más preferente afecciones relacionadas con los tres sub-tipos principales de NSCLC incluyendo, sin que se restrinja a lo mismo, carcinoma de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de pulmón de células grandes.

En este contexto también se incluyen en la presente invención métodos para tratar cáncer de pulmón y enfermedades

y trastornos relacionados con el mismo, de manera preferente de una afección relacionada con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) que se va a tratar, de manera más preferente afecciones relacionadas con los tres sub-tipos principales de NSCLC incluyendo, sin que se restrinja a lo mismo, carcinoma de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de pulmón de células grandes, al administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de una vacuna inventiva, o una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición inventiva. Tal método comprende típicamente un primer paso opcional para preparar la composición inventiva, o la vacuna inventiva, y un segundo paso, que comprende administrar (una cantidad farmacéuticamente efectiva de) la composición inventiva de la vacuna inventiva a un paciente en necesidad de la misma. Un sujeto en necesidad de la misma será típicamente un mamífero macho. En el contexto de la presente invención, el mamífero se selecciona de manera preferente del grupo que comprende, sin que se limite a los mismos, por ejemplo, cabra, ganado, cerdo, perro, gato, burro, mono, simio o roedor tal como ratón, hámster, conejo y particularmente, humano en donde el mamífero sufre típicamente de cáncer de pulmón y enfermedades y trastornos relacionados con el mismo, de manera preferente de una

afección relacionada con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) que se va a tratar, de manera más preferente afecciones relacionadas con los tres sub-tipos principales de NSCLC incluyendo, sin que se restrinja a lo mismo, carcinoma de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de pulmón de células grandes.

La invención se refiere también al uso de la composición inventiva o el al menos un ARNm que codifica a los antígenos como se define en la presente (para la preparación de una vacuna inventiva), de manera preferente para inducir una respuesta inmunitaria en un mamífero, de manera preferente para el tratamiento de cáncer de pulmón, de manera más preferente para el tratamiento de un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) relacionada con la afección como se define en la presente.

De manera preferente, el sujeto que recibe la composición inventiva o vacuna es un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas de etapa 0, I (IA /o IB), II (IIA y/o IIB), III (IIIA y/o IIIB) o etapa IV.

En una modalidad particular, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas etapa III o etapa IV.

Adicionalmente, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva puede ser un paciente con cáncer de pulmón

de células no pequeñas que recibe quimioterapia (por ejemplo quimioterapia de primera línea o de segunda línea), radioterapia, quimioradiación (combinación de quimioterapia y radioterapia), inhibidores de tirosina cinasa (por ejemplo inhibidores de tirosina cinasa EGFR), terapia de anticuerpos y/o inhibidores de la ruta PD1, o un paciente, quien ha logrado una respuesta parcial o enfermedad estable después de hacer recibido uno o más de los tratamientos especificados en lo anterior.

En este contexto, un inhibidor de ruta PD-1 se define de manera preferente en la presente como un compuesto capaz de deteriorar la señalización de la ruta PD-1, de manera preferente señalización mediada por el receptor PD-1. Por lo tanto, el inhibidor de la ruta PD-1 puede ser cualquier inhibidor dirigido contra cualquier miembro de la ruta PD-1 capaz de antagonizar la señalización de la ruta PD-1. En este contexto, el inhibidor puede ser un anticuerpo antagonista, que fija como objetivo cualquier miembro de la ruta PD-1, de manera preferente dirigido contra el receptor PD-1, PD-L1 o PD-L2. Este anticuerpo antagonista también se puede codificar por un ácido nucleico. También, el inhibidor de la ruta PD-1 puede ser un fragmento del receptor PD-1 o el receptor PD1 que bloquea la actividad de los ligandos PD1. B7-1 o fragmentos del mismo puede actuar también como ligandos

inhibidores de PD1. Adicionalmente, el inhibidor de la ruta PD-1 puede ser ARNsi (ARN de interferencia pequeña) o ARN antisentido dirigido contra un miembro de la ruta PD-1, de manera preferente PD-1, PD-L1 o PD-L2. Adicionalmente, un inhibidor de la ruta PD-1 puede ser una proteína que comprende (o un ácido nucleico que codifica para) una secuencia de aminoácidos capaz de ligarse a PD-1 pero que previene la señalización de PD-1, por ejemplo al inhibir el PD-1 y B7-H1 o interacción B7-DL. Adicionalmente, un inhibidor de la ruta PD-1 puede ser un inhibidor de la molécula pequeña capaz de inhibir la señalización de la ruta PD-1, por ejemplo un péptido de ligación PD-1 o una molécula orgánica pequeña.

Adicionalmente en este contexto, un inhibidor de tirosina cinasa se define de manera preferente en la presente como un compuesto capaz de deteriorar la señalización de una o más tirosina cinasas, de manera preferente de una o más factor de crecimiento tirosina cinasas. De manera preferente, un inhibidor de tirosina cinasa, como se usa en este contexto, es un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tirosina cinasa. En una modalidad preferida, un inhibidor de tirosina cinasa, como se usa en la presente, es un inhibidor de EGFR tirosina cinasa oral. En una modalidad preferida adicional, un inhibidor de

tirosina cinasa se selecciona del grupo de oferlotinib, gefitinib o afatinib. En otra modalidad, un inhibidor de tirosina cinasa, como se usa en este contexto, es un inhibidor de ALK, de manera preferente crizotinib o ceritinib.

Como se usa en la presente, un anticuerpo usado en la terapia de anticuerpo se dirige de manera preferente contra un factor de crecimiento o un receptor de factor de crecimiento, que se liga de manera preferente de manera funcional con una tirosina cinasa. De manera preferente, un anticuerpo, en este contexto, se dirige contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En una modalidad preferida, el bevacizumab se usa en una terapia de anticuerpo. En otra modalidad, el cetuximab se usa en una terapia de anticuerpo.

En una modalidad preferida, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente antes o después de la cirugía (por ejemplo lobectomía), en donde el paciente tiene de manera preferente NSCLC en etapa I o II.

En una modalidad preferida adicional, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente que recibe radioterapia, o un paciente, quien ha logrado una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de

la radioterapia en donde el paciente tiene de manera preferente NSCLC en la etapa I o II.

De acuerdo con una modalidad preferida particular, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente que recibe quimioterapia, de manera preferente una quimioterapia basada en platino o una quimioterapia de combinación basada en platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino, cisplatino en combinación con vinorelbina, cisplatino en combinación con etopósido, cisplatino en combinación con gemcitabina, cisplatino en combinación con taxanos, cisplatino o carboplatino en combinación con premetrexed, o carboplatino en combinación con paclitaxel), o un paciente, quien ha logrado una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de la quimioterapia, en donde el paciente tiene de manera preferente NSCLC en etapa III o IV.

En otra modalidad preferida, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente que recibe quimioterapia de manera preferente una quimioterapia basada en platino o una quimioterapia o combinación basada en platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino, cisplatino en combinación con vinorelbina, cisplatino en combinación con etopósido, cisplatino en combinación con gemcitabina, cisplatino en combinación con taxanos, cisplatino o

carboplatino en combinación con premetrexed, o carboplatino en combinación con paclitaxel) en combinación con radioterapia (quimioradiación), o un paciente, quien ha logrado una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de la quimioradiación, en donde el paciente tiene de manera preferente NSCLC en etapa III (de manera preferente localmente avanzado) o IV.

De acuerdo con una modalidad preferida adicional, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente que recibe solo una terapia, de manera preferente gemcitabina, taxanos, premetrexed, paclitaxel, vinorelbina, o etopósido, de manera preferente como tratamiento de segunda línea o tercera línea, o un paciente, quien ha recibido una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de tal tratamiento de segunda línea o tercera línea.

En una modalidad preferida, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas etapa III o etapa IV (NSCLC) después de la quimioterapia de primera línea y de segunda línea opcional (por ejemplo quimioterapia basada en platino o quimioterapia de combinación basada en platino (combinación de quimioterapia basada en platino con al menos un agente quimioterapéutico adicional)) o quimioradiación de primera línea y de segunda línea opcional, en donde el paciente ha

logrado de manera preferente una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de la quimioterapia de primera línea y de segunda línea después de la quimioterapia de primera línea y de segunda línea opcional.

De acuerdo con un modalidad preferida, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas etapa III o IV (NSCLC) e histología no escamosa, con o sin mutaciones del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) activante.

De acuerdo con otra modalidad preferida, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas etapa III o IV (NSCLC) e histología escamosa, con o sin mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico de activación (EGFR).

En una modalidad particularmente preferida, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas etapa III o IV (NSCLC) e histología escamosa, de manera preferente sin mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico de activación (EGFR), quien ha logrado una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de la quimioterapia de primera línea usando quimioterapia de combinación de platino

basado en platino (por ejemplo platino y pemetrexed).

En otra modalidad, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente con NSCLC etapa III o IV e histología de células escamosa, quien ha logrado de manera preferente una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de la quimioterapia de primera línea usando quimioterapia de combinación de platino o basada en platino (por ejemplo platino y pemetrexed).

De manera aún más preferente, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente que sufre de cáncer de pulmón metastásico, de manera preferente cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.

En una modalidad preferida adicional, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente con NSCLC locorregionalmente avanzada etapa III, de manera preferente que recibe el tratamiento con quimioradiación concomitante (por ejemplo como se define en lo anterior), o ha logrado una respuesta o enfermedad estable (sin progresión) después de la quimioradiación (como se define en la presente).

En una modalidad preferida adicional, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente con NSCLC con etapa III o IV, i dependientemente de subtipo histológico molecular y de manera preferente está recibiendo

un tratamiento concomitante con un inhibidor de ruta PD-1 o ha logrado una respuesta o enfermedad estable (sin progresión) después del tratamiento con un inhibidor de la ruta PD-1.

Adicionalmente, de acuerdo con modalidad específica, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente que recibe un anticuerpo una combinación de quimioterapia y un anticuerpo, de manera preferente bevacizumab o una combinación de bevacizumab con quimioterapia, de manera preferente una quimioterapia basada en platino, o un paciente quien ha logrado una respuesta o enfermedad estable después de este tratamiento.

De acuerdo con otra modalidad particularmente preferida, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente que recibe un inhibidor de tirosina cinasa, de manera preferente un inhibidor de EGFR tirosina cinasa (por ejemplo erlotinib, gefitinib o afatinib), y de manera preferente como tratamiento de segunda línea después de la quimioterapia de primera línea, o un paciente, quien ha logrado una respuesta o enfermedad estable después de la terapia de inhibidor de EGFR tirosina cinasa.

De acuerdo con otra modalidad particularmente preferida, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente que aloja una mutación EGFR de activación y recibe

un inhibidor de tirosina cinasa, de manera preferente un inhibidor EGFR tirosina cinasa (por ejemplo erlotinib, gefitinib o afatinib), o un paciente, quien ha logrado una respuesta o enfermedad estable después de la terapia del inhibidor de EGFR tirosina cinasa.

En otra modalidad preferid, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente con NSCLC de etapa III o IV y de manera preferente con una histología no escamosa, que aloja de manera preferente una mutación EGFR de activación y está de manera preferente recibiendo tratamiento concomitante con un inhibidor de EGFR tirosina cinasa, o un paciente, quien ha logrado una respuesta o enfermedad estable después de recibir el tratamiento con un inhibidor de EGFR tirosina cinasa (por ejemplo erlotinib, gefitinib o afatinib u otros inhibidores de EGFR tirosina cinasa).

En otra modalidad, el sujeto que recibe la composición o vacuna inventiva es un paciente que recibe el inhibidor de tirosina cinasa crizotinib o ceritinib u otros inhibidores de ALK.

Similarmente la invención también se refiere al uso de la vacuna inventiva per se o el al menos un ARNm que codifica los antígenos como se define en la presente para inducir una respuesta inmunitaria adaptiva en un mamífero, de manera preferente para el tratamiento de cáncer de pulmón, de manera

más preferente para el tratamiento de una afección relacionada con el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) como se define en la presente.

La prevención o tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente en necesidad el mismo, de manera preferente de un cáncer de pulmón de células no pequeñas, y enfermedades o trastornos relacionados con el mismo, se pueden llevar a cabo al administrar la composición inventiva y/o la vacuna inventiva a la vez o en una manera escalonada, por ejemplo, como un kit de partes, cada parte contiene al menos un antígeno de manera preferente diferente. De manera preferente, cada uno de los antígenos se administra separadamente, es decir, cada antígeno se administra a una parte o región diferente del cuerpo del sujeto que se va a tratar, de manera preferente simultáneamente o dentro del mismo marco de tiempo corto, respectivamente. En una modalidad preferida, los ARNms individuales se administran distribuidos sobre las cuatro extremidades del sujeto (es decir brazo y pierna derecha/izquierda). De manera preferente, la administración (de todos los al menos ARNms) se presentan dentro de una hora, de manera más preferente dentro de 30 minutos, de manera aún más preferente dentro de 15, 10, 5, 4, 3, o 2 minutos o aún dentro de 1 minuto.

Para la administración, de manera preferente cualquiera

de las vías de administración se pueden usar como se define en lo anterior. En particular, se usa una vía de administración, que es adecuada para tratar cáncer de pulmón, de manera preferente cáncer de pulmón de células no pequeñas, y enfermedades o trastornos relacionadas con el mismo, al inducir o al mejorar una respuesta inmunitaria adaptiva sobre la base de los antígenos codificados por el al menos un ARNm de la composición inventiva. La administración de la composición inventiva y/o la vacuna inventiva entonces se puede presentar antes, concurrente y/o subsecuente a la administración de otra composición inventiva y/o vacuna inventiva como se define en la presente que puede - además - contener otra combinación de ARNms que codifican diferentes antígenos, donde cada antígeno codificado por el al menos un ARNm de la composición inventiva puede ser de manera preferente adecuado para la terapia de cáncer de pulmón, de manera preferente de cáncer de pulmón de células no pequeñas, y enfermedades o trastornos relacionados con el mismo. En este contexto, una terapia como se define en la presente también puede comprender la modulación de una enfermedad asociada con cáncer de pulmón, de manera preferente de cáncer de pulmón de células no pequeñas y de enfermedades o trastornos relacionados con el mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente

invención comprende además el uso de la composición inventiva por el al menos un ARNm que codifica los antígenos como se define en la presente (para la preparación de una vacuna (inventiva)) para modular, de manera preferente para inducir o mejorar, una respuesta inmunitaria en un mamífero como se define en lo anterior, de manera más preferente para tratar y/o soportar el tratamiento de cáncer de pulmón, de manera preferente de cáncer de pulmón de células no pequeñas, o de enfermedades o trastornos relacionados con el mismo. En este contexto, el soporte del tratamiento del cáncer de pulmón, puede ser cualquier combinación de un método de terapia de cáncer de pulmón convencional de tal como cirugía, terapia de radiación, quimioterapia (por ejemplo quimioterapia de primera línea o de segunda línea), quimioradiación, tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa, tratamiento con inhibidores de la ruta PD-1, terapia de anticuerpos o alguna combinación de estos, y una terapia que usa la composición inventiva como se define en la presente. El soporte del tratamiento de cáncer de pulmón también se puede considerar en cualquiera de las otras modalidades definidas en la presente. Por consiguiente, cualquier uso de la composición o vacuna inventiva en la co-terapia con cualquiera de los procedimientos terapéuticos anteriores, en particular en combinación con cirugía, terapia de radiación,

quimioterapia, quimioradiación, y/o tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa o anticuerpos está dentro del alcance de la presente invención.

En una modalidad preferida, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón, que comprende además quimioterapia (por ejemplo quimioterapia de primera línea o segunda línea), radioterapia, quimioradiación (combinación de quimioterapia y radioterapia), inhibidores de tirosina cinasa (por ejemplo inhibidores de EGFR tirosina cinasa), terapia de anticuerpos y/o inhibidores de la ruta PD1, o un paciente, quien ha logrado una respuesta parcial o enfermedad estable después de haber recibido uno o más de los tratamientos especificados en lo anterior.

En este contexto, un inhibidor de la ruta PD-1 se define de manera preferente en la presente como un compuesto capaz de deteriorar la señalización de la ruta PD-1, de manera preferente la señalización mediada por el receptor PD-1. Por lo tanto, el inhibidor de la ruta PD-1 puede ser cualquier inhibidor dirigido contra cualquier miembro de la ruta PD-1 capaz de antagonizar la señalización de la ruta PD-1. En este contexto, el inhibidor puede ser un anticuerpo antagonista, que fija como objetivo cualquier miembro de la ruta PD-1, de manera preferente dirigido contra el receptor PD-1, PD-L1 o

PD-L2. Este anticuerpo antagonista también se puede codificar por un ácido nucleico. También, el inhibidor de la ruta PD-1 puede ser un fragmento del receptor PD-1 o el receptor he PD1 que bloquea la actividad de los ligandos PD1. B7-1 o los fragmentos del mismo pueden actuar como ligandos inhibidores de PD1 también. Adicionalmente, el inhibidor de la ruta PD-1 puede ser ARNsi (ARN de interferencia pequeño) o ARN anti-sentido dirigido contra un miembro de la ruta PD-1, de manera preferente PD-1, PD-L1 o PD-L2. Adicionalmente, un inhibidor de la ruta PD-1 puede ser una proteína que comprende (o un ácido nucleico que codifica) una secuencia de aminoácidos capaz de ligarse a PD-1 pero que previene la señalización de PD-1, por ejemplo al inhibir PD-1 y B7-H1 o interacción de B7-DL. Adicionalmente, un inhibidor de la ruta PD-1 puede ser un inhibidor de moléculas pequeñas capaces de inhibir la señalización de la ruta PD-1, por ejemplo un péptido de ligación a PD-1 o una molécula orgánica pequeña.

Como se usa en la presente, un anticuerpo usado en la terapia de anticuerpos se dirige de manera preferente contra un factor de crecimiento o un receptor del factor de crecimiento, que se liga de manera preferente funcionalmente con una tirosina cinasa. De manera preferente, un anticuerpo, en este contexto, se dirige contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o receptor del factor de

crecimiento epidérmico (EGFR). En una modalidad preferida, el bevacizumab se usa en una terapia de anticuerpos. En otra modalidad, el cetuximab se usa en una terapia de anticuerpos.

De manera preferente, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en el tratamiento de cáncer de pulmón, que comprende además terapia de radiación, en donde el al menos una lesión tumoral es elegible para radiación. De acuerdo con una modalidad preferida, una lesión tumoral elegible para radiación se selecciona del grupo que consiste de metástasis ósea, ganglios linfáticos en las regiones paraclaviculares, axiales o cervicales, metástasis de la piel o subcutáneas, y lesiones torácicas (tumor de pulmón centralmente localizado, ganglios linfáticos en el hilio pulmonar o mediastino). De manera preferente, la radiación se administra en fracciones de cuatro días de 5 GY cada una que se administra dentro de una semana, de manera preferente del Día 9–12.

En una modalidad preferida adicional, la composición o vacuna acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón, que comprende además la administración de un inhibidor de cinasa. En la presente, un inhibidor de cinasa es de manera preferente un inhibidor de tirosina cinasa, de manera aún más preferente un inhibidor del factor de crecimiento tirosina cinasa, de manera mucho más

preferente un inhibidor de EGFR tirosina cinasa oral, tal como por ejemplo, gefitinib, erlotinib o afatinib. Adicionalmente en este contexto, un inhibidor de tirosina cinasa se define de manera preferente en la presente como un compuesto capaz de deteriorar la señalización de una o más tirosina cinasas, de manera preferente de una o más factor de crecimiento tirosina cinasas. En otra modalidad, un inhibidor de tirosina cinasa, como se usa en este contexto, es un inhibidor de ALK, de manera preferente crizotinib o ceritinib.

En otra modalidad preferida, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón, que comprende además la administración de un agente quimioterapéutico, tal como un compuesto basado en platino (por ejemplo carboplatino, cisplatino), pemetrexed, gemcitabina, taxanos, vinorelbina, etopósido docetaxel o paclitaxel. De manera aún más preferente, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un sujeto que recibe quimioterapia, de manera preferente quimioterapia de combinación basada en platino de manera preferente como se define en lo anterior, que se combina de manera preferente además con terapia de radiación (quimioradiación).

De manera preferente, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de combinación de

cáncer de pulmón, en donde un paciente tiene un cáncer de pulmón de células no pequeñas etapa 0, I (IA y/o IB), II (IIA y/o IIB), III (IIIA y/o IIIB) o etapa IV.

En una modalidad preferida, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente antes de o después de la cirugía (por ejemplo lobectomía), en donde el paciente tiene de manera preferente NSCLC en etapa I o II.

En una modalidad preferida adicional, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente que recibe radioterapia, o en un paciente, quien ha logrado una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de la radioterapia, en donde el paciente tiene manera preferente NSCLC en la etapa I o II.

De acuerdo con una modalidad preferida particular, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente que recibe quimioterapia, de manera preferente una quimioterapia basada en platino o una quimioterapia de combinación basada en platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino, cisplatino en combinación con vinorelbina, cisplatino en combinación con etopósido, cisplatina en combinación con gemcitabina, cisplatino en combinación con taxanos, cisplatino o carboplatino en combinación con premetrexed, o carboplatino

en combinación con paclitaxel), o en un paciente, quien ha logrado una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de la quimioterapia, en donde el paciente tiene de manera preferente NSCLC en la etapa III o IV.

En otra modalidad preferida, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente que recibe quimioterapia, de manera preferente una quimioterapia basada en platino o una quimioterapia de combinación basada en platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino, cisplatino en combinación con vinorelbina, cisplatino en combinación con etopósido, cisplatina en combinación con gemcitabina, cisplatino en combinación con taxanos, cisplatino o carboplatino en combinación con premetrexed, o carboplatino en combinación con paclitaxel) en combinación con radioterapia (quimioradiación), o en un paciente, quien ha logrado una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de la quimioradiación, en donde el paciente tiene de manera preferente NSCLC en la etapa III (de manera preferente localmente avanzado) o IV.

De acuerdo con una modalidad adicional preferida, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente que recibe solo una quimioterapia, de manera preferente gemcitabina,

taxanos, premetrexed, paclitaxel, vinorelbina, o etopósido de manera preferente como tratamiento de segunda línea o tercera línea, o en un paciente, quien ha logrado una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de tal tratamiento de segunda línea o tercera línea.

En una modalidad preferida, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas etapa III o etapa IV después de la quimioterapia de primera línea y segunda línea opcional (NSCLC) quimioterapia basada en platino o quimioterapia de combinación basada en platino (por ejemplo combinación de quimioterapia basada en platino con al menos un agente quimioterapéutico adicional)) o quimioradiación de primera línea y segunda línea opcional, en donde el paciente ha logrado de manera preferente una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de la quimioterapia de primera línea y segunda línea opcional.

De acuerdo con una modalidad preferida, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas etapa III o IV (NSCLC) e histología no escamosa, con o sin mutaciones de receptor de factor de crecimiento epidérmicas de activación (EGFR).

De acuerdo con otra modalidad preferida, la composición

o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas etapa III o IV (NSCLC) e histología escamosa, con o sin puntuaciones de receptor de factor de crecimiento epidérmico de activación (EGFR).

En una modalidad particularmente preferida, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas etapa III o IV (NSCLC) e histología no escamosa, de manera preferente sin mutaciones de receptor de factor de crecimiento epidérmico de activación (EGFR), en donde el paciente ha logrado de manera preferente una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de la quimioterapia de primera línea usando quimioterapia de platino o de combinación basada en platino (por ejemplo platino y pemetrexed).

En otra modalidad, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente con NSCLC etapa III o IV e histología de células escamosas, en donde el paciente ha logrado de manera preferente una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de la quimioterapia de primera línea usando quimioterapia de platino o de combinación basada en platino (por ejemplo platino y pemetrexed).

De manera aún más preferente, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente que sufre de cáncer de pulmón metastásico, de manera preferente cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.

En una modalidad preferida adicional, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente con NSCLC locorregionalmente avanzado etapa III, en donde el paciente recibe de manera preferente un tratamiento concomitante con quimioradiación (por ejemplo como se define anteriormente), o en donde el paciente ha logrado una respuesta o enfermedad estable (sin progresión) después de la quimioradiación (como se define en la presente).

En una modalidad preferida adicional, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente con NSCLC etapa III o IV, independientemente del subtipo histológico molecular en donde el paciente está de manera preferente recibiendo un tratamiento concomitante con un inhibidor de la ruta PD-1 o ha logrado una respuesta o enfermedad estable (sin progresión) después del tratamiento con un inhibidor de la ruta PD-1.

Adicionalmente, de acuerdo con una modalidad específica,

la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente que recibe un anticuerpo o una combinación de quimioterapia y un anticuerpo, de manera preferente en un paciente que recibe bevacizumab o una combinación de bevacizumab con quimioterapia, de manera preferente una quimioterapia basada en platino, o en un paciente, quien ha logrado una respuesta o enfermedad estable después este tratamiento.

De acuerdo con otra modalidad particularmente preferida, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente que recibe un inhibidor de tirosina cinasa, de manera preferente un inhibidor de EGFR tirosina cinasa (por ejemplo erlotinib, gefitinib o afatinib), y de manera preferente como un tratamiento de segunda línea después de la quimioterapia de primera línea, o en un paciente, quien ha logrado una respuesta o enfermedad estable después de la terapia del inhibidor de EGFR tirosina cinasa.

De acuerdo con otra modalidad particularmente preferida, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente que aloja una mutación EGFR de activación y que recibe un inhibidor de tirosina cinasa, de manera preferente un inhibidor de EGFR tirosina cinasa (por ejemplo erlotinib, gefitinib o

afatinib), o en un paciente, quien ha logrado una respuesta o enfermedad estable después de la terapia del inhibidor EGFR tirosina cinasa.

En otra modalidad preferida, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente con NSCLC de etapa III o IV, de manera preferente con una histología no escamosa, de manera preferente que aloja una mutación EGFR de activación, y en donde el paciente está recibiente de manera preferente tratamiento concomitante con un inhibidor de EGFR tirosina cinasa, o en un paciente, quien ha logrado una respuesta o enfermedad estable después de recibir el tratamiento con un inhibidor de EGFR tirosina cinasa (por ejemplo erlotinib, gefitinib o afatinib u otros inhibidores de EGFR tirosina cinasa).

En otra modalidad, la composición o vacuna de acuerdo con la invención se usa en un tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente que recibe el inhibidor de tirosina cinasa crizotinib o ceritinib u otros inhibidores de ALK.

El protocolo de inmunización para la inmunización de un sujeto contra la combinación de al menos seis antígenos como se define en la presente comprende típicamente una serie de dosis o dosificaciones individuales de la composición inventiva o la vacuna inventiva. Una dosificación individual,

como se usa en la presente, se refiere a la dosis inicial/primera, una segunda dosis o cualquier dosis adicional, respectivamente, que se administran de manera preferente a fin de "reforzar" la reacción inmune. En este contexto, cada dosis individual comprende la administración de todos los al menos seis antígenos de acuerdo con la invención, en donde el intervalo entre la administración de dos dosis individuales puede variar de al menos un día, de manera preferente 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días, a al menos una semana, de manera preferente 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 semanas. Los intervalos entre dosificaciones individuales pueden ser constantes o varían a través del curso del protocolo de inmunización, por ejemplo, los intervalos pueden ser más cortos en el inicio y más prolongados hacia el final del protocolo. Dependiendo del número total de las dosificaciones individuales y el intervalo entre dosificaciones individuales, el protocolo de inmunización puede extenderse durante un período de tiempo, que dura de manera preferente al menos una semana, de manera más preferente varias semanas (por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas), de manera aún más preferente varios meses (por ejemplo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses). Cada dosificación individual abarca la administración de todos los al menos seis antígenos como se define en la presente y por lo tanto

puede implicar al menos una, de manera preferente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 inyecciones. En el caso, donde la composición de acuerdo con la invención se administre, una dosificación individual comprende típicamente una inyección. En el caso, donde la vacuna comprenda formulaciones de ARNm separadas que codifican los antígenos respectivos de acuerdo con la invención, el número mínimo de inyecciones llevadas a cabo durante la administración de una dosis individual corresponde al número de componentes separados de la vacuna. En ciertas modalidades, la administración de una dosis individual puede abarcar más de una inyección para cada componente de la vacuna (por ejemplo una formulación de ARNm específica que comprende un ARNm que codifica, por ejemplo, uno de los seis antígenos de acuerdo con la invención). Por ejemplo, las partes del volumen total de un componente individual de la vacuna se pueden inyectar en diferentes partes corporales, de esta manera implicando más de una inyección. En ejemplo más específico, una dosis individual de una vacuna que comprende seis formulaciones de ARNm separadas, cada una de las cuales se administra en dos partes corporales diferentes, comprende doce inyecciones. Típicamente, una dosificación individual comprende todas las inyecciones requeridas para administrar todos los componentes de la vacuna, en donde un componente individual puede ser

implicado en más de una inyección como se describe en lo anterior. En el caso, donde la administración de una dosificación individual de la vacuna de acuerdo con la invención abarca más de una inyección, la inyección se lleva a cabo esencialmente de manera simultánea o concurrentemente, es decir, típicamente en una forma escalonada de tiempo dentro del marco de tiempo que es requerido para que el profesional pueda llevar a cabo los pasos de inyección individuales, uno después del otro. La administración de una dosificación individual se extiende de manera preferente por lo tanto a través de un período de tiempo de varios minutos, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 10, 15, 30 o 60 minutos.

La administración de la composición inventiva del al menos un ARNm que codifica a los antígenos como se define en la presente o la vacuna inventiva se puede llevar a cabo en un tratamiento de tiempo escalonado. Un tratamiento de tiempo escalonado puede ser por ejemplo a la administración de la composición inventiva o el al menos un ARNm que codifica los antígenos como se define en la presente o la vacuna inventiva antes, concurrente y/o subsecuente a una terapia convencional de cáncer de pulmón, de manera más preferente cáncer de pulmón de células no pequeñas, y enfermedades o trastornos relacionados con los mismos, por ejemplo mediante la administración del medicamento inventivo y la composición

inventiva o vacuna antes, concurrente y/o subsecuente a una terapia o una administración de un tratamiento terapéutico adecuado para el tratamiento de cáncer de pulmón, de manera más preferente cáncer de pulmón de células no pequeñas, y enfermedades o trastornos relacionados con los mismos. Tal tratamiento de tiempo escalonado se puede llevar a cabo usando un kit, de manera preferente un kit de partes como se define a continuación.

El tratamiento de tiempo escalonado también puede comprender adicional o alternativamente una administración de la composición inventiva o vacuna, de manera preferente del al menos un ARNm que codifica los antígenos como se define en lo anterior, en una forma, en donde el al menos un ARNm que codifica los antígenos como se define en lo anterior, que forma parte de manera preferente de la composición o vacuna inventiva, se administra en paralelo, antes o subsecuente a otro de al menos un ARNm que codifica los antígenos como se define en lo anterior, de manera preferente que forma parte de la misma composición o vacuna inventiva. De manera preferente, la administración (todos de los al menos ARNms) se presenta dentro de una hora, de manera más preferente dentro de 30 minutos, de manera aún más preferente dentro de 15, 10, 5, 4, 3, o 2 minutos o aún dentro de 1 minuto. Tal tratamiento de tiempo escalonado se puede llevar a cabo

usando por ejemplo un kit, de manera preferente un kit de partes como se define a continuación.

En una modalidad preferida, la composición o vacuna inventiva se administra repetidamente, en donde cada administración comprende de manera preferente la administración individual del al menos un ARNm de acuerdo con la invención. En cada punto de tiempo la administración, el al menos un ARNm se puede administrar más de una vez (por ejemplo 2 o 3 veces). En una modalidad particularmente preferida de la invención, seis ARNms (cada uno que codifica los antígenos como se define en lo anterior) se administra en cada punto de tiempo, en donde cada ARNm se administra dos veces por inyección, dando por resultado de esta manera doce inyecciones distribuidas sobre las cuatro extremidades.

De acuerdo con una modalidad final, la presente invención también proporciona kits, particularmente kits de partes, que comprenden la composición inventiva activa (inmunoestimuladora) y/o la vacuna inventiva, opcionalmente un vehículo líquido para solubilización y opcionalmente instrucciones técnicas con la información en la administración y dosificación de la composición inventiva y/o la vacuna inventiva. Las instrucciones técnicas pueden contener información acerca de la administración y dosificación de la composición inventiva, y/o la vacuna

inventiva. Tales kits, de manera preferente kits de partes, se pueden aplicar por ejemplo para cualquiera de las aplicaciones mencionadas en lo anterior o usos, de manera preferente para el uso de al menos una composición inventiva (para la preparación de un medicamento inventivo, de manera preferente una vacuna) para el tratamiento de cáncer de pulmón, de manera más preferente cáncer de pulmón de células no pequeñas, y enfermedades o trastornos relacionados con los mismos. Los kits también se pueden aplicar para el uso de al menos una composición inventiva (para la preparación de una vacuna inventiva) para el tratamiento de cáncer de pulmón, de manera más preferente cáncer de pulmón de células no pequeñas, y enfermedades o trastornos relacionados con los mismos, en donde la composición inventiva) y/o la vacuna debido a los al menos seis antígenos codificados puede ser capaz de inducir o mejorar una respuesta inmunitaria en un mamífero como se define en lo anterior. Tales kits se pueden aplicar adicionalmente para el uso de al menos una composición inventiva, (para la preparación de un medicamento inventivo, de manera preferente una vacuna) para modular, de manera preferente para inducir, por ejemplo para inducir o mejorar, una respuesta inmunitaria en un mamífero como se define en lo anterior, y de manera preferente para soportar el tratamiento de cáncer de pulmón, de manera más preferente

cáncer de pulmón de células no pequeñas, y enfermedades o trastornos relacionados con los mismos. Los kits de partes, como una forma especial de kits, pueden contener una o más composiciones inventivas idénticas o diferentes y/o una o más vacunas inventivas idénticas o diferentes en diferentes partes del kit. Los kits de partes pueden contener una (por ejemplo una) composición inventiva, una (por ejemplo una) vacuna inventiva y/o el al menos un ARNm que codifica los antígenos como se define en lo anterior en diferentes partes del kit, por ejemplo cada parte del kit que contiene al menos un ARNm que codifica un antígeno de manera preferente diferente. Adicionalmente, una combinación de ambos tipos de kits de partes es posible. Los kits de partes se pueden usar, por ejemplo cuando un tratamiento de tiempo escalonado se contempla, por ejemplo cuando se usan diferentes formulaciones y/o se incrementan concentraciones de la composición inventiva, la vacuna inventiva y/o el al menos un ARNm que codifica los antígenos como se define en lo anterior en donde el mismo tratamiento in vivo. Los kits de partes se pueden usar cuando una formulación separada o administración del al menos uno de los antígenos de la composición inventiva (es decir en partes) se contempla o es necesario (por ejemplo por razones técnicas), pero por ejemplo una presencia combinadas de los diferentes antígenos in vivo aún se va a

lograr. Particularmente los kits de partes como una forma especial de kits se contempla, en donde cada parte del kit contiene al menos un antígeno de manera preferente diferente como se define en lo anterior, todas las partes de kit de partes que forman la composición inventiva o la vacuna inventiva como se define en la presente. Tales kits de partes específicas pueden ser particularmente adecuadas, por ejemplo, si diferentes antígenos se formulan separadamente como diferentes partes de los kits, pero después se administran a la vez juntos o en una manera de tempo escalonado al mamífero en necesidad del mismo. En el último caso, la administración de todos las diferentes partes de tal kit se presenta típicamente dentro de un límite de tiempo corto, tal que todos los antígenos están presentes en el mamífero en aproximadamente el mismo tiempo subsecuente a la administración de la última parte del kit. En una modalidad preferida, el kit contiene al menos dos partes que contienen seis ARNms de acuerdo con la invención. De manera preferente, los seis ARNms se proporcionan en partes separadas del kit, en donde los ARNms se liofilizan de manera preferente. De manera más preferente, el kit contiene además una parte de un vehículo para solubilizar el al menos un ARNm, el vehículo que es de manera preferente solución de Ringer-lactato. Cualquiera de los kits anteriores se puede usar en un

tratamiento como se define en lo anterior.

Ventajas de la presente invención

La presente invención proporciona una composición para el tratamiento de cáncer de pulmón, en donde la composición comprende al menos un ARNm, que codifica al menos seis antígenos capaces de inducir una respuesta inmunitaria (adaptiva) en un mamífero en donde los antígenos se seleccionan del grupo que consiste de 5T4 (Glicoproteína Trofoblástica, TPBG), Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5), NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York, CTAG1B), MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1), MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2), y MUC1 (Mucina 1). Tal composición permite un tratamiento eficiente del cáncer de pulmón o tratamiento complementario cuando se usas las terapias convencionales. Evita adicionalmente el problema de la propagación descontrolada de las secuencias de ADN introducidas mediante el uso del ARNm como un procedimiento para los métodos curativos. El ARNm como se usa en la composición inventiva tiene ventajas considerables adicionales sobre los sistemas de expresión de ADN, por ejemplo, en la respuesta inmunitaria, inmunización y vacunación. Estas ventajas incluyen, inter alia, que el ARNm introducido en la célula no se integra en el genoma. Esto

evita el riesgo de mutación de este gen, que de otra manera se puede inactivar completa o parcialmente o puede dar origen a una información errónea. Evita adicionalmente otros riesgos de usar el ADN como un agente para inducir una respuesta inmunitaria (por ejemplo como una vacuna) tal como la inducción de los anticuerpos anti-DNA hepatogénicos en el paciente en quienes el ADN extraño se ha introducido, llevando a cabo de esta manera una respuesta inmunitaria (posiblemente fatal). En contraste, todavía no se han detectado anticuerpos anti-RNA.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proponen para ilustrar la invención adicionalmente. No se proponen para limitar el contenido de la invención a los mismos.

1. Preparación de una vacuna de ARNm basada en MUC1 e inducción de células T citotóxicas específicas de antígeno:

1.1 Preparación de una vacuna de ARNm basada en MUC1:

Loa vacuna ARNm consiste de ARNms optimizadas con GC que codifican para MUC1 (SEQ ID NO: 16). El ARNm se formó en complejo con protamina mediante la adición de protamina al ARNm en la relación (1:2) (p/p) (componente adyuvante). Después de la incubación durante 10 minutos, se agregó la misma cantidad del ARNm libre usado como un ARNm que

proporciona antígenos.

La composición resultante se disolvió en 80% (v/v) de solución de lactato de Ringer.

1.2 Vacunación

Los ratones C57BL/6 se vacunaron intradérmicamente con 32 µg de una de las vacunas de ARNm como se describe bajo 1.1 anterior. Los ratones de control se inyectaron intradérmicamente con solución amortiguadora (lactato de Ringer). La vacunación comprendió cinco inmunizaciones con 2 inmunizaciones por semana, la respuesta inmunitaria se analizó 5 o 6 días después de la terminación del ciclo de vacunación.

1.3 ELISPOT - Detección de respuestas de CTL (células T citotóxicas)

Para la detección de las repuestas de CTL (célula T citotóxica) el análisis de la secreción de IFN-gamma en respuesta a un estímulo específico se puede visualizar en un nivel de célula individual usando la técnica ELISPOT.

Los esplenocitos de los ratones vacunados con la vacuna de ARNm como se describe bajo 1.1 anterior y los ratones de control se aislaron 5 o 6 días después de la última vacunación y después se transfirieron en placas ELISPOT de 96 pocillos recubiertos con un anticuerpo de captura IFN-gamma. Las células después se estimularon durante 24 horas a 37°C

usando los siguientes péptidos:

Péptido derivado de MUC1 (SEQ ID NO:73)	Péptido derivado de Conexina (control) (SEQ ID NO: 74)
SAPDNRPAL	FEQNTAQP

Después del período de incubación las células se lavaron de la placa y el IFN-gamma secretado por las células se detectó usando un anticuerpo secundario biotinilado contra IFN-gamma de murino, seguido por estreptavidina-AKP. Los puntos se visualizaron usando el substrato BCIP/NBT y se contaron usando un lector ELISPOT automatizado (Immunospot Analyzer, CTL Analyzers LLC).

La vacunación intradérmica con el ARNm que codifica MUC1 condujo la activación de las células T $CD8^+$ específicas de antígeno como es mostrado por la secreción del IFN-gamma en el ELISpot.

2. Combinación de la vacunación de ARNm e irradiación en ratones que llevan tumores inmunogénicos bajos (LLC)

Este estudio examinó la eficacia de una vacunación y la combinación de radiación en ratones C57BL/6 que llevan tumores inmunogénicos bajos (LLC).

En el día 0 los ratones C57BL/6 (n = 10 por grupo) se estimularon subcutáneamente con células 3LL singénicas (células LLC que expresan antígenos tumorales EGFR y

Conexina) en la extremidad posterior derecha. El tratamiento se inició cuando los tumores alcanzaron 50 mm^3. Los ratones ya sea se vacunaron con ARNm que codifica EGFR y Conexina (dos veces a la semana) o los tumores se irradiaron con 36 Gy distribuidos en 3 dosis iguales durante 3 días consecutivos, o los ratones se trataron con terapia de combinación (con la primera vacunación administrada 6 horas antes de la segunda radiación) como se indica en la Figura 28. Los ratones no tratados sirvieron como control. El crecimiento tumoral se monitoreó al medir el tamaño del tumor en tres dimensiones usando calibradores.

Debido a la falta de expresión de MHC clase I, la inmunoterapia sola fue ineficaz en inhibir el crecimiento tumoral y también la terapia de radiación dio por resultado solo un control transitorio de tumor. Por otra parte, las vacunas de ARNm combinadas con la radioterapia dieron por resultado un efecto anti-tumor sinérgico potente.

3. Estudio clínico: vacuna de cáncer derivada de ARNm y radiación local como tratamiento de SCLC

Fármaco del Estudio:

Una composición que comprende un ARNm que codifica 5T4 (Glicoproteína Trofoblástica, TPBG) de acuerdo con SEQ ID No. 19, un ARNm que codifica para Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5) de acuerdo con

SEQ ID No. 20, un ARNm que codifica para NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York; CTAG1B) de acuerdo con SEQ ID No. 21, un ARNm que codifica para MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1) de acuerdo con SEQ ID No. 22, un ARNm que codifica para MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2) de acuerdo con SEQ ID No. 23, y un ARNm que codifica para MUC1 (Mucina 1) de acuerdo con SEQ ID No. 24 formados en complejo con protamina de acuerdo con el ejemplo 1.1., se usa como vacuna. Cada ARNm que proporciona antígeno se proporciona se proporciona como un liofilizado estéril. La reconstitución en lactato de Ringer proporciona una solución para inyección intradérmica. El producto de fármaco usado en el ensayo clínico se denomina CV9202. Es una vacuna que comprende seis componentes de producto de fármaco cada uno que comprende un ARNm que proporciona antígeno diferente.

Población del Estudio:

- Estrato 1: Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas etapa IV (NSCLC) e histología no escamosa, sin mutaciones de receptor de factor de crecimiento epidérmico de activación (EGFR), quienes habían logrado una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) después de al menos 4 ciclos de quimioterapia de primera línea basada en platino y pemetrexed, y una indicación para la terapia de mantenimiento

con pemetrexed.

- Estrato 2: Pacientes con NSCLC etapa IV e histología de células escamosas, quienes habían logrado PR o SD después de al menos 4 ciclos de quimioterapia de primera línea de compuesto basado en platino y sin platino (quimioterapia de combinación basada en platino).

- Estrato 3: Pacientes con NSCLC etapa IV e histología no escamosa, que alojan una mutación EGFR de activación, quienes habían logrado PR después de hasta 6 meses de tratamiento con un inhibidor de EGFR tirosina cinasa (TKI).

Población del Estudio: Criterios de Inclusión

1. Pacientes: > 18 años de edad con NSCLC etapa IV histológica o citológicamente confirmado, y un estado de mutación EGFR confirmado en el caso de histología de células no escamosas.

- Estrato 1: NSCLC no escamosos sin mutación EGFR de activación

- Estrato 2: NSCLC escamoso

- Estrato 3: NSCLC no escamoso que aloja una mutación EGFR de activación

2. PR o SD de acuerdo con la versión RECIST 1.1 después de la terapia de primera línea que debe haber consistido de:

Estrato 1: PR o SD después del tratamiento de cisplatino o carboplatino y pemetrexed (al menos 4 ciclos).

Estrato 2: PR o SD después del cisplatino o carboplatino y un tratamiento compuesto sin platino (al menos 4 ciclos)

Estrato 3: PR después del tratamiento de gefitinib, erlotinib o afatinib de hasta 6 meses.

3. Para pacientes en el estrato 1, la terapia de mantenimiento con pemetrexed se debe indicar conforme a la opinión del investigador.

4. Presencia de al menos una lesión tumoral que es elegible para la radiación con 4 x 5 GY, y al menos una lesión tumoral medible adicional de acuerdo con RECIST Versión 1.1.

Las lesiones tumorales elegibles para radiación son:
Metástasis ósea

Ganglios linfáticos en las regiones para claviculares, axilares o cervicales

Metástasis de la piel o subcutáneas

Para pacientes en los estratos 1 y 2 solamente: Lesiones torácicas (tumor de pulmón centralmente localizado, ganglios linfáticos en el íleo pulmonar o mediastino)

5. Estado de desempeño: Grupo de Oncología Cooperativo del Este (ECOG) 0 a 1

6. Función de órganos adecuada:

Función de la médula ósea: Valores hematológicos en el inicio de la vacunación: hemoglobina ≥ 95 g/L, conteo de

plaquetas ≥ 75000/µL, conteo de glóbulos blancos ≥ 2000/µL, conteo de neutrófilos absolutos ≥ 1000/µL, conteo de linfocitos ≥ 0.8 x 109/L

Hepático: ALT y AST ≤ 2.5 veces ULN en pacientes sin metástasis de hígado y ≤ 5 veces ULN en pacientes con metástasis de hígado

Renal: Creatinina en suero ≤ 2 mg/dL, y eliminación de creatinina ≥ 45 mL/min de acuerdo con la fórmula MDRD

7. Uso de la contracepción sumamente efectiva en pacientes de potencial de embarazo mientras que se enrola en el estudio, y durante un mes después de la última inmunización.

8. Consentimiento informado por escrito antes de conducir cualquier procedimiento relacionado con el estudio.

- Duración del tratamiento: En cada paciente, la vacuna se administrará hasta que la progresión de la enfermedad y la necesidad de iniciar un tratamiento de segunda línea sistémico subsecuente, ocurrencia de la toxicidad inaceptable, cualquiera que venga primero.

- Tiempo de clasificación: Los pacientes comenzarán la clasificación 2 semanas después del día 1 del último ciclo de su quimioterapia de primera línea (estratos 1 y 2), o dentro de 6 meses después del inicio del tratamiento con un EGFR TKI (erlotinib o gefitinib) (estrato 3).

Método de administración

Cada ARNm que proporciona antígeno se aplica individualmente el mismo día como dos inyecciones intradérmicas de 200 µl cada una dando un total de 12 inyecciones.

Las primeras tres vacunaciones serán en un intervalo semanal (días 1, 8, 15), seguido por los intervalos de 2 o 3 semanas hasta el día 57, intervalos de 3 semanas hasta el mes 6 y 6 semanas después como se especifica en el protocolo del estudio como es especificado en el protocolo del estudio. La vacunación se administrará hasta la ocurrencia de una toxicidad inaceptable o progresión de tumor que requiere el inicio de una terapia de segunda línea sistémica.

En los estratos 1 y 3, CV9202 se administrará inicialmente en los Días 1, 8, 15, 36, y 57. Durante el tratamiento con pemetrexed (estrato 1), la vacunación se administrará 4–7 días antes de la siguiente dosis programada de pemetrexed. Este programa se eligió para evitar la vacunación durante el nadir de neutrófilos y la interferencia con los esteroides anti-inflamatorios.

En el estrato 2, CV9202 se administrará inicialmente en los Días 1, 8, 15, 29, 43 y 57. Este programa identificado se elige puesto que los pacientes tienen un tiempo más corto esperado para la progresión de la enfermedad debido a que no reciben tratamiento anti-cáncer concomitante. En todos los

estratos, los pacientes continuarán vacunándose después del Día 57 en caso de que no se cumplan ningún criterio para la descontinuación del tratamiento. Después del Día 57 las vacunaciones se administrarán cada 3 semanas hasta 6 meses desde el día de la primera vacunación. Después del período de 6 meses, la vacunación se llevará a cabo cada seis semanas hasta que se cumplan los criterios de descontinuación:

Criterios para descontinuación del tratamiento:

1. Ocurrencia de toxicidad que requiere descontinuación permanente de tratamiento

2. Progresión de la enfermedad que requiere de inicio de un tratamiento sistémico subsecuente

Administración de Vacunas: En cada punto de tiempo de vacunación individual, cada uno de los 6 componentes de fármaco se administrará separadamente en el mismo día. Dos inyecciones intradérmicas (i.d.) de 200 µL cada una se llevaron a cabo por componente, dando por resultado un total de 12 inyecciones.

Radiación: La radioterapia se administrará en fracciones de 4 días de 5 GY cada una que se administra dentro de una semana, de manera preferente del Día 9–12.

Selección de las lesiones tumorales para la radiación

Las lesiones seleccionadas para la radiación deben medir al menos 2 cm en el diámetro más largo, y el oncólogo de

radiación en el sitio del ensayo debe confirmar que la lesión respectiva es elegible para radiación de acuerdo con este protocolo antes de que el paciente se enrole.

Las siguientes lesiones son potencialmente elegibles y se deben seleccionar de acuerdo con la siguiente jerarquía:

Primera preferente: Metástasis ósea

Segunda preferencia: Ganglios linfáticos en las regiones paraclaviculares, axilares y cervicales

Tercera preferencia: Metástasis de la piel o subcutáneas

Cuarta preferencia (para pacientes en los estratos 1 y 2 solamente): Lesiones torácicas (tumor de pulmón centralmente localizado, ganglios linfáticos en el íleo pulmonar o mediastino)

En pacientes en el estrato 3, no se debe seleccionar una lesión torácica para la radiación puesto que los pacientes están en mayor riesgo de neumonitis de radiación después de la radiación torácica debido al tratamiento concomitante con EGFR TKIs.

La irradiación de más de una lesión con el mismo programa de 4 x 5 GY (por ejemplo múltiples metástasis óseas) se permite si se indica clínicamente siempre y cuando una lesión medible permanezca para la evaluación de una respuesta abscopal. La irradiación de más de una lesión se debe llevar a cabo dentro de la misma ventana de tiempo.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Una composición, caracterizada porque comprende un ARNm, caracterizada porque el al menos un ARNm codifica los siguientes antígenos:

- 5T4(Glicoproteína Trofoblástica, TPBG);
- Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5),
- NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York; CTAG1B),
- MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1);
- MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2), y
- MUC1 (Mucina 1),

o fragmentos de los mismos y en donde el al menos un ARNm es mono-, bi- o multicistrónico.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque cada uno de los antígenos o fragmentos de los mismos se codifica por un ARNm separado.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque 5T4, Survivina, NY-ESO-1, MAGE-C1, MAGE-C2 y MUC1 o fragmentos de los mismos se codifican por un

ARNm.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque los antígenos o fragmentos de los mismos se codifican por al menos un ARNm bicistrónico y/o multicistrónico.

5. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el al menos un ARNm, de manera preferente al menos dos ARNms, de manera más preferente al menos tres ARNms, de manera aún más preferente al menos cuatro ARNms, de manera aún más preferente al menos cinco ARNms, o de manera aún más preferente al menos seis ARNms, comprenden cada uno al menos una secuencia de codificación seleccionada de las secuencias de ADN que son idénticas o al menos 80% idénticas a la secuencia de ARN de SEQ ID NOs: 2, 5, 8, 11, 14 o 17.

6. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el al menos un ARNm comprende una secuencia de codificación, que contiene o que consiste de una secuencia de ARN que es idéntica o al menos 80% idéntica a las secuencias de ARN de SEQ ID NOs: 2, 5, 8, 11, 14 o 17.

7. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el al menos un ARNm es un ARNm modificado, en particular un ARNm

estabilizado.

8. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el contenido G/C de la región de codificación del al menos un ARNm se incrementa comparado con el contenido G/C de la región de codificación del ARNm de tipo natural, la secuencia de aminoácidos codificada del al menos un ARNm no se modifica de manera preferente comparada con la secuencia de aminoácidos codificada del ARNm de tipo natural.

9. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el al menos un ARNm comprende una secuencia de codificación, que contiene o consiste de una secuencia de ARN que es idéntica o al menos 80% idéntica a las secuencias de ARN de SEQ ID NOs: 3, 6, 9, 12, 15, 18 o 25.

10. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el al menos un ARNm contiene una estructura de tapa 5' y/o la 3’ UTR contiene una cola poli(A), de manera preferente de 10 a 200, 10 a 100, 40 a 80 o 50 a 70 de nucleótidos de adenosina, y/o la 3’ UTR contiene una cola poli(C), de manera preferente de 10 a 200, 10 a 100, 20 a 70, 20 a 60 o 10 a 40 nucleótidos de citosina.

11. La composición de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el al menos un ARNm comprende una 3’ UTR, que comprende (en la dirección 5’ a 3’) los siguientes elementos:

a) una cola poli(A), que consiste de manera preferente de 10 a 200, 10 a 100, 40 a 80 o 50 a 70 de nucleótidos de adenosina,

b) una cola poli(C), que consiste de manera preferente de 10 a 200, 10 a 100, 20 a 70, 20 a 60 o 10 a 40 de nucleótidos de citosina, y

c) un tallo-bucle de histona.

12. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque comprende seis ARNms, donde cada ARNm codifica un antígeno diferente seleccionado del grupo que consiste de 5T4 (Glicoproteína Trofoblástica, TPBG), Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5), NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York, CTAG1B), MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1), MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2), y MUC1 (Mucina 1) y en donde de manera preferente cada ARNm comprende una secuencia de ARN que es idéntica o al menos 80% idéntica a una secuencia de ARN diferente seleccionada de las secuencias de ARN de acuerdo con SEQ ID NOs: 1, 4, 7, 10, 13 y 16.

13. La composición de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el tallo-bucle de histona se forma por el emparejamiento de bases intramolecular de dos secuencias vecinas, que son complementarias completa o parcialmente inversas.

14. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque un elemento de tallo-bucle emparejado comprende al menos una base no coincidente.

15. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque un bucle en un tallo-bucle de histona tiene una longitud de 3 a 15 bases, de manera preferente de 3 a 10, 3 a 8, 3 a 7, 3 a 6, 4 a 5 o 4 bases.

16. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque una secuencia que forma una región de tallo en un tallo-bucle de histona tiene una longitud de a 10 bases, de manera preferente 5 a 8 bases.

17. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada porque la 3’ UTR del al menos un ARNm contiene al menos un tallo-bucle de histona que se selecciona de las siguientes fórmulas (I) o (II):

fórmula (I) (secuencia de tallo-bucle sin elementos limitantes de tallo):

$\underbrace{[N_{0-2}GN_{3-5}]}_{\text{tallo1}}\ \underbrace{[N_{0-4}(U/T)N_{0-4}]}_{\text{bucle}}\ \underbrace{[N_{3-5}CN_{0-2}]}_{\text{tallo2}}$

fórmula (II) (secuencia de tallo-bucle con elementos limitantes de tallo):

$\underbrace{N_{1-6}}_{\text{elemento limitante tallo1}}\ \underbrace{[N_{0-2}GN_{3-5}]}_{\text{tallo1}}\ \underbrace{[N_{0-4}(U/T)N_{0-4}]}_{\text{bucle}}\ \underbrace{[N_{3-5}CN_{0-2}]}_{\text{tallo2}}\ \underbrace{N_{1-6}}_{\text{elemento limitante tallo2}}$

en donde:

los elementos limitantes tallo1 o tallo2 N_{1-6}	es una secuencia consecutiva de 1 a 6, de manera preferente de 2 a 6, de manera más preferente de 2 a 5, de manera aún más preferente de 3 a 5, de manera mucho más preferente de 4 a 5 o 5 N, en donde cada N es independientemente de otro seleccionado de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C, o un análogo de nucleótido del mismo;

tallo1 [$N_{0-2}GN_{3-5}$]	es de complementaria inversa o complementaria pericialmente inversa con el elemento tallo2, y es una secuencia consecutiva entre de 5 a 7 nucleótidos; en donde N_{0-2} Es una secuencia consecutiva de 0 a 2, de manera preferente de 0 a 1, de manera más preferente de 1 N, en donde cada N es independientemente de otro seleccionado de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo; en donde N_{3-5} es una secuencia consecutiva de 3 a 5, de manera preferente de 4 a 5, de manera más preferente de 4 N, en donde cada N es independientemente de otro seleccionado de un nucleótido

	seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo, y En donde G es guanosina o un análogo del mismo, y se puede reemplazar opcionalmente por una citidina o un análogo de la misma, con la condición de que su citidina de nucleótido complementaria en el tallo2 se reemplaza por guanosina;
Secuencia de bucle $[N_{0-4}(U/T)N_{0-4}]$	se sitúa entre los elementos tallo1 y tallo2, y es una secuencia consecutiva de 3 a 5 nucleótidos, de manera más preferente de 4 nucleótidos; en donde cada N_{0-4} es independiente de otra secuencia consecutiva de 0 a 4, de manera preferente de 1 a 3, de manera más preferente de 1 a 2 N, en donde cada N es independientemente de otro

seleccionado de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo; y en donde U/T representa uridina, u opcionalmente timidina;

tallo2 [$N_{3-5}CN_{0-2}$] es complementario inverso o complementario parcialmente inverso con el elemento tallo1, y es una secuencia consecutiva de 5 a 7 nucleótidos;

en donde N_{3-5} es una secuencia consecutiva de 3 a 5, de manera preferente de 4 a 5, de manera más preferente de 4 N, en donde cada N es independientemente de otro seleccionado de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G y C o un análogo de nucleótido del mismo;

en donde N_{0-2} es una secuencia

consecutiva de 0 a 2, de manera preferente de 0 a 1, de manera más preferente de 1 N, en donde cada N es independientemente de otro seleccionado de un nucleótido seleccionado de A, U, T, G o C o un análogo de nucleótido del mismo; y

en donde C es citidina o un análogo de la misma, y se puede reemplazar opcionalmente por una guanosina o un análogo de la misma con la condición de que su guanosina de nucleótido complementaria en tallo1 se reemplace por citidina;

en donde

tallo1 y tallo2 son capaces del emparejamiento base entre sí, formando una secuencia complementaria inversa, en donde el emparejamiento base se presenta entre tallo1 y tallo2.

18. La composición de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque el al menos un tallo-bucle de histona se selecciona de al menos una de las siguientes fórmulas (Ia) o (IIa):

fórmula (Ia) (secuencia de tallo-bucle sin elementos limitantes de tallo):

$$\underbrace{[N_{0-1}GN_{3-5}]}_{\text{tallo1}}\ \underbrace{[N_{1-3}(U/T)N_{0-2}]}_{\text{bucle}}\ \underbrace{[N_{3-5}CN_{0-1}]}_{\text{tallo2}}$$

fórmula (IIa) (secuencia de tallo-bucle con elementos limitantes de tallo):

$$\underbrace{N_{2-5}}_{\substack{\text{elemento limitante}\\ \text{tallo1}}}\ \underbrace{[N_{0-1}GN_{3-5}]}_{\text{tallo1}}\ \underbrace{[N_{1-3}(U/T)N_{0-2}]}_{\text{bucle}}\ \underbrace{[N_{3-5}CN_{0-1}]}_{\text{tallo2}}\ \underbrace{N_{2-5}}_{\substack{\text{elemento limitante}\\ \text{tallo2}}}$$

19. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque comprende cualquiera de las secuencias de nucleótidos de tallo-bucle de histona de acuerdo con SEQ ID NOs: 26 a 67, de manera preferente una secuencia de nucleótidos de acuerdo con SEQ ID NO. 71 y de manera mucho más preferente una secuencia ARN de acuerdo con SEQ ID NO. 72.

20. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada porque el al menos un ARNm comprende al menos un ARNm idéntico o al menos 80%

idéntica a una secuencia de ARN de acuerdo con cualquiera de las secuencias de ARN de acuerdo con SEQ ID NOs: 19 a 24.

21. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque comprende seis ARNms, en donde cada ARNm codifica un antígeno diferente seleccionado del grupo que consiste de 5T4 (Glicoproteína Trofoblástica , TPBG), Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5), NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York, CTAG1B), MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1), MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2), y MUC1 (Mucina 1) y cada ARNm es idéntico o al menos 80% idéntica a una secuencia de ARN diferente seleccionada de las secuencias de ARN de acuerdo con SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23 o 24.

22. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque comprende seis ARNms, en donde un ARNm codifica 5T4 y es idéntico o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 19, un ARNm codifica Survivina y es idéntico o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 20, un ARNm codifica NY-ESO-1 y es idéntico o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 21, un ARNm codifica MAGE-C1 y es idéntico o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 22, un ARNm codifica MAGE-C2 y es idéntico o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 23 y un ARNm codifica MUC1 y es idéntico o al menos 80% idéntica a SEQ ID

NO:24.

23. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizada porque el al menos un ARNm se forma en complejo con uno o más policationes, de manera preferente con protamina u oligofectamina, de manera mucho más preferente con protamina.

24. La composición de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque la relación N/P del al menos un ARNm al uno o más policationes está en el intervalo de aproximadamente 0.1 a 10, incluyendo de aproximadamente 0.3 a 4, de aproximadamente 0.5 a 2, de aproximadamente 0.7 a 2 y de aproximadamente 0.7 a 1.5.

25. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizada porque comprende al menos un ARNm, que se forma en complejo con uno o más policationes y al menos un ARN libre.

26. La composición de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque el ARN formado en complejo es idéntico al ARN libre.

27. La composición de conformidad con la reivindicación 25 o 26, caracterizada porque la relación molar del ARN formado en complejo al ARN libre se selecciona de la relación molar de aproximadamente 0.001:1 a aproximadamente 1:0.001, incluyendo una relación de aproximadamente 1:1.

28. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizada porque la composición comprende adicionalmente al menos un adyuvante.

29. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizada porque el al menos un adyuvante se selecciona del grupo que consiste de:

compuestos catiónicos o policatiónicos, que comprenden péptidos o proteínas catiónicas o policatiónicas, incluyendo protamina, nucleolina, espermina o espermidina, u otros péptidos o proteínas catiónicas, tal como poli-L-lisina (PLL), poli-arginina, polipéptidos básicos, péptidos de penetración de células (CPPs), incluyendo péptidos de ligación al VIH, Tat, HIV-1 Tat (HIV), péptidos derivados de Tat, Penetratina, derivados o análogos de VP22, HSV VP22 (Herpes simple), MAP, KALA o dominios de transducción de proteína (PTDs, PpT620, péptidos ricos en prolina, péptidos ricos en lisina, péptido(s) MPG, Pep-1, L-oligómeros, péptido(s) de Calcitonina, péptidos derivados de Antennapedia (particularmente de Drosophila antennapedia), pAntp, pIsl, FGF, Lactoferina, Transportan, Buforina-2, Bac715-24, SynB, SynB(1), pVEC, péptidos derivados de hCT, SAP, protamina, espermina, espermidina, o histonas. Los compuestos catiónicos o policatiónicos preferidos adicionales pueden incluir polisacáridos catiónicos, por ejemplo quitosan, polibreno,

polímeros catiónicos, por ejemplo polietilenimina (PEI), lípidos catiónicos, por ejemplo DOTMA: cloruro de 1-(2,3-sioleiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio, DMRIE, di-C14-amidina, DOTIM, SAINT, DC-Chol, BGTC, CTAP, DOPC, DODAP, DOPE: Dioleilo-fosfatidiletanol-amina, DOSPA, DODAB, DOIC, DMEPC, DOGS: Dioctadecilamidoglicilespermina, DIMRI: bromuro de dimiristo-oxipropil-dimetil-hidroxieti-amonio, DOTAP: dioleoiloxi-3-(trimetilamonio)propano, DC-6-14: cloruro de O,O-ditetradecanoil-N-(trimetilamonioacetil)dietanolamina, CLIP1: cloruro de rac-(2,3-dioctadeciloxipropil)(2-hidroxietil)-dimetilamonio, CLIP6: rac-2(2,3-dihexadeciloxipropil-oximetiloxi)etil-trimetilamonio, CLIP9: rac-2(2,3-dihexadeciloxipropil-oxisucciniloxi)etil-trimetilamonio, oligofectamina, o polímeros catiónicos o policatiónicos, por ejemplo poliaminoácidos modificados, tales como polímeros de aminoácido o poliamidas inversas, etc., polietilenos modificados, tal como PVP bromuro de (poli(N-etil-4-vinilpiridinio)), etc., acrilatos modificados, tales como pDMAEMA (poliy(dimetilaminoetil metilacrilato)), etc., amidoaminas modificadas tal como pAMAM (poli(amidoamina)), etc., polibetaaminoéster modificado (PBAE), tal como diamina y polímeros de diacrilato de 1,4-butanodiol-diacrilato-co-5-amino-1-pentanol, etc., dendrímeros, tal como dendrímeros de polipropilamina o

dendrímeros basados en pAMAM, etc., poliimina(s), tal como PEI: poli(etilenimina), poli(propilenimina), etc., polialilamina, polímeros basados en la cadena principal de azúcar, tal como polímeros basados en ciclodextrina, polímeros basados en dextrano, quitosan, etc., los polímeros basados en la cadena principal de silano, tal como copolímeros PMOXA-PDMS, etc., polímeros de bloque que consisten de una combinación de uno o más bloques catiónicos (por ejemplo seleccionados de un polímero catiónico como es mencionado en lo anterior) y de uno o más bloques hidrofílicos o hidrofóbicos (por ejemplo polietilenglicol); o

proteínas catiónicas o policatiónicas preferidas o péptidos seleccionados de las siguientes proteínas o péptidos que tienen la siguiente fórmula total (I): (Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x, en donde l + m + n +o + x = 8-15, y l, m, n u o independientemente entre sí puede ser cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15, con la condición de que el contenido total de Arg, Lys, His y Orn represente al menos 50% de todos los aminoácidos del oligopéptido; y Xaa puede ser cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos nativos (= de origen natural) o no nativos excepto de Arg, Lys, His o Orn; y x puede ser cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4, con la condición, de que el contenido total de Xaa no

exceda 50% de todos los aminoácidos del oligopéptido; o

ácidos nucleicos que tienen la fórmula (II): GlXmGn, en donde: G es guanosina, uracilo o un análogo de guanosina o uracilo; X es guanosina, uracilo, adenosina, timidina, citosina o un análogo de los nucleótidos mencionados en lo anterior; l es un número entero de 1 a 40, en donde cuando l = 1 G es guanosina o un análogo del mismo, cuando l > 1 al menos 50% de los nucleótidos son guanosina o un análogo del mismo; m es un número entero y es al menos 3; en donde cuando m = 3 X es uracilo o un análogo del mismo, cuando m > 3 al menos 3 uracilos sucesivos o análogos de uracilo se presentan; n es un número entero de 1 a 40, en donde cuando n = 1 G es guanosina o un análogo del mismo, cuando n > 1 al menos 50% de los nucleótidos son guanosina o un análogo del mismo; o

ácidos nucleicos que tienen la fórmula (III): ClXmCn, en donde: C es citosina, uracilo o un análogo de citosina o uracilo; X es guanosina, uracilo, adenosina, timidina, citosina o un análogo de los nucleótidos mencionados en lo anterior; l es un número entero de 1 a 40, en donde cuando l = 1 C es citosina o un análogo del mismo, cuando l > 1 al menos 50% de los nucleótidos are citosina o un análogo del mismo; m es un número entero y es al menos 3; en donde cuando m = 3 X es uracilo o un análogo del mismo, cuando m > 3 al

menos 3 uracilos sucesivos o análogos de uracilo se presentan; n es un número entero de 1 a 40, en donde cuando n = 1 C es citosina o un análogo del mismo, cuando n > 1 al menos 50% de los nucleótidos son citosina o un análogo del mismo.

30. Una vacuna, caracterizada porque comprende una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.

31. La vacuna de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada porque la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 induce una respuesta inmunitaria adaptiva.

32. La vacuna de conformidad con la reivindicación 30 o 31, caracterizada porque la vacuna comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

33. La vacuna de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, caracterizada porque el al menos un ARNm de la composición se administra al sujeto individualmente.

34. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, caracterizada porque es para el uso como una vacuna para el tratamiento de cáncer de pulmón, de manera preferente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

35. Uso de una combinación de seis ARNm para el tratamiento de cáncer de pulmón, en donde cada ARNm codifica un antígeno seleccionado del grupo que consiste de 5T4(Glicoproteína Trofoblástica , TPBG), Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5), NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York, CTAG1B), MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1), MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2), y MUC1 (Mucina 1).

36. El uso de conformidad con la reivindicación 35, en donde

un ARNm comprende una secuencia de codificación, que codifica 5T4 y contiene o consiste de una secuencia de ARN que es idéntica o al menos 80% idéntica a las secuencias de ARN de SEQ ID NOs: 2 o 3;

un ARNm comprende una secuencia de codificación, que codifica Survivina y contiene o consiste de una secuencia de ARN que es idéntica o al menos 80% idéntica a las secuencias de ARN de SEQ ID NOs: 5 o 6;

un ARNm comprende una secuencia de codificación que codifica NY-ESO-1 y contiene o consiste de una secuencia de ARN que es idéntica o al menos 80% idéntica a las secuencias de ARN de SEQ ID NOs: 8 o 9;

un ARNm que comprende una secuencia de codificación, que codifica MAGE-C1 y contiene o consiste de una secuencia de

ARN que es idéntica o al menos 80% idéntica a las secuencias ARN de SEQ ID NOs: 11, 12 o 25;

un ARNm que comprende una secuencia de codificación, que codifica MAGE-C2 y contiene o consiste de una secuencia de ARN que es idéntica o al menos 80% idéntica a las secuencias de ARN de SEQ ID NOs: 14 o 15;

un ARNm que comprende una secuencia de codificación, que codifica MUC1 y contiene o consiste de una secuencia de ARN que es idéntica o al menos 80% idéntica a las secuencias de ARN de SEQ ID NOs: 17 o 18;

37. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 o 36, en donde al menos un ARNm comprende un tallo-bucle de histona en la región 3’ UTR.

38. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, en donde cada ARNm comprende una secuencia de ARN que es idéntica o al menos 80% idéntica a una diferente de las secuencias de ARN de acuerdo con SEQ ID NOs: 19 a 24.

39. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 38, que comprende seis ARNms, en donde un ARNm codifica 5T4 y es idéntico o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 19, un ARNm codifica Survivina y es idéntico o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 20, un ARNm codifica NY-ESO-1 y es idéntico o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 21, un

ARNm codifica MAGE-C1 y es idéntico o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 22, un ARNm codifica MAGE-C2 y es idéntico o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 23 y un ARNm codifica MUC1 y es idéntico o al menos 80% idéntica a SEQ ID NO:24.

40. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39, en donde cada uno de los seis ARNms se administra separadamente.

41. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 40, en donde los ARNms se administran por inyección intradérmica.

42. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 41, en donde el tratamiento comprende la administración de un ingrediente farmacéutico activo adicional.

43. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 42, en donde el ingrediente farmacéutico activo adicional es un agente quimioterapéutico o un inhibidor de cinasa.

44. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 43, en donde el tratamiento comprende además terapia de radiación.

45. Un kit, de manera preferente kit de partes, caracterizado porque comprende la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, y/o una vacuna

de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, y opcionalmente un vehículo líquido para solubilización y opcionalmente instrucciones técnicas con información en administración y dosificación de la composición activa y/o la vacuna.

46. El kit de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado porque el kit es un kit de partes y cada parte del kit contiene al menos un ARNm que codifica de manera preferente un antígeno diferente seleccionado de los antígenos definidos en la reivindicación 1, todas las partes del kit de partes que forman la composición o la vacuna de las reivindicaciones anteriores.

47. El kit de conformidad con la reivindicación 45 o 46, caracterizado porque el kit contiene al menos dos partes que contienen seis ARNms.

48. El kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 45 a 47, caracterizado porque los seis ARNms se proporcionan en forma liofilizada en partes separadas.

49. El kit de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque el kit contiene como una parte solución de Ringer-Lactato.

50. El kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 45 a 49, caracterizado porque el kit contiene seis partes, cada parte contiene uno de los seis ARNms.

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

E-MAIL: info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTA, A.A. 92397 COLOMBIA

CO

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

1.KALLEN, Karl-Josef
2.FOTIN-MLECZEK, Mariola
3.GNAD-VOGT, Ulrike

en su carácter de inventor /diseñador con domicilio en:
1. Marienhofer Weg 24 50226 Königsdorf, Alemania
2. Chemnitzer Weg 10 71065 Sindelfingen, Alemania
3. Unterer Schachmühlenweg 34 64367 Mühltal, Alemania

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad, diseño industrial **No. PCT/EP2014/002299**

a **CUREVAC AG**

con domicilio en **Paul-Ehrlich-Str. 15 72076 Tübingen, Alemania**

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en
A los Días de De

1.KALLEN, Karl-Josef

El Cedente

2.FOTIN-MLECZEK, Mariola

El Cedente

3.GNAD-VOGT, Ulrike

El Cedente

El Cesionario

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

1.KALLEN, Karl-Josef
2.FOTIN-MLECZEK, Mariola
3.GNAD-VOGT, Ulrike

Inventor /designor of domiciled at

1. Marienhofer Weg 24 50226 Königsdorf, DE
2. Chemnitzer Weg 10 71065 Sindelfingen, DE
3. Unterer Schachmühlenweg 34 64367 Mühltal, DE

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model **No. PCT/EP2014/002299**

to **CUREVAC AG**

with domicile in **Paul-Ehrlich-Str. 15 72076 Tübingen, DE**

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at
on this 9th day of January of 2016

1.KALLEN, Karl-Josef

The Assignor

2.FOTIN-MLECZEK, Mariola

The Assignor

3.GNAD-VOGT, Ulrike

The Assignor

Dr. Ingmar Hoerr, CEO

The Assignee

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

E-MAIL: info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTA. A.A. 92397 COLOMBIA

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

1.KALLEN, Karl-Josef
2.FOTIN-MLECZEK, Mariola
3.GNAD-VOGT, Ulrike

en su carácter de inventor /diseñador con domicilio en:
1. Marienhofer Weg 24 50226 Königsdorf, Alemania
2. Chemnitzer Weg 10 71065 Sindelfingen, Alemania
3. Unterer Schachmühlenweg 34 64367 Mühltal, Alemania

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad, diseño industrial **No. PCT/EP2014/002299**

a **CUREVAC AG**

con domicilio en **Paul-Ehrlich-Str. 15 72076 Tübingen, Alemania**

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en
A los Días de De

1.KALLEN, Karl-Josef

El Cedente

2.FOTIN-MLECZEK, Mariola

El Cedente

3.GNAD-VOGT, Ulrike

El Cedente

El Cesionario

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

1.KALLEN, Karl-Josef
2.FOTIN-MLECZEK, Mariola
3.GNAD-VOGT, Ulrike

Inventor /designor of domiciled at

1. Marienhofer Weg 24 50226 Königsdorf, DE
2. Chemnitzer Weg 10 71065 Sindelfingen, DE
3. Unterer Schachmühlenweg 34 64367 Mühltal, DE

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model **No. PCT/EP2014/002299**

to **CUREVAC AG**

with domicile in **Paul-Ehrlich-Str. 15 72076 Tübingen, DE**

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at
on this 7. day of Jan. of 2016

1.KALLEN, Karl-Josef

The Assignor

2.FOTIN-MLECZEK, Mariola

The Assignor

3.GNAD-VOGT, Ulrike

The Assignor

Dr. Ingmar Hoerr, CEO

The Assignee

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

E-MAIL: info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTA, A.A. 92397 COLOMBIA

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

1.KALLEN, Karl-Josef
2.FOTIN-MLECZEK, Mariola
3.GNAD-VOGT, Ulrike

en su carácter de inventor /diseñador con domicilio en:
1. Marienhofer Weg 24 50226 Königsdorf, Alemania
2. Chemnitzer Weg 10 71065 Sindelfingen, Alemania
3. Unterer Schachmühlenweg 34 64367 Mühltal, Alemania

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención , modelo de utilidad, diseño industrial **No. PCT/EP2014/002299**

a **CUREVAC AG**

con domicilio en **Paul-Ehrlich-Str. 15 72076 Tübingen, Alemania**

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en
A los Días de De

1.KALLEN, Karl-Josef

El Cedente

2.FOTIN-MLECZEK, Mariola

El Cedente

3.GNAD-VOGT, Ulrike

El Cedente

El Cesionario

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

1.KALLEN, Karl-Josef
2.FOTIN-MLECZEK, Mariola
3.GNAD-VOGT, Ulrike

Inventor /designor of domiciled at

1. Marienhofer Weg 24 50226 Königsdorf, DE
2. Chemnitzer Weg 10 71065 Sindelfingen, DE
3. Unterer Schachmühlenweg 34 64367 Mühltal, DE

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model **No. PCT/EP2014/002299**

to **CUREVAC AG**

with domicile in **Paul-Ehrlich-Str. 15 72076 Tübingen, DE**

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at
on this 18 day of January of 2016

1.KALLEN, Karl-Josef

The Assignor

2.FOTIN-MLECZEK, Mariola

The Assignor

3.GNAD-VOGT, Ulrike

The Assignor

Dr. Ingmar Hoerr, CEO

The Assignee

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

E-MAIL: info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTA, A.A. 92397 COLOMBIA

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

1.KALLEN, Karl-Josef
2.FOTIN-MLECZEK, Mariola
3.GNAD-VOGT, Ulrike

en su carácter de inventor /diseñador con domicilio en:
1. Marienhofer Weg 24 50226 Königsdorf, Alemania
2. Chemnitzer Weg 10 71065 Sindelfingen, Alemania
3. Unterer Schachmühlenweg 34 64367 Mühltal, Alemania

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad, diseño industrial **No. PCT/EP2014/002299**

a **CUREVAC AG**

con domicilio en **Paul-Ehrlich-Str. 15 72076 Tübingen, Alemania**

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en
A los Días de De

1.KALLEN, Karl-Josef

El Cedente

2.FOTIN-MLECZEK, Mariola

El Cedente

3.GNAD-VOGT, Ulrike

El Cedente

El Cesionario

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

1.KALLEN, Karl-Josef
2.FOTIN-MLECZEK, Mariola
3.GNAD-VOGT, Ulrike

Inventor /designor of domiciled at

1. Marienhofer Weg 24 50226 Königsdorf, DE
2. Chemnitzer Weg 10 71065 Sindelfingen, DE
3. Unterer Schachmühlenweg 34 64367 Mühltal, DE

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model **No. PCT/EP2014/002299**

to **CUREVAC AG**

with domicile in **Paul-Ehrlich-Str. 15 72076 Tübingen, DE**

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at
on this day of of

1.KALLEN, Karl-Josef

The Assignor

2.FOTIN-MLECZEK, Mariola

The Assignor

3.GNAD-VOGT, Ulrike

The Assignor

Dr. Ingmar Hoerr, CEO

The Assignee 05.02.2016

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

GRAF VON STOSCH, Andreas
Graf Von Stosch
Patentanwaltsgesellschaft mbH
Prinzregentenstrasse 22
80538 München
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
28 September 2015 (28.09.2015)

Applicant's or agent's file reference
CU01P148WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2014/002299

International filing date *(day/month/year)*
21 August 2014 (21.08.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
CUREVAC GMBH Paul-Ehrlich-Str. 15 72076 Tübingen Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
CUREVAC AG Paul-Ehrlich-Str. 15 72076 Tübingen Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Wimmer Peter
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
26 February 2015 (26.02.2015)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2015/024666 A1

(51) **International Patent Classification**:
A61K 39/00 (2006.01)

(21) **International Application Number**:
PCT/EP2014/002299

(22) **International Filing Date**:
21 August 2014 (21.08.2014)

(25) **Filing Language**: English

(26) **Publication Language**: English

(30) **Priority Data**:
PCT/EP2013/002514
21 August 2013 (21.08.2013) EP

(71) **Applicant**: **CUREVAC GMBH** [DE/DE]; Paul-Ehrlich-Str. 15, 72076 Tübingen (DE).

(72) **Inventors**: **KALLEN, Karl-Josef**; Marienhofer Weg 24, 50226 Königsdorf (DE). **FOTIN-MLECZEK, Mariola**; Chemnitzer Weg 10, 71065 Sindelfingen (DE). **GNAD-VOGT, Ulrike**; Unterer Schachmühlenweg 34, 64367 Mühltal (DE).

(74) **Agents**: **GRAF VON STOSCH, Andreas** et al.; Graf Von Stosch, Patentanwaltsgesellschaft mbH, Prinzregentenstrasse 22, 80538 München (DE).

(81) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

WO 2015/024666 A1

(54) **Title**: COMPOSITION AND VACCINE FOR TREATING LUNG CANCER

(57) **Abstract**: The present invention relates to a composition comprising at least one mRNA encoding a combination of antigens capable of eliciting an (adaptive) immune response in a mammal, wherein the antigens are selected from the group consisting of 5T4 (Trophoblast glycoprotein, TPBG), Survivin (Baculoviral IAP repeat-containing protein 5; BIRC5), NY- ESO-1 (New York esophageal squamous cell carcinoma 1, CTAG1 B), MAGE-C1 (Melanoma antigen family C1), MAGE-C2 (Melanoma antigen family C2), and MUC1 (Mucin 1). The invention furthermore relates to a vaccine comprising at least one mRNA encoding such a combination of antigens, and to the use of said composition (for the preparation of a vaccine) and/or of the vaccine for eliciting an (adaptive) immune response for the treatment of lung cancer, preferably of non-small cell lung cancer (NSCLC), and diseases or disorders related thereto. Finally, the invention relates to kits, particularly to kits of parts, containing the composition and/or the vaccine.

Clarke, Modet & C°

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 ·Fax: (57 1) 6350824·Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

CUREVAC AG

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **Paul-Ehrlich-Str. 15 72076 Tübingen, Alemania**

por el presente instrumento confiero poder especial a favor de **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

CUREVAC AG

an organization existing under the laws of

and in present execution of its business activity, domiciled at **Paul-Ehrlich-Str. 15 72076 Tübingen, DE**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at Tübingen

on this 05 day of February of 2016

Dr. Ingmar Hoerr, CEO

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> CureVac GmbH

<120> COMPOSICIÓN Y VACUNA PARA TRATAR CÁNCER DE PULMÓN

<130> CU01P148WO1

<160> 83

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 1467
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> 5T4 (GC)-muag-A64-C30

<400> 1
gggagaaagc uuaccaugcc cggcgggugc agccggggcc cggccgccgg ggacggccgc 60

cugcggcucg cgcgccuggc ccuggugcuc cugggguggg ucuccagcuc cagccccacc 120

uccagcgccu ccagcuucuc cagcuccgcc cccuuccugg ccagcgcggu guccgcccag 180

cccccgcucc ccgaccagug ccccgcccug ugcgagugca gcgaggccgc gcggaccgug 240

aagugcguca accgcaaccu gacggaggug cccaccgacc ucccggccua cgugcggaac 300

cuguuccuga ccggcaacca gcucgccguc cugcccgccg gcgccuucgc gcgccggccg 360

ccccuggccg agcucgccgc ccugaaccug uccgggagcc gccucgacga ggugcgggcc 420

ggcgcguucg agcaccugcc gucccugcgc cagcucgacc ugagccacaa cccccuggcc 480

gaccucuccc ccuucgccuu cagcgggagc aacgccuccg ugagcgcccc cuccccgcug 540

gucgagcuga uccucaacca caucgugccc cccgaggacg agcggcagaa ccgcagcuuc 600

gagggcaugg uggucgcggc ccugcuggcc gggcgggccc uccagggccu gcgccggcug 660

gagcucgccu ccaaccacuu ccuguaccug ccccgcgacg ugcucgcgca gcugccgagc 720

cugcggcacc ucgaccuguc caacaacagc cugguguccc ucaccuacgu cagcuuccgc 780

aaccugacgc accuggaguc ccuccaccug gaggacaacg cccugaaggu gcugcacaac 840

ggcacccucg ccgagcugca ggggcugccc cacauccggg uguuccucga caacaacccc 900

ugggucugcg acugccacau ggccgacaug gugaccuggc ugaaggagac cgaggugguc 960

cagggcaagg accgccugac gugcgcguac cccgagaaga ugcggaaccg ggugcuccug 1020

gagcugaaca gcgccgaccu cgacugcgac ccgauccugc cccccucccu gcagaccagc 1080

uacguguucc ucgggaucgu ccuggcccug aucggcgcca ucuuccuccu ggugcuguac 1140

cucaaccgca agggcaucaa gaaguggaug cacaacaucc gggacgccug ccgcgaccac 1200

auggaggggu accacuaccg guacgagauc aacgcggacc cccgccugac caaccugucc 1260

agcaacuccg acgucugacc acuaguuaua agacugacua gcccgauggg ccucccaacg 1320

ggcccuccuc cccuccuugc accgagauua auaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaauauu cccccccccc cccccccccc 1440

cccccccccc ucuagacaau uggaauu 1467

<210> 2
<211> 1263
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> 5T4 CDS tipo natural

<400> 2
augccuggggg ggugcucccg gggccccgcc gccggggacg ggcgucugcg gcuggcgcga 60

cuagcgcugg uacuccuggg cuggguucuc ucgucuucuc ccaccuccuc ggcauccucc 120

uucuccuccu cggcgccguu ccuggcuucc gccguguccg cccagccccc gcugccggac 180

cagugccccg cgcugugcga gugcuccgag gcagcgcgca cagucaagug cguuaaccgc 240

aaucugaccg aggugcccac ggaccugccc gccuacgugc gcaaccucuu ccuuaccggc 300

aaccagcugg ccgugcuccc ugccggcgcc uucgcccgcc ggccgccgcu ggcggagcug 360

gccgcgcuca accucagcgg cagccgccug gacgaggugc gcgcgggcgc cuucgagcau 420

cugcccagcc ugcgccagcu cgaccucagc cacaacccac uggccgaccu cagucccuuc 480

gcuuucucgg gcagcaaugc cagcgucucg gcccccaguc cccuugugga acugauccug 540

aaccacaucg ugcccccuga agaugagcgg cagaaccgga gcuucgaggg caugguggug 600

gcggcccugc uggcgggccg ugcacugcag gggcuccgcc gcuuggagcu ggccagcaac 660

cacuuccuuu accugccgcg ggaugugcug gcccaacugc ccagccucag gcaccuggac 720

uuaaguaaua auucgcuggu gagccugacc uacguguccu uccgcaaccu gacacaucua 780

gaaagccucc accuggagga caaugcccuc aagguccuuc acaauggcac ccuggcugag 840

uugcaagguc uaccccacau uaggguuuuc cuggacaaca aucccuggguu cugcgacugc 900

cacauggcag acauggugac cuggcucaag gaaacagagg uagugcaggg caaagaccgg 960

cucaccugug cauauccgga aaaaaugagg aaucgggucc ucuuggaacu caacagugcu 1020

gaccuggacu gugacccgau ucuuccccca ucccugcaaa ccucuuaugu cuuccugggu 1080

auuguuuuag cccugauagg cgcuauuuuc cuccugguuu uguauuugaa ccgcaagggg 1140

auaaaaaagu ggaugcauaa caucagagau gccugcaggg aucacaugga aggguaucau 1200

uacagauaug aaaucaaugc ggaccccaga uuaacgaacc ucaguucuaa cucggauguc 1260

uga 1263

<210> 3
<211> 1263
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> 5T4 CDS optimizado con GC

<400> 3
augcccggcg ggugcagccg gggcccggcc gccggggacg gccgccugcg gcucgcgcgc 60

cuggcccugg ugcuccuggg gugggucucc agcuccagcc ccaccuccag cgccuccagc 120

uucuccagcu ccgcccccuu ccuggccagc gcgguguccg cccagccccc gcuccccgac 180

cagugccccg cccugugcga gugcagcgag gccgcgcgga ccgugaagug cgucaaccgc 240

aaccugacgg aggugcccac cgaccucccg gccuacgugc ggaaccuguu ccugaccggc 300

aaccagcucg ccguccugcc cgccggcgcc uucgcgcgcc ggccgccccu ggccgagcuc 360

gccgcccuga accuguccgg gagccgccuc gacgaggugc gggccggcgc guucgagcac 420

cugccguccc ugcgccagcu cgaccugagc cacaaccccc uggccgaccu cucccccuuc 480

gccuucagcg ggagcaacgc cuccgugagc gcccccuccc cgcuggucga gcugauccuc 540

aaccacaucg ugccccccga ggacgagcgg cagaaccgca gcuucgaggg cauggugguc 600

gcggcccugc uggccgggcg ggcccuccag ggccugcgcc ggcuggagcu cgccuccaac 660

cacuuccugu accugccccg cgacgugcuc gcgcagcugc cgagccugcg gcaccucgac 720

cuguccaaca acagccuggu gucccucacc uacgucagcu uccgcaaccu gacgcaccug 780

gagucccucc accuggagga caacgcccug aaggugcugc acaacggcac ccucgccgag 840

cugcaggggc ugccccacau ccggguguuc cucgacaaca accccugggu cugcgacugc 900

cacauggccg acauggugac cuggcugaag gagaccgagg ugguccaggg caaggaccgc 960

cugacgugcg cguaccccga gaagaugcgg aaccgggugc uccuggagcu gaacagcgcc 1020

gaccucgacu gcgacccgau ccugcccccc ucccugcaga ccagcuacgu guuccucggg 1080

aucguccugg cccugaucgg cgccaucuuc cuccuggugc uguaccucaa ccgcaagggc 1140

aucaagaagu ggaugcacaa cauccgggac gccugccgcg accacaugga gggguaccac 1200

uaccgguacg agaucaacgc ggacccccgc cugaccaacc uguccagcaa cuccgacguc 1260

uga 1263

<210> 4
<211> 633
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Survivina (GC)-muag-A64-C30

<400> 4
gggagaaagc uuaccauggg cgcccccacc cugccgccgg ccuggcagcc guuccucaag 60

gaccaccgca ucucgaccuu caagaacugg ccguuccugg agggcugcgc gugcaccccg 120

gagcggaugg ccgaggccgg cuucauccac ugccccaccg agaacgagcc ggaccuggcc 180

cagugcuucu ucugcuucaa ggagcuggag ggcugggagc cggacgacga cccgaucgag 240

gagcacaaga agcacagcag cggcugcgcc uuccugagcg ugaagaagca guucgaggag 300

cugacgcucg gggaguuccu gaagcuggac cgggagcggg ccaagaacaa gaucgcgaag 360

gagaccaaca acaagaagaa ggaguucgag gagaccgcca agaaggugcg gcgggccauc 420

gagcagcugg ccgccaugga cugaccacua guuauaagac ugacuagccc gaugggccuc 480

ccaacgggcc cuccuccccu ccuugcaccg agauuaauaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aauauucccc cccccccccc 600

cccccccccc ccccccucua gacaauugga auu 633

<210> 5
<211> 429
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Survivina CDS tipo natural

<400> 5
augggugccc cgacguugcc cccugccugg cagcccuuuc ucaaggacca ccgcaucucu 60

acauucaaga acuggcccuu cuuggagggc ugcgccugca ccccggagcg gauggccgag 120

gcuggcuuca uccacugccc cacugagaac gagccagacu uggcccagug uuucuucugc 180

uucaaggagc uggaaggcug ggagccagau gacgacccca uagaggaaca uaaaaagcau 240

ucguccgguu gcgcuuuccu uucugucaag aagcaguuug aagaauuaac ccuuggugaa 300

uuuuugaaac uggacagaga aagagccaag aacaaaauug caaaggaaac caacaauaag 360

aagaaagaau uugaggaaac ugcgaagaaa gugcgccgug ccaucgagca gcuggcugcc 420

auggauuga 429

<210> 6
<211> 429
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Survivina CDS optimizado con GC

<400> 6
augggcgccc ccacccugcc gccggccugg cagccguucc ucaaggacca ccgcaucucg 60

accuucaaga acuggccguu ccuggagggc ugcgcgugca ccccggagcg gauggccgag 120

gccggcuuca uccacugccc caccgagaac gagccggacc uggcccagug cuucuucugc 180

uucaaggagc uggagggcug ggagccggac gacgacccga ucgaggagca caagaagcac 240

agcagcggcu gcgccuuccu gagcgugaag aagcaguucg aggagcugac gcucggggag 300

uuccugaagc uggaccggga gcgggccaag aacaagaucg cgaaggagac caacaacaag 360

aagaaggagu ucgaggagac cgccaagaag gugcggcggg ccaucgagca gcuggccgcc 420

auggacuga 429

<210> 7
<211> 747
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> NY-ESO-1 (GC)-MUAG-A64-C30

<400> 7
gggagaaagc uuaccaugca ggccgagggc cgcggcaccg gcggcucgac cggcgacgcc 60

gacgggcccg gcggcccggg caucccggac ggcccgggcg ggaacgcggg cggcccgggc 120

gaggccggcg ccaccggcgg gcggggcccg cggggcgccg gcgccgcccg ggcgagcggc 180

cccggcgggg gcgccccgcg gggcccgcac ggcggcgccg ccagcggccu gaacgggugc 240

ugccggugcg gcgcccgcgg cccggagagc cggcuccugg aguucuaccu ggccaugccg 300

uucgcgaccc cgauggaggc cgagcuggcc cggcggagcc uggcccagga cgccccgccg 360

cugcccgugc cgggcgugcu ccugaaggag uucacgguga gcggcaacau ccugaccauc 420

cggcugaccg ccgcggacca ccggcagcug cagcugucga ucagcagcug ccuccagcag 480

cugagccugc ugauguggau cacccagugc uuccugccgg uguuccuggc ccagccgccc 540

agcggccagc gccggugacc acuaguuaua agacugacua gcccgauggg ccucccaacg 600

ggcccuccuc cccuccuugc accgagauua auaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaauauu cccccccccc cccccccccc 720

cccccccccc ucuagacaau uggaauu 747

<210> 8
<211> 543
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> NY-ESO-1 CDS tipo natural

<400> 8
augcaggccg aaggccgggg cacagggggu ucgacgggcg augcugaugg cccaggaggc 60

ccuggcauuc cugauggccc agggggcaau gcuggcggcc caggagaggc gggugccacg 120

ggcggcagag gucccccgggg cgcaggggca gcaagggccu cggggccggg aggaggcgcc 180

ccgcgggguc cgcauggcgg cgcggcuuca gggcugaaug gaugcugcag augcggggcc 240

agggggccgg agagccgccu gcuugaguuc uaccucgcca ugccuuucgc gacacccaug 300

gaagcagagc uggcccgcag gagccuggcc caggaugccc caccgcuucc cgugccaggg 360

gugcuucuga aggaguucac uguguccggc aacauacuga cuauccgacu gacugcugca 420

gaccaccgcc aacugcagcu cuccaucagc uccugucucc agcagcuuuc ccuguugaug 480

uggaucacgc agugcuuucu gcccguguuu uuggcucagc cucccucagg gcagaggcgc 540

uaa 543

<210> 9
<211> 543
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> NY-ESO-1 CDS optimizado con GC

<400> 9
augcaggccg agggccgcgg caccggcggc ucgaccggcg acgccgacgg gcccggcggc 60

ccgggcaucc cggacggccc gggcgggaac gcgggcggcc cgggcgaggc cggcgccacc 120

ggcgggcggg gcccgcgggg cgccggcgcc gcccgggcga gcggccccgg cgggggcgcc 180

ccgcggggcc cgcacggcgg cgccgccagc ggccugaacg ggugcugccg gugcggcgcc 240

cgcggcccgg agagccggcu ccuggaguuc uaccuggcca ugccguucgc gaccccgaug 300

gaggccgagc uggcccggcg gagccuggcc caggacgccc cgccgcugcc cgugccgggc 360

gugcuccuga aggaguucac ggugagcggc aacauccuga ccauccggcu gaccgccgcg 420

gaccaccggc agcugcagcu gucgaucagc agcugccucc agcagcugag ccugcugaug 480

uggaucaccc agugcuuccu gccgguguuc cuggcccagc cgcccagcgg ccagcgccgg 540

uga 543

<210> 10
<211> 1800
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MAGE-C1 (aa 613-1142) (GC)-muag-A64-C30

<400> 10
gggagaaagc uuaccaugca gucccccgcug cagggcgagg aguuccagag cucccugcag 60

agccccgugu ccaucugcag cuccagcacc cccuccagcc ucccgcagag cuuccccgag 120

uccagccagu ccccccccga gggcccgguc cagagccccc ugcacucccc gcagagcccc 180

ccggagggga ugcacuccca gagcccccug cagucccccg agagcgcccc cgagggcgag 240

gacucccuca gcccgcugca gaucccccag uccccgcugg agggggagga cagccucucc 300

agccugcacu ucccccaguc cccgcccgag ugggaggaca gccugagccc ccuccacuuc 360

ccccaguucc cgccccaggg cgaggacuuc caguccagcc ugcagucccc cgugagcauc 420

ugcuccagcu ccacgagccu gucccucccc cagagcuucc cggagucccc ccagagcccg 480

cccgaggggc cggcgcaguc cccccugcag cgccccguga gcuccuucuu cagcuacacc 540

cuggccuccc uccugcagag cucccacgag agcccgcaga gcccgcccga gggccccgcc 600

caguccccgc ugcagagccc cgucuccagc uuccccucca gcaccuccag cucccucagc 660

caguccagcc ccguguccag cuucccgucc agcaccucca gcucccugag caagagcucc 720

cccgagagcc cccugcaguc ccccgugauc agcuucucca gcuccacgag ccucuccccg 780

uucagcgagg aguccagcuc ccccgucgac gaguacacca gcuccagcga cacccugcug 840

gaguccgaca gccucaccga cuccgagagc cugaucgaga gcgagccccu guucaccuac 900

acgcucgacg agaaggugga cgagcuggcc cgguuccugc uccugaagua ccaggugaag 960

cagcccauca ccaaggccga gaugcugacc aacgucaucu cccgcuacac cggcuacuuc 1020

ccggugaucu uccggaaggc gcgcgaguuc aucgagaucc ucuucgggau cagccugcgg 1080

gagguggacc ccgacgacuc cuacgucuuc gugaacacgc uggaccucac cagcgagggc 1140

ugccuguccg acgagcaggg gaugagccag aaccgccugc ucauccugau ccuguccauc 1200

aucuucauca agggcaccua cgccagcgag gaggucaucu gggacgugcu cuccgggauc 1260

ggcgugcggg ccggccgcga gcacuucgcc uucggggagc cccgggagcu gcugaccaag 1320

gucugggugc aggagcacua ccucgaguac cgcgaggugc ccaacagcuc cccgccccgg 1380

uacgaguucc uguggggccc ccgcgcccac agcgagguca ucaagcggaa ggugguggag 1440

uuccuggcga ugcucaagaa cacggucccc aucaccuucc cguccagcua caaggacgcc 1500

cugaaggacg uggaggagcg ggcccaggcc aucaucgaca ccaccgacga cuccacggcc 1560

accgagagcg cguccagcuc cgugaugagc cccagcuucu ccagcgagug accacuaguu 1620

auaagacuga cuagcccgau gggccuccca acgggcccuc cuccccuccu ugcaccgaga 1680

uuaauaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaau auuccccccc cccccccccc cccccccccc cccucuagac aauuggaauu 1800

<210> 11
<211> 3429
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MAGE-C1 longitud completa CDS tipo natural

<400> 11
auggggggaca aggauaugcc uacugcuggg augccgaguc uucuccagag uuccucugag 60

aguccucaga guuguccuga gggggaggac ucccagucuc cucuccagau uccccagagu 120

ucuccugaga gcgacgacac ccuguauccu cuccagaguc cucagagucg uucugagggg 180

gaggacuccu cggauccucu ccagagaccu ccugagggga aggacuccca gucuccucuc 240

cagauucccc agaguucucc ugagggcgac gacacccagu cuccucucca gaauucucag 300

aguucuccug aggggaagga cucccugucu ccucuagaga uuucucagag cccuccugag 360

ggugaggaug uccagucucc ucugcagaau ccugcgaguu ccuucuucuc cucugcuuua 420

uugaguauuu uccagaguuc cccugagagu acucaaaguc cuuuugaggg uuuuccccag 480

ucuguucucc agauuccugu gagcgccgcc uccuccucca cuuuagugag uauuuuccag 540

aguuccccug agaguacuca aaguccuuuu gaggguuuuc cccagucucc acuccagauu 600

ccugugagcc gcuccuucuc cuccacuuua uugaguauuu uccagaguuc cccugagaga 660

acucagagua cuuuugaggg uuuugcccag ucuccucucc agauuccugu gagccccucc 720

uccuccucca cuuuacugag ucuuuuccag aguuucucug agagaacuca gaguacuuuu 780

gaggguuuug cccagucuuc ucuccagauu ccugugagcc ccuccuucuc cuccacuuua 840

gugagucuuu uccagaguuc cccugagaga acucagagua cuuuugaggg uuuuccccag 900

ucuccucucc agauuccugu gagcuccucc uccuccucca cuuuauugag ucuuuuccag 960

aguuccccug agagaacuca caguacuuuu gaggguuuuc cccagucucu ucuccagauu 1020

ccuaugaccu ccuccuucuc cucuacuuua uugaguauuu uccagaguuc uccugagagu 1080

gcucaaagua cuuuugaggg uuuuccccag ucuccucucc agauuccugg gagccccucc 1140

uucuccucca cuuuacugag ucuuuuccag aguuccccug agagaacuca caguacuuuu 1200

gaggguuuuc cccagucucc ucuccagauu ccuaugaccu ccuccuucuc cucuacuuua 1260

uugaguauuu uacagaguuc uccugagagu gcucaaagug cuuuugaggg uuuuccccag 1320

ucuccucucc agauuccugu gagcuccucu uucuccuaca cuuuauugag ucuuuuccag 1380

aguuccccug agagaacuca caguacuuuu gaggguuuuc cccagucucc ucuccagauu 1440

ccugugagcu ccuccuccuc cuccuccacu uuauugaguc uuuuccagag uuccccugag 1500

uguacucaaa guacuuuuga ggguuuuccc cagucuccuc uccagauucc ucagaguccu 1560

ccugaagggg agaauaccca uucuccucuc cagauuguuc caagucuucc ugagugggag 1620

gacucccugu cuccucacua cuuuccucag agcccuccuc agggggagga cucccuaucu 1680

ccucacuacu uuccucagag cccuccucag ggggaggacu cccugucucc ucacuacuuu 1740

ccucagagcc cucaggggga ggacucccug ucuccucacu acuuuccuca gagcccuccu 1800

caggggagg acuccauguc uccucucuac uuuccucaga guccucuuca gggggaggaa 1860

uuccagucuu cucuccagag cccugugagc aucugcuccu ccuccacucc auccagucuu 1920

ccccagaguu ucccugagag uucucagagu ccuccugagg ggccugucca gucuccucuc 1980

cauaguccuc agagcccucc ugaggggaug cacucccaau cuccucucca gaguccugag 2040

agugcuccug agggggagga uucccugucu ccucuccaaa uuccucagag uccucuugag 2100

ggagaggacu cccugucuuc ucuccauuuu ccucagaguc cuccugagug ggaggacucc 2160

cucucuccuc uccacuuucc ucaguuuccu ccucaggggg aggacuucca gucuucucuc 2220

cagaguccug ugaguaucug cuccuccucc acuucuuuga gucuucccca gaguuucccu 2280

gagaguccuc agaguccucc ugaggggccu gcucagucuc cucuccagag accugucagc 2340

uccuucuucu ccuacacuuu agcgagucuu cuccaaaguu cccaugagag uccucagagu 2400

ccuccugagg ggccugccca gucuccucuc cagaguccug ugagcuccuu ccccuccucc 2460

acuucaucga gucuuuccca gaguucuccu gugagcuccu uccccuccuc cacuucaucg 2520

agucuuucca agaguucccc ugagaguccu cuccagaguc cugugaucuc cuucuccucc 2580

uccacuucau ugagcccauu cagugaagag uccagcagcc caguagauga auauacaagu 2640

uccucagaca ccuugcuaga gagugauucc uugacagaca gcgaguccuu gauagagagc 2700

gagcccuugu ucacuuauac acuggaugaa aagguggacg aguuggcgcg guuucuucuc 2760

cucaaauauc aagugaagca gccuaucaca aaggcagaga ugcugacgaa ugucaucagc 2820

agguacacgg gcuacuuucc ugugaucuuc aggaaagccc gugaguucau agagauacuu 2880

uuuggcauuu cccugagaga aguggacccu gaugacuccu augucuuugu aaacacauua 2940

gaccucaccu cugaggggug ucugagugau gagcagggca uguccagaa ccgccuccug 3000

auucuuauuc ugaguaucau cuucauaaag ggcaccuaug ccucugagga ggucaucugg 3060

gaugugcuga guggaauagg ggugcgugcu gggagggagc acuuugccuu uggggagccc 3120

agggagcucc ucacuaaagu uugggugcag gaacauuacc uagaguaccg ggaggugccc 3180

aacucuucuc cuccucguua cgaauuccug ugggguccaa gagcucauuc agaagucauu 3240

aagaggaaag uaguagaguu uuuggccaug cuaaagaaua ccgucccuau uaccuuucca 3300

uccucuuaca aggaugcuuu gaaagaugug gaagagagag cccaggccau aauugacacc 3360

acagaugauu cgacugccac agaaagugca agcuccagug ucaugucccc cagcuucucu 3420

ucugaguga 3429

<210> 12
<211> 3429
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MAGE-C1 longitud completa CDS optimizado con GC

<400> 12
augggcgaca aggacaugcc caccgccggg augccgagcc ugcuccaguc cagcuccgag 60

agcccccagu ccugccccga gggcgaggac agccaguccc cccugcagau cccgcagagc 120

ucccccgaga gcgacgacac ccuguacccc cuccaguccc cgcagagccg guccgagggg 180

gaggacagcu ccgacccgcu gcagcgcccc cccgagggca aggacagcca gucccgcug 240

cagaucccgc agagcucccc cgagggggac gacacgcaga gcccccucca gaacagccag 300

uccagccccg agggcaagga cucccugagc ccgcuggaga ucucccagag ccccccccgag 360

ggcgaggacg ugcagucccc gcuccagaac ccggccagcu ccuucuucag cuccgcgcug 420

cugagcaucu uccaguccag ccccgagucc acccagagcc ccuucgaggg guuccccag 480

uccguccucc agaucccggu gagcgccgcc uccagcagca cccugguguc caucuuccag 540

agcucccccg agagcaccca gucccccuuc gagggcuucc cccagagccc gcugcagauc 600

cccgugucc ggagcuucuc cagcacgcuc cuguccaucu uccagagcuc ccccgagcgc 660

acccagagca ccuucgaggg guucgcccag uccccgcugc agaucccccgu gagccccucc 720

agcagcucca cccuccugag ccuguuccag uccuucagcg agcggacgca guccaccuuc 780

gagggcuucg cccagagcuc ccuccagauc cccgugagcc cguccuucag cuccacccug 840

gucagccugu uccaguccag ccccgagcgc acccagucca cguucgaggg guuccccccag 900

agcccccucc agaucccggu guccagcucc agcagcucca cccugcugag ccucuuccag 960

uccagccccg agcggaccca cuccaccuuc gagggcuucc cccagagccu gcugcagauc 1020

cccaugacgu ccagcuucuc cagcacccuc cuguccaucu uccagagcuc cccggagagc 1080

gcgcagucca ccuucgaggg cuuccccccag agcccccugc agaucccccgg gucccccgagc 1140

uucuccagca cccuccugag ccuguuccag uccagccccg agcgcacgca cuccaccuuc 1200

gagggcuucc cccagagccc ccuccagauc ccgaugaccu ccagcuucuc cagcacccug 1260

cuguccaucc uccagagcuc ccccgagagc gcccaguccg ccuucgaggg guuccccccag 1320

agcccccugc agaucccggu guccagcucc uucagcuaca cgcugcucuc ccuguuccag 1380

agcagccccg agcggaccca cuccaccuuc gagggcuucc cccagagccc gcugcagauc 1440

cccgugucca gcuccagcuc cagcuccacc cuccugagcc uguuccaguc cagccccgag 1500

ugcacgcagu ccaccuucga gggcuucccc cagagcccgc ugcagauccc ccaguccccc 1560

cccgaggggg agaacaccca cagcccgcuc cagaucgugc ccucccugcc cgaguggggag 1620

gacagccugu ccccgcacua cuucccgcag agccccccgc agggcgagga cagccucucc 1680

ccccacuacu ucccgcagag cccgccccag ggggaggacu cccugagccc ccacuacuuc 1740

ccgcaguccc cccagggcga ggacagccug uccccgcacu acuuccccca gagcccgccc 1800

caggggggagg acuccaugag cccccucuac uucccccagu ccccgcugca gggcgaggag 1860

uuccagagcu cccugcagag ccccgugucc aucugcagcu ccagcacccc cuccagccuc 1920

ccgcagagcu uccccgaguc cagccagucc ccccccgagg gcccggucca gagcccccug 1980

cacuccccgc agagcccccc ggaggggaug cacucccaga gccccccugca gucccccgag 2040

agcgcccccg agggcgagga cucccucagc ccgcugcaga uccccccaguc cccgcuggag 2100

ggggaggaca gccucuccag ccugcacuuc ccccaguccc cgcccgagug ggaggacagc 2160

cugagccccc uccacuuccc ccaguucccg ccccagggcg aggacuucca guccagccug 2220

caguccccg ugagcaucug cuccagcucc acgagccugu cccucccca gagcuucccg 2280

gagucccccc agagcccgcc cgaggggccg gcgcaguccc cccugcagcg ccccgugagc 2340

uccuucuuca gcuacacccu ggccucccuc cugcagagcu cccacgagag cccgcagagc 2400

ccgcccgagg gccccgccca gucccgcug cagagccccg uguccagcuu ccccuccagc 2460

accuccagcu cccucagcca guccagcccc guguccagcu ucccguccag caccuccagc 2520

ucccugagca agagcucccc cgagagcccc cugcaguccc ccgugaucag cuucuccagc 2580

uccacgagcc ucucccccguu cagcgaggag uccagcuccc ccgucgacga guacaccagc 2640

uccagcgaca cccugcugga guccgacagc cucaccgacu ccgagagccu gaucgagagc 2700

gagccccugu ucaccuacac gcucgacgag aagguggacg agcuggcccg guuccugcuc 2760

cugaaguacc aggugaagca gcccaucacc aaggccgaga ugcugaccaa cgucaucucc 2820

cgcuacaccg gcuacuuccc ggugaucuuc cggaaggcgc gcgaguucau cgagauccuc 2880

uucgggauca gccugcggga gguggacccc gacgacuccu acgucuucgu gaacacgcug 2940

gaccucacca gcgagggcug ccuguccgac gagcagggga ugagccagaa ccgccugcuc 3000

auccugaucc uguccaucau cuucaucaag ggcaccuacg ccagcgagga ggucaucugg 3060

gacgugcucu ccgggaucgg cgugcgggcc ggccgcgagc acuucgccuu cggggagccc 3120

cgggagcugc ugaccaaggu cugggugcag gagcacuacc ucgaguaccg cgaggugccc 3180

aacagcuccc cgccccggua cgaguuccug uggggccccc gcgcccacag cgaggucauc 3240

aagcggaagg ugguggaguu ccuggcgaug cucaagaaca cgguccccau caccuucccg 3300

uccagcuaca aggacgcccu gaaggacgug gaggagcggg cccaggccau caucgacacc 3360

accgacgacu ccacggccac cgagagcgcg uccagcuccg ugaugagccc cagcuucucc 3420

agcgaguga 3429

<210> 13
<211> 1326
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MAGE-C2 (GC)-muag-A64-C30

<400> 13
gggagaaagc uuaccaugcc cccggugccc ggcgucccu uccggaacgu ggacaacgac 60

agccccaccu ccguggagcu ggaggacugg gucgacgccc agcacccgac cgacgaggag 120

gaggaggagg ccagcuccgc gagcuccacg cucuaccugg uguucagccc cuccagcuuc 180

uccaccagcu ccagccugau ccucgggggc cccgaggagg aggaggugcc cuccgggguc 240

aucccgaacc ugaccgagag caucccccucc agccccccgc agggcccgcc ccaggggccc 300

ucccagagcc cccuguccag cugcugcagc uccuucagcu gguccagcuu cuccgaggag 360

agcuccagcc agaagggcga ggacaccggc acgugccagg ggcucccgga cuccgagagc 420

uccuucaccu acacccugga cgagaaggug gccgagcugg uggaguuccu ccugcugaag 480

uacgaggccg aggagcccgu caccgaggcc gagaugcuca ugaucgugau caaguacaag 540

gacuacuucc ccgugauccu gaagcgcgcc cgggaguuca uggagcugcu cuucggccug 600

gcgcugaucg aggucgggcc cgaccacuuc ugcguguucg ccaacacggu gggccucacc 660

gacgagggga gcgacgacga gggcaugccg gagaacuccc ugcugaucau cauccucagc 720

gucaucuuca ucaagggcaa cugcgccucc gaggagguga ucugggaggu gcugaacgcc 780

gucggggugu acgcgggccg cgagcacuuc guguacgggg agccccggga gcugcucacc 840

aaggucuggg ugcagggcca cuaccuggag uaccgcgagg ugccgcacag cucccccccg 900

uacuacgagu uccuguggggg ccccccgggcc cacagcgagu ccaucaagaa gaagguccuc 960

gaguuccugg ccaagcugaa caacaccgug cccagcagcu uccccuccug guacaaggac 1020

gcccucaagg acgucgagga gcgcgugcag gccacgaucg acaccgcgga cgacgccacc 1080

gugauggcca gcgagucccu gagcgucaug uccagcaacg uguccuucag cgagugacca 1140

cuaguuauaa gacugacuag cccgaugggc cucccaacgg gcccuccucc ccuccuugca 1200

ccgagauuaa uaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaauauuc ccccccccccc ccccccccccc ccccccccuu cuagacaauu 1320

ggaauu 1326

<210> 14
<211> 1339
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MAGE-C2 (GC)-muag-A64-C30-histonaSL

<400> 14
gggagaaagc uuaccaugcc cccggugccc ggcgucccuu uccggaacgu ggacaacgac 60

agccccaccu ccguggagcu ggaggacugg gucgacgccc agcacccgac cgacgaggag 120

gaggaggagg ccagcuccgc gagcuccacg cucuaccugg uguucagccc cuccagcuuc 180

uccaccagcu ccagccugau ccucgggggc cccgaggagg aggaggugcc cuccgggguc 240

aucccgaacc ugaccgagag caucccccucc agccccccgc agggcccgcc ccaggggccc 300

ucccagagcc cccuguccag cugcugcagc uccuucagcu gguccagcuu cuccgaggag 360

agcuccagcc agaagggcga ggacaccggc acgugccagg ggcucccgga cuccgagagc 420

uccuucaccu acacccugga cgagaaggug gccgagcugg uggaguuccu ccugcugaag 480

uacgaggccg aggagcccgu caccgaggcc gagaugcuca ugaucgugau caaguacaag 540

gacuacuucc ccgugauccu gaagcgcgcc cgggaguuca uggagcugcu cuucggccug 600

gcgcugaucg aggucgggcc cgaccacuuc ugcguguucg ccaacacggu gggccucacc 660

gacgagggga gcgacgacga gggcaugccg gagaacuccc ugcugaucau cauccucagc 720

gucaucuuca ucaagggcaa cugcgccucc gaggagguga ucugggaggu gcugaacgcc 780

gucggggugu acgcgggccg cgagcacuuc guguacgggg agccccggga gcugcucacc 840

aaggucuggg ugcagggcca cuaccuggag uaccgcgagg ugccgcacag cucccccccg 900

uacuacgagu uccugugggg cccccgggcc cacagcgagu ccaucaagaa gaaggcccuc 960

gaguuccugg ccaagcugaa caacaccgug cccagcagcu uccccuccug guacaaggac 1020

gcccucaagg acgucgagga gcgcgugcag gccacgaucg acaccgcgga cgacgccacc 1080

gugauggcca gcgagucccu gagcgucaug uccagcaacg uguccuucag cgagugacca 1140

cuaguuauaa gacugacuag cccgaugggc cucccaacgg gcccuccucc ccuccuugca 1200

ccgagauuaa uaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaugcau ccccccccccc ccccccccccc ccccccccccc caaaggcucu 1320

uuucagagcc accagaauu 1339

<210> 15
<211> 1122
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MAGE-C2 CDS tipo natural

<400> 15
augccucccg uuccaggcgu uccauuccgc aacguugaca acgacucccc gaccucaguu 60

gaguuagaag acuggguaga ugcacagcau cccacagaug aggaagagga ggaagccucc 120

uccgccucuu ccacuuugua cuuaguauuu ucccccucuu cuuucuccac auccucuucu 180

cugauucuug gugguccuga ggaggaggag gugcccucug gugugauacc aaaucuuacc 240

gagagcauuc ccaguagucc uccacagggu ccuccacagg guccuuccca gaguccucug 300

agcuccugcu gcuccucuuu uucauggagc ucauucagug aggaguccag cagccagaaa 360

ggggaggaua caggcaccug ucagggccug ccagacagug aguccucuuu cacauauaca 420

cuagaugaaa agguggccga guuaguggag uuccugcucc ucaaauacga agcagaggag 480

ccuguaacag aggcagagau gcugaugauu gucaucaagu acaaagauua cuuuccugug 540

auacucaaga gagcccguga guucauggag cuucuuuuug gccuugcccu gauagaagug 600

ggcccugacc acuucugugu guuugcaaac acaguaggcc ucaccgauga ggguagugau 660

gaugagggca ugcccgagaa cagccuccug auuauuauuc ugagugugau cuucauaaag 720

ggcaacugug ccucugagga ggucaucugg gaagugcuga augcaguagg gguauaugcu 780

gggagggagc acuucgucua uggggagccu agggagcucc ucacuaaagu uugggugcag 840

ggacauuacc uggaguaucg ggaggugccc cacaguucuc cuccauauua ugaauuccug 900

ugggguccaa gagcccauuc agaaagcauc aagaagaaag uacuagaguu uuuagccaag 960

cugaacaaca cuguuccuag uuccuuucca uccugguaca aggaugcuuu gaaagaugug 1020

gaagagagag uccaggccac aauugauacc gcagaugaug ccacugucau ggccagugaa 1080

agccucagug ucauguccag caacgucucc uuuucugagu ga 1122

<210> 16
<211> 1860
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MUC1 5 VNTR (GC)-muag-A64-C30

<400> 16
gggagaaagc uuaccaugac ccccggcacc cagagcccgu ucuuccugcu ccugcugcuc 60

acggugcuga ccgucgugac cggguccggc cacgccagcu ccacccccgg gggcgagaag 120

gagacgagcg ccacccagcg guccagcgug cccuccagca ccgagaagaa cgcggucucc 180

augaccagcu ccgugcugag cucccacagc cccggguccg gcagcuccac gacccagggc 240

caggacguga cccucgcccc ggccaccgag cccgccagcg gguccgccgc gacgugggge 300

caggacguca ccagcgugcc cgugacccgc cccgcccugg ggagcaccac gccgcccgcc 360

cacgacguca ccuccgcccc cgacaacaag cccgcgccgg gcagcaccgc ccccccgcc 420

cacgggguga ccuccgcccc cgacacgcgg ccggcccccg gcagcaccgc gccccccgcc 480

cacggcguga ccuccgcccc ggacacccgc cccgcccccg ggagcacggc cccgccggcg 540

cacggcguca ccuccgcccc cgacacccgg cccgcccccg ggagcaccgc cccgcccgcc 600

cacggcguga cguccgcgcc cgacacccgc ccggcccccg gcagcaccgc ccccccccgcc 660

cacgggguga ccuccgcccc ggacacgcgg cccgcgcccg gcagcaccgc cccgccggcc 720

cacgggguca ccuccgcgcc cgacaaccgc cccgcccugg ggagcaccgc cccgcccgug 780

cacaacguga ccuccgccag cggcuccgcg agcggguccg ccagcacccu cguccacaac 840

ggcacguccg cccgggccac caccaccccc gccagcaagu ccacgcccuu cagcaucccg 900

ucccaccaca gcgacacccc caccacccug gcgucccaca gcacgaagac cgacgccucc 960

agcacccacc acuccagcgu gcccccgcug accagcucca accacagcac gucccccgcag 1020

cucagcaccg ggguguccuu cuucuuccug agcuuccaca ucuccaaccu gcaguucaac 1080

agcucccucg aggaccccag caccgacuac uaccaggagc ugcagcggga caucuccgag 1140

auguuccugc agaucuacaa gcagggcggc uuccucgggc ugagcaacau caaguuccgc 1200

cccggcuccg ucguggugca gcugacccuc gccuuccggg aggggacgau caacguccac 1260

gacguggaga cccaguucaa ccaguacaag accgaggccg ccagccgcua caaccugacc 1320

aucuccgacg ugagcgucuc cgacgugccc uucccguuca gcgcgcaguc cggcgccggc 1380

gugcccgggu ggggcaucgc ccugcucguc cuggugugcg ugcuggucgc ccucgccauc 1440

guguaccuga ucgcgcuggc cgugugccag ugccggcgca agaacuacgg gcagcucgac 1500

aucuuccccg cccgggacac guaccacccg augagcgagu acccgaccua ccacacccac 1560

ggccgcuacg ucccccccag cuccaccgac cggagccccu acgagaaggu guccgccggg 1620

aacggcggca gcucccugag cuacaccaac ccggcggugg ccgccgccuc cgccaaccug 1680

ugaccacuag uuauaagacu gacuagcccg augggccucc caacgggccc uccucccccuc 1740

cuugcaccga gauuaauaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa auauuccccc ccccccccccc ccccccccccc cccccucuag 1860

<210> 17
<211> 1885
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MUC1 5 VNTR (GC)-muag-A64-C30-histonaSL

<400> 17
gggagaaagc uuaccaugac ccccggcacc cagagcccgu ucuuccugcu ccugcugcuc 60

acggugcuga ccgucgugac cggguccggc cacgccagcu ccacccccgg gggcgagaag 120

gagacgagcg ccacccagcg guccagcgug cccuccagca ccgagaagaa cgcggucucc 180

augaccagcu ccgugcugag cucccacagc cccggguccg gcagcuccac gacccagggc 240

caggacguga cccucgcccc ggccaccgag cccgccagcg gguccgccgc gacguggggc 300

caggacguca ccagcgugcc cgugacccgc cccgcccugg ggagcaccac gccgcccgcc 360

cacgacguca ccuccgcccc cgacaacaag cccgcgccgg gcagcaccgc ccccccgcc 420

cacgggguga ccuccgcccc cgacacgcgg ccggcccccg gcagcaccgc gccccccgcc 480

cacggcguga ccuccgcccc ggacacccgc cccgcccccg ggagcacggc cccgccggcg 540

cacggcguca ccuccgcccc cgacacccgg cccgcccccg ggagcaccgc cccgcccgcc 600

cacggcguga cguccgcgcc cgacacccgc ccggcccccg gcagcaccgc ccccccgcc 660

cacgggguga ccuccgcccc ggacacgcgg cccgcgcccg gcagcaccgc cccgccggcc 720

cacgggguca ccuccgcgcc cgacaaccgc cccgcccugg ggagcaccgc cccgcccgug 780

cacaacguga ccuccgccag cggcuccgcg agcggguccg ccagcacccu cguccacaac 840

ggcacguccg cccgggccac caccaccccc gccagcaagu ccacgcccuu cagcaucccg 900

ucccaccaca gcgacacccc caccacccug gcgucccaca gcacgaagac cgacgccucc 960

agcacccacc acuccagcgu gcccccgcug accagcucca accacagcac gucccccgcag 1020

cucagcaccg ggguguccuu cuucuuccug agcuuccaca ucuccaaccu gcaguucaac 1080

agcucccucg aggaccccag caccgacuac uaccaggagc ugcagcggga caucuccgag 1140

auguuccugc agaucuacaa gcagggcggc uuccucgggc ugagcaacau caaguuccgc 1200

cccggcuccg ucguggugca gcugacccuc gccuuccggg aggggacgau caacguccac 1260

gacguggaga cccaguucaa ccaguacaag accgaggccg ccagccgcua caaccugacc 1320

aucuccgacg ugagcgucuc cgacgugccc uucccguuca gcgcgcaguc cggcgccggc 1380

gugcccgggu ggggcaucgc ccugcucguc cuggugugcg ugcuggucgc ccucgccauc 1440

guguaccuga ucgcgcuggc cgugugccag ugccggcgca agaacuacgg gcagcucgac 1500

aucuuccccg cccgggacac guaccacccg augagcgagu acccgaccua ccacacccac 1560

ggccgcuacg ucccccccag cuccaccgac cggagccccu acgagaaggu guccgccggg 1620

aacggcggca gcucccugag cuacaccaac ccggcggugg ccgccgccuc cgccaaccug 1680

ugaccacuag uuauaagacu gacuagcccg augggccucc caacgggccc uccucccccuc 1740

cuugcaccga gauuaauaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa augcaucccc ccccccccccc ccccccccccc ccccccaaaa 1860

ggcucuuuuc agagccacca gaauu 1885

<210> 18
<211> 1668
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Muc1-5 VNTR CDS tipo natural

<400> 18
augacaccgg gcacccaguc uccuuucuuc cugcugcugc uccucacagu gcuuacaguu 60

guuacagguu cuggucaugc aagcucuacc ccagguggag aaaaggagac uucggcuacc 120

cagagaaguu cagugcccag cucuacugag aagaaugcug ugaguaugac cagcagcgua 180

cucuccagcc acagccccgg uucaggcucc uccaccacuc agggacagga ugucacucug 240

gccccggcca cggaaccagc uucagguuca gcugccaccu ggggacagga ugucaccucg 300

gucccaguca ccaggccagc ccugggcucc accaccccgc cagcccacga ugucaccuca 360

gccccggaca acaagccagc cccgggcucc accgcccccc cagcccacgg ugucaccucg 420

gccccggaca ccaggccggc cccgggcucc accgcccccc cagcccacgg ugucaccucg 480

gccccggaca ccaggccggc cccgggcucc accgcccccc cagcccacgg ugucaccucg 540

gccccggaca ccaggccggc cccgggcucc accgcccccc cagcccacgg ugucaccucg 600

gccccggaca ccaggccggc cccgggcucc accgcccccc cagcccacgg ugucaccucg 660

gccccggaca ccaggccggc cccgggcucc accgcccccc cagcccacgg ugucaccucg 720

gccccggaca acaggcccgc cuugggcucc accgccccuc caguccacaa ugucaccucg 780

gccucaggcu cugcaucagg cucagcuucu acucuggugc acaacggcac cucugccagg 840

gcuaccacaa ccccagccag caagagcacu ccauucucaa uucccagcca ccacucugau 900

acuccuacca cccuugccag ccauagcacc aagacugaug ccaguagcac ucaccauagc 960

ucgguaccuc cucucaccuc cuccaaucac agcacuucuc cccaguuguc uacugggguc 1020

ucuuucuuuu uccugucuuu ucacauuuca aaccuccagu uuaauuccuc ucuggaagau 1080

cccagcaccg acuacuacca agagcugcag agagacauuu cugaaauguu uuugcagauu 1140

uauaaacaag gggguuuucu gggccucucc aauauuaagu ucaggccagg aucuguggug 1200

guacaauuga cucuggccuu ccgagaaggu accaucaaug uccacgacgu ggagacacag 1260

uucaaucagu auaaaacgga agcagccucu cgauauaacc ugacgaucuc agacgucagc 1320

gugagugaug ugccauuucc uuucucugcc cagucugggg cuggggugcc aggcuggggc 1380

aucgcgcugc uggugcuggu cuguguucug guugcgcugg ccauugucua ucucauugcc 1440

uuggcugucu gucagugccg ccgaaagaac uacgggcagc uggacaucuu uccagcccgg 1500

gauaccuacc auccuaugag cgaguacccc accuaccaca cccaugggcg cuaugugccc 1560

ccuagcagua ccgaucguag ccccuaugag aagguuucug cagguaacgg uggcagcagc 1620

cucucuuaca caaacccagc aguggcagcc gcuucugcca acuuguag 1668

<210> 19
<211> 1480
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> 5T4 (GC)-muag-A64-C30-HistonaSL

<400> 19
gggagaaagc uuaccaugcc cggcgggugc agccggggcc cggccgccgg ggacggccgc 60

cugcggcucg cgcgccuggc ccuggugcuc cugggguggg ucuccagcuc cagccccacc 120

uccagcgccu ccagcuucuc cagcuccgcc cccuuccugg ccagcgcggu guccgcccag 180

cccccgcucc ccgaccagug ccccgcccug ugcgagugca gcgaggccgc gcggaccgug 240

aagugcguca accgcaaccu gacggaggug cccaccgacc ucccggccua cgugcggaac 300

cuguuccuga ccggcaacca gcucgccguc cugcccgccg gcgccuucgc gcgccggccg 360

ccccuggccg agcucgccgc ccugaaccug uccgggagcc gccucgacga ggugcgggcc 420

ggcgcguucg agcaccugcc gucccugcgc cagcucgacc ugagccacaa ccccccuggcc 480

gaccucuccc ccuucgccuu cagcgggagc aacgccuccg ugagcgcccc cuccccgcug 540

gucgagcuga uccucaacca caucgugccc cccgaggacg agcggcagaa ccgcagcuuc 600

gagggcaugg uggucgcggc ccugcuggcc gggcgggccc uccagggccu gcgccggcug 660

gagcucgccu ccaaccacuu ccuguaccug ccccgcgacg ugcucgcgca gcugccgagc 720

cugcggcacc ucgaccuguc caacaacagc cugguguccc ucaccuacgu cagcuuccgc 780

aaccugacgc accuggaguc ccuccaccug gaggacaacg cccugaaggu gcugcacaac 840

ggcacccucg ccgagcugca ggggcugccc cacauccggg uguuccucga caacaacccc 900

ugggucugcg acugccacau ggccgacaug gugaccuggc ugaaggagac cgaggugguc 960

cagggcaagg accgccugac gugcgcguac cccgagaaga ugcggaaccg ggugcuccug 1020

gagcugaaca gcgccgaccu cgacugcgac ccgauccugc cccccucccu gcagaccagc 1080

uacguguucc ucgggaucgu ccuggcccug aucggcgcca ucuuccuccu ggugcuguac 1140

cucaaccgca agggcaucaa gaaguggaug cacaacaucc gggacgccug ccgcgaccac 1200

auggaggggu accacuaccg guacgagauc aacgcggacc cccgccugac caaccugucc 1260

agcaacuccg acgucugacc acuaguuaua agacugacua gcccgauggg ccucccaacg 1320

ggcccuccuc cccuccuugc accgagauua auaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaugca ucccccccccc ccccccccccc 1440

ccccccccccc ccaaaggcuc uuuucagagc caccagaauu 1480

<210> 20
<211> 646
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Survivina (GC)-muag-A64-C30-HistonaSL

<400> 20
gggagaaagc uuaccauggg cgccccccacc cugccgccgg ccuggcagcc guuccucaag 60

gaccaccgca ucucgaccuu caagaacugg ccguuccugg agggcugcgc gugcaccccg 120

gagcggaugg ccgaggccgg cuucauccac ugccccaccg agaacgagcc ggaccuggcc 180

cagugcuucu ucugcuucaa ggagcuggag ggcugggagc cggacgacga cccgaucgag 240

gagcacaaga agcacagcag cggcugcgcc uuccugagcg ugaagaagca guucgaggag 300

cugacgcucg gggaguuccu gaagcuggac cgggagcggg ccaagaacaa gaucgcgaag 360

gagaccaaca acaagaagaa ggaguucgag gagaccgcca agaaggugcg gcgggccauc 420

gagcagcugg ccgccaugga cugaccacua guuauaagac ugacuagccc gaugggccuc 480

ccaacgggcc cuccucccccu ccuugcaccg agauuaauaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaugcauccc ccccccccccc 600

ccccccccccc ccccccccaa aggcucuuuu cagagccacc agaauu 646

<210> 21
<211> 760
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> NY-ESO-1 (GC)-muag-A64-C30-histona SL

<400> 21
gggagaaagc uuaccaugca ggccgagggc cgcggcaccg gcggcucgac cggcgacgcc 60

gacgggcccg gcggcccggg caucccggac ggcccgggcg ggaacgcggg cggcccgggc 120

gaggccggcg ccaccggcgg gcggggcccg cggggcgccg gcgccgcccg ggcgagcggc 180

cccggcgggg gcgccccgcg gggcccgcac ggcggcgccg ccagcggccu gaacgggugc 240

ugccggugcg gcgcccgcgg cccggagagc cggcuccugg aguucuaccu ggccaugccg 300

uucgcgaccc cgauggaggc cgagcuggcc cggcggagcc uggcccagga cgccccgccg 360

cugcccgugc cgggcgugcu ccugaaggag uucacgguga gcggcaacau ccugaccauc 420

cggcugaccg ccgcggacca ccggcagcug cagcugucga ucagcagcug ccuccagcag 480

cugagccugc ugauguggau cacccagugc uuccugccgg uguuccuggc ccagccgccc 540

agcggccagc gccggugacc acuaguuaua agacugacua gcccgauggg ccucccaacg 600

ggcccuccuc cccuccuugc accgagauua auaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaugca uccccccccc cccccccccc 720

cccccccccc ccaaaggcuc uuuucagagc caccagaauu 760

<210> 22
<211> 1813
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MAGE-C1 (aa 613-1142) (GC)-muag-A64-C30-histonaSL

<400> 22
gggagaaagc uuaccaugca gucccgcug cagggcgagg aguuccagag cucccugcag 60

agccccgugu ccaucugcag cuccagcacc cccuccagcc ucccgcagag cuuccccgag 120

uccagccagu ccccccccga gggcccgguc cagagccccc ugcacucccc gcagagcccc 180

ccggagggga ugcacuccca gagcccccug caguccccg agagcgcccc cgagggcgag 240

gacucccuca gcccgcugca gauccccag uccccgcugg agggggagga cagccucucc 300

agccugcacu ucccccaguc cccgcccgag ugggaggaca gccugagccc ccuccacuuc 360

ccccaguucc cgccccaggg cgaggacuuc caguccagcc ugcagucccc cgugagcauc 420

ugcuccagcu ccacgagccu gucccucccc cagagcuucc cggagucccc ccagagcccg 480

cccgaggggc cggcgcaguc cccccugcag cgccccguga gcuccuucuu cagcuacacc 540

cuggccuccc uccugcagag cucccacgag agcccgcaga gcccgcccga gggccccgcc 600

caguccccgc ugcagagccc cgucuccagc uuccccucca gcaccuccag cucccucagc 660

caguccagcc ccguguccag cuucccgucc agcaccucca gcucccugag caagagcucc 720

cccgagagcc cccugcaguc ccccgugauc agcuucucca gcuccacgag ccucuccccg 780

uucagcgagg aguccagcuc ccccgucgac gaguacacca gcuccagcga cacccugcug 840

gaguccgaca gccucaccga cuccgagagc cugaucgaga gcgagccccu guucaccuac 900

acgcucgacg agaaggugga cgagcuggcc cgguuccugc uccugaagua ccaggugaag 960

cagcccauca ccaaggccga gaugcugacc aacgucaucu cccgcuacac cggcuacuuc 1020

ccggugaucu uccggaaggc gcgcgaguuc aucgagaucc ucuucgggau cagccugcgg 1080

gagguggacc ccgacgacuc cuacgucuuc gugaacacgc uggaccucac cagcgagggc 1140

ugccuguccg acgagcaggg gaugagccag aaccgccugc ucauccugau ccuguccauc 1200

aucuucauca agggcaccua cgccagcgag gaggucaucu gggacgugcu cuccgggauc 1260

ggcgugcggg ccggccgcga gcacuucgcc uucggggagc cccgggagcu gcugaccaag 1320

gucugggugc aggagcacua ccucgaguac cgcgaggugc ccaacagcuc cccgccccgg 1380

uacgaguucc ugugggggccc ccgcgcccac agcgagguca ucaagcggaa ggugguggag 1440

uuccuggcga ugcucaagaa cacggucccc aucaccuucc cguccagcua caaggacgcc 1500

cugaaggacg uggaggagcg ggcccaggcc aucaucgaca ccaccgacga cuccacggcc 1560

accgagagcg cguccagcuc cgugaugagc cccagcuucu ccagcgagug accacuaguu 1620

auaagacuga cuagcccgau gggccuccca acgggcccuc cuccccuccu ugcaccgaga 1680

uuaauaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaau gcaucccccc ccccccccccc ccccccccccc cccccaaagg cucuuuucag 1800

agccaccaga auu 1813

<210> 23
<211> 1339
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MAGE-C2 (GC)-muag-A64-C30-histonaSL

<400> 23
gggagaaagc uuaccaugcc cccggugccc ggcgucccgu uccggaacgu ggacaacgac 60

agccccaccu ccguggagcu ggaggacugg gucgacgccc agcacccgac cgacgaggag 120

gaggaggagg ccagcuccgc gagcuccacg cucuaccugg uguucagccc cuccagcuuc 180

uccaccagcu ccagccugau ccucgggggc cccgaggagg aggaggugcc cuccgggguc 240

aucccgaacc ugaccgagag caucccccucc agccccccgc agggcccgcc ccaggggccc 300

ucccagagcc cccuguccag cugcugcagc uccuucagcu gguccagcuu cuccgaggag 360

agcuccagcc agaagggcga ggacaccggc acgugccagg ggcucccgga cuccgagagc 420

uccuucaccu acacccugga cgagaaggug gccgagcugg uggaguuccu ccugcugaag 480

uacgaggccg aggagcccgu caccgaggcc gagaugcuca ugaucgugau caaguacaag 540

gacuacuucc ccgugauccu gaagcgcgcc cgggaguuca uggagcugcu cuucggccug 600

gcgcugaucg aggucgggcc cgaccacuuc ugcguguucg ccaacacggu gggccucacc 660

gacgagggga gcgacgacga gggcaugccg gagaacuccc ugcugaucau cauccucagc 720

gucaucuuca ucaagggcaa cugcgccucc gaggagguga ucugggaggu gcugaacgcc 780

gucggggugu acgcgggccg cgagcacuuc guguacgggg agccccggga gcugcucacc 840

aaggucuggg ugcagggcca cuaccuggag uaccgcgagg ugccgcacag cucccccccg 900

uacuacgagu uccugugggg cccccgggcc cacagcgagu ccaucaagaa gaagguccuc 960

gaguuccugg ccaagcugaa caacaccgug cccagcagcu uccccuccug guacaaggac 1020

gcccucaagg acgucgagga gcgcgugcag gccacgaucg acaccgcgga cgacgccacc 1080

gugauggcca gcgagucccu gagcgucaug uccagcaacg uguccuucag cgagugacca 1140

cuaguuauaa gacugacuag cccgaugggc cucccaacgg gcccuccucc ccuccuugca 1200

ccgagauuaa uaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaugcau cccccccccc cccccccccc cccccccccc caaaggcucu 1320

uuucagagcc accagaauu 1339

<210> 24
<211> 1885
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MUC1 5 VNTR (GC)-muag-A64-C30-histonaSL

<400> 24
gggagaaagc uuaccaugac ccccggcacc cagagcccgu ucuuccugcu ccugcugcuc 60

acggugcuga ccgucgugac cggguccggc cacgccagcu ccacccccgg gggcgagaag 120

gagacgagcg ccacccagcg guccagcgug cccuccagca ccgagaagaa cgcggucucc 180

augaccagcu ccgugcugag cucccacagc cccggguccg gcagcuccac gacccagggc 240

caggacguga cccucgcccc ggccaccgag cccgccagcg gguccgccgc gacgugggge 300

caggacguca ccagcgugcc cgugacccgc cccgcccugg ggagcaccac gccgcccgcc 360

cacgacguca ccuccgcccc cgacaacaag cccgcgccgg gcagcaccgc ccccccgcc 420

cacgggguga ccuccgcccc cgacacgcgg ccggcccccg gcagcaccgc gccccccgcc 480

cacggcguga ccuccgcccc ggacacccgc cccgcccccg ggagcacggc cccgccggcg 540

cacggcguca ccuccgcccc cgacacccgg cccgcccccg ggagcaccgc cccgcccgcc 600

cacggcguga cguccgcgcc cgacacccgc ccggcccccg gcagcaccgc ccccccccgcc 660

cacgggguga ccuccgcccc ggacacgcgg cccgcgcccg gcagcaccgc cccgccggcc 720

cacgggguca ccuccgcgcc cgacaaccgc cccgcccugg ggagcaccgc cccgcccgug 780

cacaacguga ccuccgccag cggcuccgcg agcggguccg ccagcacccu cguccacaac 840

ggcacguccg cccgggccac caccaccccc gccagcaagu ccacgcccuu cagcaucccg 900

ucccaccaca gcgacacccc caccacccug gcgucccaca gcacgaagac cgacgccucc 960

agcacccacc acuccagcgu gcccccgcug accagcucca accacagcac gucccccgcag 1020

cucagcaccg ggguguccuu cuucuuccug agcuuccaca ucuccaaccu gcaguucaac 1080

agcucccucg aggaccccag caccgacuac uaccaggagc ugcagcggga caucuccgag 1140

auguuccugc agaucuacaa gcagggcggc uuccucgggc ugagcaacau caaguuccgc 1200

cccggcuccg ucguggugca gcugacccuc gccuuccggg aggggacgau caacguccac 1260

gacguggaga cccaguucaa ccaguacaag accgaggccg ccagccgcua caaccugacc 1320

aucuccgacg ugagcgucuc cgacgugccc uucccguuca gcgcgcaguc cggcgccggc 1380

gugcccgggu ggggcaucgc ccugcucguc cuggugugcg ugcuggucgc ccucgccauc 1440

guguaccuga ucgcgcuggc cgugugccag ugccggcgca agaacuacgg gcagcucgac 1500

aucuuccccg cccgggacac guaccacccg augagcgagu acccgaccua ccacacccac 1560

ggccgcuacg ucccccccag cuccaccgac cggagccccu acgagaaggu guccgccggg 1620

aacggcggca gcucccugag cuacaccaac ccggcggugg ccgccgccuc cgccaaccug 1680

ugaccacuag uuauaagacu gacuagcccg augggccucc caacgggccc uccucccccuc 1740

cuugcaccga gauuaauaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa augcaucccc ccccccccccc ccccccccccc ccccccaaa 1860

ggcucuuuuc agagccacca gaauu 1885

<210> 25
<211> 1596
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> MAGE-C1 (aa 613-1142) CDS optimizado con GC

<400> 25

augcaguccc cgcugcaggg cgaggaguuc cagagcuccc ugcagagccc cguguccauc 60

ugcagcucca gcacccccuc cagccucccg cagagcuucc ccgaguccag ccagucccccc 120

cccgagggcc cgguccagag cccccugcac uccccgcaga gccccccgga ggggaugcac 180

ucccagagcc cccugcaguc ccccgagagc gcccccgagg gcgaggacuc ccucagcccg 240

cugcagaucc cccagucccc gcuggagggg gaggacagcc ucuccagccu gcacuucccc 300

caguccccgc ccgaguggga ggacagccug agcccccucc acuuccccca guucccgccc 360

cagggcgagg acuuccaguc cagccugcag uccccccguga gcaucugcuc cagcuccacg 420

agccuguccc ucccccagag cuucccggag uccccccaga gcccgcccga ggggccggcg 480

caguccccccc ugcagcgccc cgugagcucc uucuucagcu acacccuggc cucccuccug 540

cagagcuccc acgagagccc gcagagcccg cccgagggcc ccgcccaguc cccgcugcag 600

agccccgugu ccagcuuccc cuccagcacc uccagcuccc ucagccaguc cagccccgug 660

uccagcuucc cguccagcac cuccagcucc cugagcaaga gcuccccccga gagcccccug 720

caguccccccg ugaucagcuu cuccagcucc acgagccucu ccccguucag cgaggagucc 780

agcucccccg ucgacgagua caccagcucc agcgacaccc ugcuggaguc cgacagccuc 840

accgacuccg agagccugau cgagagcgag ccccuguuca ccuacacgcu cgacgagaag 900

guggacgagc uggcccgguu ccugcuccug aaguaccagg ugaagcagcc caucaccaag 960

gccgagaugc ugaccaacgu caucucccgc uacaccggcu acuucccggu gaucuuccgg 1020

aaggcgcgcg aguucaucga gauccucuuc gggaucagcc ugcgggaggu ggaccccgac 1080

gacuccuacg ucuucgugaa cacgcuggac cucaccagcg agggcugccu guccgacgag 1140

caggggauga gccagaaccg ccugcucauc cugauccugu ccaucaucuu caucaagggc 1200

accuacgcca gcgaggaggu caucugggac gugcucuccg ggaucggcgu gcgggccggc 1260

cgcgagcacu ucgccuucgg ggagccccgg gagcugcuga ccaaggucug ggugcaggag 1320

cacuaccucg aguaccgcga ggugcccaac agcucccccgc cccgguacga guuccugugg 1380

ggcccccgcg cccacagcga ggucaucaag cggaaggugg uggaguuccu ggcgaugcuc 1440

aagaacacgg uccccaucac cuucccgucc agcuacaagg acgcccugaa ggacguggag 1500

gagcgggccc aggccaucau cgacaccacc gacgacucca cggccaccga gagcgcgucc 1560

agcuccguga ugagccccag cuucuccagc gaguga 1596

<210> 26
<211> 16
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ic)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(1)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (3)..(8)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (10)..(14)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (16)..(16)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<400> 26
ngnnnnnnun nnnncn 16

<210> 27
<211> 26
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIc)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (3)..(6)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (8)..(13)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (15)..(19)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (21)..(24)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (25)..(26)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no.

<400> 27
nnnnnngnnn nnnunnnnnc nnnnnn 26

<210> 28
<211> 16
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Id)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(1)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (3)..(8)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (10)..(14)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (16)..(16)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<400> 28
ncnnnnnnun nnnngn 16

<210> 29
<211> 26
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IId)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no.

<220>
<221> características diversas
<222> (3)..(6)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (8)..(13)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (15)..(19)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (21)..(23)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (24)..(26)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<400> 29
nnnnnncnnn nnnunnnnng nnnnnn 26

<210> 30
<211> 16
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ie)

<220>
<221> características diversas
<222> (3)..(8)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (10)..(14)

<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<400> 30
dgnnnnnnun nnnnch 16

<210> 31
<211> 26
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIe)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (3)..(5)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (8)..(13)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (15)..(19)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (22)..(23)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (24)..(26)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<400> 31
nnnnndgnnn nnnunnnnnc hnnnnn 26

<210> 32
<211> 16
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (If)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(1)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (3)..(3)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (7)..(8)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (10)..(10)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (12)..(12)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (14)..(14)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (16)..(16)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<400> 32
ngnbyynnun vndncn 16

<210> 33
<211> 26
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIf)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (3)..(6)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (8)..(8)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (12)..(13)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (15)..(15)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (17)..(17)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (19)..(19)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (21)..(23)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (24)..(26)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<400> 33
nnnnnngnby ynnunvndnc nnnnnn 26

<210> 34
<211> 16
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ig)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(1)

<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (8)..(8)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (16)..(16)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<400> 34
nghyyydnuh abrdcn 16

<210> 35
<211> 26
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIg)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (4)..(6)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (13)..(13)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (21)..(23)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (24)..(25)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (26)..(26)
<223> puede estar presente o no

<400> 35
nnhnnnghyy ydnuhabrdc nnnnnh 26

<210> 36
<211> 16
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ih)

<400> 36
dghycudyuh asrrcc 16

<210> 37
<211> 26
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIh)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(1)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (2)..(2)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (25)..(25)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (26)..(26)
<223> puede estar presente o no

<400> 37
nhaahdghyc udyuhasrrc cvhbnh 26

<210> 38
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ic)

<400> 38
vgyyyyhhth rvvrcb 16

<210> 39
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ic)

<400> 39
sgyyyttytm arrrcs 16

<210> 40
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ic)

<400> 40
sgyyctttm agrrcs 16

<210> 41
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ie)

<220>
<221> características diversas
<222> (3)..(5)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (7)..(8)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (12)..(14)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<400> 41
dgnnnbnnth vnnnch 16

<210> 42
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ie)

<220>
<221> características diversas
<222> (3)..(5)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (13)..(14)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<400> 42
rgnnnyhbth rdnncy 16

<210> 43
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ie)

<220>
<221> características diversas
<222> (3)..(3)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (14)..(14)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<400> 43
rgndbyhyth rdhncy 16

<210> 44
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (If)

<400> 44
vgyyytyhth rvrrcb 16

<210> 45
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (If)

<400> 45
sgyyctttytm agrrcs 16

<210> 46
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (If)

<400> 46
sgyyctttttm agrrcs 16

<210> 47
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ig)

<400> 47
ggyyctttyth agrrcc 16

<210> 48
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ig)

<400> 48
ggcyctttytm agrgcc 16

<210> 49
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ig)

<400> 49

ggctcttttm agrgcc 16

<210> 50
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ih)

<400> 50
dghyctdyth asrrcc 16

<210> 51
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ih)

<400> 51
ggcycttttth agrgcc 16

<210> 52
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (Ih)

<400> 52
ggcyctttttm agrgcc 16

<210> 53
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIc)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (25)..(26)

<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<400> 53
hhhhvvgyyy yhhthrvvrc bvhhnn 26

<210> 54
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIc)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (25)..(26)
<223> puede estar presente o no

<400> 54
mhmhmsgyyy ttytmarrrc smchhh 26

<210> 55
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIc)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (25)..(26)
<223> puede estar presente o no

<400> 55
mmmmmsgyyc ttttmagrrc sachmh 26

<210> 56
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIe)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (3)..(5)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (8)..(10)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (12)..(13)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (17)..(19)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (22)..(22)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (24)..(26)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<400> 56
nnnnndgnnn bnnthvnnnc hnhnnn 26

<210> 57
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIe)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(1)

<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (2)..(2)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (5)..(5)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (8)..(10)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (18)..(19)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (24)..(24)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (25)..(26)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<400> 57
nnhhnrgnnn yhbthrdnnc ydhhnn 26

<210> 58
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIe)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(1)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (2)..(2)

<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (8)..(8)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (19)..(19)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo

<220>
<221> características diversas
<222> (24)..(26)
<223> puede estar presente o no

<400> 58
nhhhvrgndb yhythrdhnc yrhhhh 26

<210> 59
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIf)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (25)..(25)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (26)..(26)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<400> 59
hhmhmvgyyy tyhthrvrrc bvmhhn 26

<210> 60
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIf)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (25)..(26)
<223> puede estar presente o no

<400> 60
mmmmmsgyyc ttytmagrrc smchhh 26

<210> 61
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIf)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (25)..(26)
<223> puede estar presente o no

<400> 61
mmmmmsgyyc ttttmagrrc sachmh 26

<210> 62
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIg)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (24)..(25)

<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (26)..(26)
<223> puede estar presente o no

<400> 62
hhmamggyyc ttythagrrc cvhnnm 26

<210> 63
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIg)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (25)..(26)
<223> puede estar presente o no

<400> 63
hhaamggcyc ttytmagrgc cvchhm 26

<210> 64
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIg)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (24)..(26)
<223> puede estar presente o no

<400> 64
mmaamggctc ttttmagrgc cmcymm 26

<210> 65
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIh)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(1)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (2)..(2)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (24)..(24)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (25)..(25)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (26)..(26)
<223> puede estar presente o no

<400> 65
nhaahdghyc tdythasrrc cvhbnh 26

<210> 66
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIh)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (24)..(24)

<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (25)..(25)
<223> n es a, u, t, g, y c, o un análogo nucleótido del mismo; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (26)..(26)
<223> puede estar presente o no

<400> 66
hhaamggcyc tttthagrgc cvmynm 26

<210> 67
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de acuerdo con la fórmula (IIh)

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(2)
<223> puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (24)..(26)
<223> puede estar presente o no

<400> 67
hmaaaggcyc ttttmagrgc crmyhm 26

<210> 68
<211> 13
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia Kozak

<400> 68
gccgccacca ugg 13

<210> 69
<211> 15
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> fórmula general de una secuencia estabilizada con 3-UTR

<220>
<221> características diversas
<222> (1)..(1)
<223> n es c o u

<220>
<221> unidad de repetición
<222> (5)..(5)
<223> n es a, u, t, g, o c; puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (5)..(5)
<223> n es a, u, t, g, o c

<220>
<221> características diversas
<222> (9)..(9)
<223> n es a, o u

<220>
<221> unidad de repetición
<222> (10)..(10)
<223> n es c o u, puede estar presente o no

<220>
<221> características diversas
<222> (10)..(10)
<223> n es c o u

<220>
<221> características diversas
<222> (13)..(13)
<223> n es c o u

<400> 69
nccancccnn ucncc 15

<210> 70
<211> 44
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> 3'-UTR de un gen alfa-globina (muag)

<400> 70
gcccgauggg ccucccaacg ggcccuccuc cccuccuugc accg 44

<210> 71
<211> 24

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de bucle madre de histona específica

<400> 71
caaaggctct tttcagagcc acca 24

<210> 72
<211> 24
<212> ARN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de bucle madre de histona específica

<400> 72
caaaggcucu uuucagagcc acca 24

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Péptido derivado de MUC1

<400> 73

Ser Ala Pro Asp Asn Arg Pro Ala Leu
1 5

<210> 74
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Péptido derivado de conexina

<400> 74

Phe Glu Gln Asn Thr Ala Gln Pro
1 5

<210> 75
<211> 420
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> 5T4 Proteína NP_001159864.1

<400> 75

```
Met Pro Gly Gly Cys Ser Arg Gly Pro Ala Ala Gly Asp Gly Arg Leu
1               5                  10                  15

Arg Leu Ala Arg Leu Ala Leu Val Leu Leu Gly Trp Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Ser Pro Thr Ser Ser Ala Ser Ser Phe Ser Ser Ser Ala Pro Phe Leu
        35                  40                  45

Ala Ser Ala Val Ser Ala Gln Pro Pro Leu Pro Asp Gln Cys Pro Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Glu Cys Ser Glu Ala Ala Arg Thr Val Lys Cys Val Asn Arg
65                  70                  75                  80

Asn Leu Thr Glu Val Pro Thr Asp Leu Pro Ala Tyr Val Arg Asn Leu
                85                  90                  95

Phe Leu Thr Gly Asn Gln Leu Ala Val Leu Pro Ala Gly Ala Phe Ala
            100                 105                 110

Arg Arg Pro Pro Leu Ala Glu Leu Ala Ala Leu Asn Leu Ser Gly Ser
        115                 120                 125

Arg Leu Asp Glu Val Arg Ala Gly Ala Phe Glu His Leu Pro Ser Leu
    130                 135                 140

Arg Gln Leu Asp Leu Ser His Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ser Pro Phe
145                 150                 155                 160

Ala Phe Ser Gly Ser Asn Ala Ser Val Ser Ala Pro Ser Pro Leu Val
                165                 170                 175

Glu Leu Ile Leu Asn His Ile Val Pro Pro Glu Asp Glu Arg Gln Asn
            180                 185                 190

Arg Ser Phe Glu Gly Met Val Val Ala Ala Leu Leu Ala Gly Arg Ala
        195                 200                 205

Leu Gln Gly Leu Arg Arg Leu Glu Leu Ala Ser Asn His Phe Leu Tyr
    210                 215                 220
```

```
Leu Pro Arg Asp Val Leu Ala Gln Leu Pro Ser Leu Arg His Leu Asp
225                 230                 235                 240

Leu Ser Asn Asn Ser Leu Val Ser Leu Thr Tyr Val Ser Phe Arg Asn
                245                 250                 255

Leu Thr His Leu Glu Ser Leu His Leu Glu Asp Asn Ala Leu Lys Val
            260                 265                 270

Leu His Asn Gly Thr Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Pro His Ile Arg
        275                 280                 285

Val Phe Leu Asp Asn Asn Pro Trp Val Cys Asp Cys His Met Ala Asp
    290                 295                 300

Met Val Thr Trp Leu Lys Glu Thr Glu Val Val Gln Gly Lys Asp Arg
305                 310                 315                 320

Leu Thr Cys Ala Tyr Pro Glu Lys Met Arg Asn Arg Val Leu Leu Glu
                325                 330                 335

Leu Asn Ser Ala Asp Leu Asp Cys Asp Pro Ile Leu Pro Pro Ser Leu
            340                 345                 350

Gln Thr Ser Tyr Val Phe Leu Gly Ile Val Leu Ala Leu Ile Gly Ala
        355                 360                 365

Ile Phe Leu Leu Val Leu Tyr Leu Asn Arg Lys Gly Ile Lys Lys Trp
    370                 375                 380

Met His Asn Ile Arg Asp Ala Cys Arg Asp His Met Glu Gly Tyr His
385                 390                 395                 400

Tyr Arg Tyr Glu Ile Asn Ala Asp Pro Arg Leu Thr Asn Leu Ser Ser
                405                 410                 415

Asn Ser Asp Val
            420
```

<210> 76
<211> 142
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Survivina (BIRC5) Proteína O15392

<400> 76

Met Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys Asp
1 5 10 15

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

Cys Thr Pro Glu Arg Met Ala Glu Ala Gly Phe Ile His Cys Pro Thr
35 40 45

Glu Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe Cys Phe Lys Glu Leu
50 55 60

Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asp Pro Ile Glu Glu His Lys Lys His
65 70 75 80

Ser Ser Gly Cys Ala Phe Leu Ser Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu
85 90 95

Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Lys Asn Lys
100 105 110

Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu Phe Glu Glu Thr Ala
115 120 125

Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Asp
130 135 140

<210> 77
<211> 142
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Survivina (BIRC5) Proteína NP_001159.2

<400> 77

Met Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys Asp
1 5 10 15

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

Cys Thr Pro Glu Arg Met Ala Glu Ala Gly Phe Ile His Cys Pro Thr
35 40 45

Glu Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe Cys Phe Lys Glu Leu
50 55 60

Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asp Pro Ile Glu Glu His Lys Lys His
65 70 75 80

Ser Ser Gly Cys Ala Phe Leu Ser Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu
85 90 95

Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Lys Asn Lys
100 105 110

Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu Phe Glu Glu Thr Ala
115 120 125

Glu Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Asp
130 135 140

<210> 78
<211> 180
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> NY-ESO-1 Proteína NP_001318.1

<400> 78

Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp
1 5 10 15

Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
20 25 30

Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
35 40 45

Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
50 55 60

His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala
65 70 75 80

Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe
85 90 95

Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
100 105 110

Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
115 120 125

Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
130 135 140

Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
145 150 155 160

Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
165 170 175

Gly Gln Arg Arg
180

<210> 79
<211> 1142
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MAGE-C1 Proteína NP_005453.2

<400> 79

Met Gly Asp Lys Asp Met Pro Thr Ala Gly Met Pro Ser Leu Leu Gln
1 5 10 15

Ser Ser Ser Glu Ser Pro Gln Ser Cys Pro Glu Gly Glu Asp Ser Gln
20 25 30

Ser Pro Leu Gln Ile Pro Gln Ser Ser Pro Glu Ser Asp Asp Thr Leu
35 40 45

Tyr Pro Leu Gln Ser Pro Gln Ser Arg Ser Glu Gly Glu Asp Ser Ser
50 55 60

Asp Pro Leu Gln Arg Pro Pro Glu Gly Lys Asp Ser Gln Ser Pro Leu
65 70 75 80

```
Gln Ile Pro Gln Ser Ser Pro Glu Gly Asp Asp Thr Gln Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Gln Asn Ser Gln Ser Ser Pro Glu Gly Lys Asp Ser Leu Ser Pro Leu
            100                 105                 110

Glu Ile Ser Gln Ser Pro Pro Glu Gly Glu Asp Val Gln Ser Pro Leu
        115                 120                 125

Gln Asn Pro Ala Ser Ser Phe Phe Ser Ser Ala Leu Leu Ser Ile Phe
    130                 135                 140

Gln Ser Ser Pro Glu Ser Thr Gln Ser Pro Phe Glu Gly Phe Pro Gln
145                 150                 155                 160

Ser Val Leu Gln Ile Pro Val Ser Ala Ala Ser Ser Ser Thr Leu Val
                165                 170                 175

Ser Ile Phe Gln Ser Ser Pro Glu Ser Thr Gln Ser Pro Phe Glu Gly
            180                 185                 190

Phe Pro Gln Ser Pro Leu Gln Ile Pro Val Ser Arg Ser Phe Ser Ser
        195                 200                 205

Thr Leu Leu Ser Ile Phe Gln Ser Ser Pro Glu Arg Thr Gln Ser Thr
    210                 215                 220

Phe Glu Gly Phe Ala Gln Ser Pro Leu Gln Ile Pro Val Ser Pro Ser
225                 230                 235                 240

Ser Ser Ser Thr Leu Leu Ser Leu Phe Gln Ser Phe Ser Glu Arg Thr
                245                 250                 255

Gln Ser Thr Phe Glu Gly Phe Ala Gln Ser Ser Leu Gln Ile Pro Val
            260                 265                 270

Ser Pro Ser Phe Ser Ser Thr Leu Val Ser Leu Phe Gln Ser Ser Pro
        275                 280                 285

Glu Arg Thr Gln Ser Thr Phe Glu Gly Phe Pro Gln Ser Pro Leu Gln
    290                 295                 300
```

```
Ile Pro Val Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Leu Leu Ser Leu Phe Gln
305                 310                 315                 320

Ser Ser Pro Glu Arg Thr His Ser Thr Phe Glu Gly Phe Pro Gln Ser
                325                 330                 335

Leu Leu Gln Ile Pro Met Thr Ser Ser Phe Ser Ser Thr Leu Leu Ser
            340                 345                 350

Ile Phe Gln Ser Ser Pro Glu Ser Ala Gln Ser Thr Phe Glu Gly Phe
        355                 360                 365

Pro Gln Ser Pro Leu Gln Ile Pro Gly Ser Pro Ser Phe Ser Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Leu Ser Leu Phe Gln Ser Ser Pro Glu Arg Thr His Ser Thr Phe
385                 390                 395                 400

Glu Gly Phe Pro Gln Ser Pro Leu Gln Ile Pro Met Thr Ser Ser Phe
                405                 410                 415

Ser Ser Thr Leu Leu Ser Ile Leu Gln Ser Ser Pro Glu Ser Ala Gln
            420                 425                 430

Ser Ala Phe Glu Gly Phe Pro Gln Ser Pro Leu Gln Ile Pro Val Ser
        435                 440                 445

Ser Ser Phe Ser Tyr Thr Leu Leu Ser Leu Phe Gln Ser Ser Pro Glu
    450                 455                 460

Arg Thr His Ser Thr Phe Glu Gly Phe Pro Gln Ser Pro Leu Gln Ile
465                 470                 475                 480

Pro Val Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Leu Leu Ser Leu Phe Gln
                485                 490                 495

Ser Ser Pro Glu Cys Thr Gln Ser Thr Phe Glu Gly Phe Pro Gln Ser
            500                 505                 510

Pro Leu Gln Ile Pro Gln Ser Pro Pro Glu Gly Glu Asn Thr His Ser
        515                 520                 525
```

```
Pro Leu Gln Ile Val Pro Ser Leu Pro Glu Trp Glu Asp Ser Leu Ser
    530                 535                 540

Pro His Tyr Phe Pro Gln Ser Pro Pro Gln Gly Glu Asp Ser Leu Ser
545                 550                 555                 560

Pro His Tyr Phe Pro Gln Ser Pro Pro Gln Gly Glu Asp Ser Leu Ser
                565                 570                 575

Pro His Tyr Phe Pro Gln Ser Pro Gln Gly Glu Asp Ser Leu Ser Pro
            580                 585                 590

His Tyr Phe Pro Gln Ser Pro Pro Gln Gly Glu Asp Ser Met Ser Pro
        595                 600                 605

Leu Tyr Phe Pro Gln Ser Pro Leu Gln Gly Glu Glu Phe Gln Ser Ser
    610                 615                 620

Leu Gln Ser Pro Val Ser Ile Cys Ser Ser Ser Thr Pro Ser Ser Leu
625                 630                 635                 640

Pro Gln Ser Phe Pro Glu Ser Ser Gln Ser Pro Pro Glu Gly Pro Val
                645                 650                 655

Gln Ser Pro Leu His Ser Pro Gln Ser Pro Pro Glu Gly Met His Ser
            660                 665                 670

Gln Ser Pro Leu Gln Ser Pro Glu Ser Ala Pro Glu Gly Glu Asp Ser
        675                 680                 685

Leu Ser Pro Leu Gln Ile Pro Gln Ser Pro Leu Glu Gly Glu Asp Ser
    690                 695                 700

Leu Ser Ser Leu His Phe Pro Gln Ser Pro Pro Glu Trp Glu Asp Ser
705                 710                 715                 720

Leu Ser Pro Leu His Phe Pro Gln Phe Pro Pro Gln Gly Glu Asp Phe
                725                 730                 735

Gln Ser Ser Leu Gln Ser Pro Val Ser Ile Cys Ser Ser Ser Thr Ser
            740                 745                 750
```

```
Leu Ser Leu Pro Gln Ser Phe Pro Glu Ser Pro Gln Ser Pro Pro Glu
        755                 760                 765

Gly Pro Ala Gln Ser Pro Leu Gln Arg Pro Val Ser Ser Phe Phe Ser
    770                 775                 780

Tyr Thr Leu Ala Ser Leu Leu Gln Ser Ser His Glu Ser Pro Gln Ser
785                 790                 795                 800

Pro Pro Glu Gly Pro Ala Gln Ser Pro Leu Gln Ser Pro Val Ser Ser
                805                 810                 815

Phe Pro Ser Ser Thr Ser Ser Ser Leu Ser Gln Ser Ser Pro Val Ser
            820                 825                 830

Ser Phe Pro Ser Ser Thr Ser Ser Ser Leu Ser Lys Ser Ser Pro Glu
        835                 840                 845

Ser Pro Leu Gln Ser Pro Val Ile Ser Phe Ser Ser Ser Thr Ser Leu
    850                 855                 860

Ser Pro Phe Ser Glu Glu Ser Ser Ser Pro Val Asp Glu Tyr Thr Ser
865                 870                 875                 880

Ser Ser Asp Thr Leu Leu Glu Ser Asp Ser Leu Thr Asp Ser Glu Ser
                885                 890                 895

Leu Ile Glu Ser Glu Pro Leu Phe Thr Tyr Thr Leu Asp Glu Lys Val
            900                 905                 910

Asp Glu Leu Ala Arg Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Gln Val Lys Gln Pro
        915                 920                 925

Ile Thr Lys Ala Glu Met Leu Thr Asn Val Ile Ser Arg Tyr Thr Gly
    930                 935                 940

Tyr Phe Pro Val Ile Phe Arg Lys Ala Arg Glu Phe Ile Glu Ile Leu
945                 950                 955                 960

Phe Gly Ile Ser Leu Arg Glu Val Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Val Phe
                965                 970                 975
```

Val Asn Thr Leu Asp Leu Thr Ser Glu Gly Cys Leu Ser Asp Glu Gln
980 985 990

Gly Met Ser Gln Asn Arg Leu Leu Ile Leu Ile Leu Ser Ile Ile Phe
995 1000 1005

Ile Lys Gly Thr Tyr Ala Ser Glu Glu Val Ile Trp Asp Val Leu
1010 1015 1020

Ser Gly Ile Gly Val Arg Ala Gly Arg Glu His Phe Ala Phe Gly
1025 1030 1035

Glu Pro Arg Glu Leu Leu Thr Lys Val Trp Val Gln Glu His Tyr
1040 1045 1050

Leu Glu Tyr Arg Glu Val Pro Asn Ser Ser Pro Pro Arg Tyr Glu
1055 1060 1065

Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala His Ser Glu Val Ile Lys Arg Lys
1070 1075 1080

Val Val Glu Phe Leu Ala Met Leu Lys Asn Thr Val Pro Ile Thr
1085 1090 1095

Phe Pro Ser Ser Tyr Lys Asp Ala Leu Lys Asp Val Glu Glu Arg
1100 1105 1110

Ala Gln Ala Ile Ile Asp Thr Thr Asp Asp Ser Thr Ala Thr Glu
1115 1120 1125

Ser Ala Ser Ser Ser Val Met Ser Pro Ser Phe Ser Ser Glu
1130 1135 1140

<210> 80
<211> 373
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MAGE-C2 Proteína NP_057333.1

<400> 80

Met Pro Pro Val Pro Gly Val Pro Phe Arg Asn Val Asp Asn Asp Ser
1 5 10 15

```
Pro Thr Ser Val Glu Leu Glu Asp Trp Val Asp Ala Gln His Pro Thr
            20                  25                  30

Asp Glu Glu Glu Glu Glu Ala Ser Ser Ala Ser Ser Thr Leu Tyr Leu
        35                  40                  45

Val Phe Ser Pro Ser Ser Phe Ser Thr Ser Ser Ser Leu Ile Leu Gly
    50                  55                  60

Gly Pro Glu Glu Glu Glu Val Pro Ser Gly Val Ile Pro Asn Leu Thr
65                  70                  75                  80

Glu Ser Ile Pro Ser Ser Pro Pro Gln Gly Pro Pro Gln Gly Pro Ser
                85                  90                  95

Gln Ser Pro Leu Ser Ser Cys Cys Ser Ser Phe Ser Trp Ser Ser Phe
            100                 105                 110

Ser Glu Glu Ser Ser Ser Gln Lys Gly Glu Asp Thr Gly Thr Cys Gln
        115                 120                 125

Gly Leu Pro Asp Ser Glu Ser Ser Phe Thr Tyr Thr Leu Asp Glu Lys
    130                 135                 140

Val Ala Glu Leu Val Glu Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Glu Ala Glu Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Glu Ala Glu Met Leu Met Ile Val Ile Lys Tyr Lys Asp
                165                 170                 175

Tyr Phe Pro Val Ile Leu Lys Arg Ala Arg Glu Phe Met Glu Leu Leu
            180                 185                 190

Phe Gly Leu Ala Leu Ile Glu Val Gly Pro Asp His Phe Cys Val Phe
        195                 200                 205

Ala Asn Thr Val Gly Leu Thr Asp Glu Gly Ser Asp Asp Glu Gly Met
    210                 215                 220

Pro Glu Asn Ser Leu Leu Ile Ile Ile Leu Ser Val Ile Phe Ile Lys
225                 230                 235                 240
```

```
Gly Asn Cys Ala Ser Glu Glu Val Ile Trp Glu Val Leu Asn Ala Val
                245                 250                 255

Gly Val Tyr Ala Gly Arg Glu His Phe Val Tyr Gly Glu Pro Arg Glu
            260                 265                 270

Leu Leu Thr Lys Val Trp Val Gln Gly His Tyr Leu Glu Tyr Arg Glu
        275                 280                 285

Val Pro His Ser Ser Pro Pro Tyr Tyr Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg
    290                 295                 300

Ala His Ser Glu Ser Ile Lys Lys Lys Val Leu Glu Phe Leu Ala Lys
305                 310                 315                 320

Leu Asn Asn Thr Val Pro Ser Ser Phe Pro Ser Trp Tyr Lys Asp Ala
                325                 330                 335

Leu Lys Asp Val Glu Glu Arg Val Gln Ala Thr Ile Asp Thr Ala Asp
            340                 345                 350

Asp Ala Thr Val Met Ala Ser Glu Ser Leu Ser Val Met Ser Ser Asn
        355                 360                 365

Val Ser Phe Ser Glu
    370
```

<210> 81
<211> 1255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MUC1 Proteína J05582.1

<400> 81

```
Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr
1               5                   10                  15

Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
            20                  25                  30

Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser
        35                  40                  45
```

```
Thr Glu Lys Asn Ala Val Ser Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His
    50                  55                  60

Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ser Thr Thr Gln Gly Gln Asp Val Thr Leu
65                  70                  75                  80

Ala Pro Ala Thr Glu Pro Ala Ser Gly Ser Ala Ala Thr Trp Gly Gln
                85                  90                  95

Asp Val Thr Ser Val Pro Val Thr Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Thr
            100                 105                 110

Pro Pro Ala His Asp Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Lys Pro Ala Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    130                 135                 140

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
145                 150                 155                 160

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                165                 170                 175

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            180                 185                 190

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        195                 200                 205

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    210                 215                 220

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
225                 230                 235                 240

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                245                 250                 255

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            260                 265                 270
```

```
Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        275                 280                 285

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    290                 295                 300

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
305                 310                 315                 320

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                325                 330                 335

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            340                 345                 350

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    370                 375                 380

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
385                 390                 395                 400

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                405                 410                 415

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            420                 425                 430

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        435                 440                 445

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    450                 455                 460

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
465                 470                 475                 480

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                485                 490                 495
```

```
Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            500                 505                 510

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        515                 520                 525

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    530                 535                 540

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
545                 550                 555                 560

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                565                 570                 575

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            580                 585                 590

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        595                 600                 605

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    610                 615                 620

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
625                 630                 635                 640

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                645                 650                 655

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            660                 665                 670

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        675                 680                 685

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    690                 695                 700

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
705                 710                 715                 720
```

```
Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                725                 730                 735

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            740                 745                 750

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        755                 760                 765

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    770                 775                 780

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
785                 790                 795                 800

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                805                 810                 815

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            820                 825                 830

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        835                 840                 845

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    850                 855                 860

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
865                 870                 875                 880

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                885                 890                 895

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            900                 905                 910

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        915                 920                 925

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn
    930                 935                 940
```

```
Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His Asn Val Thr Ser
945                 950                 955                 960

Ala Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu Val His Asn Gly
                965                 970                 975

Thr Ser Ala Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser Lys Ser Thr Pro Phe
            980                 985                 990

Ser Ile Pro Ser His His Ser Asp  Thr Pro Thr Thr Leu  Ala Ser His
        995                 1000                1005

Ser Thr  Lys Thr Asp Ala Ser  Ser Thr His His Ser  Ser Val Pro
    1010                1015                1020

Pro Leu  Thr Ser Ser Asn His  Ser Thr Ser Pro Gln  Leu Ser Thr
    1025                1030                1035

Gly Val  Ser Phe Phe Phe Leu  Ser Phe His Ile Ser  Asn Leu Gln
    1040                1045                1050

Phe Asn  Ser Ser Leu Glu Asp  Pro Ser Thr Asp Tyr  Tyr Gln Glu
    1055                1060                1065

Leu Gln  Arg Asp Ile Ser Glu  Met Phe Leu Gln Ile  Tyr Lys Gln
    1070                1075                1080

Gly Gly  Phe Leu Gly Leu Ser  Asn Ile Lys Phe Arg  Pro Gly Ser
    1085                1090                1095

Val Val  Val Gln Leu Thr Leu  Ala Phe Arg Glu Gly  Thr Ile Asn
    1100                1105                1110

Val His  Asp Val Glu Thr Gln  Phe Asn Gln Tyr Lys  Thr Glu Ala
    1115                1120                1125

Ala Ser  Arg Tyr Asn Leu Thr  Ile Ser Asp Val Ser  Val Ser Asp
    1130                1135                1140

Val Pro  Phe Pro Phe Ser Ala  Gln Ser Gly Ala Gly  Val Pro Gly
    1145                1150                1155
```

```
Trp Gly  Ile Ala Leu Leu Val  Leu Val Cys Val Leu  Val Ala Leu
    1160                1165                1170

Ala Ile  Val Tyr Leu Ile Ala  Leu Ala Val Cys Gln  Cys Arg Arg
    1175                1180                1185

Lys Asn  Tyr Gly Gln Leu Asp  Ile Phe Pro Ala Arg  Asp Thr Tyr
    1190                1195                1200

His Pro  Met Ser Glu Tyr Pro  Thr Tyr His Thr His  Gly Arg Tyr
    1205                1210                1215

Val Pro  Pro Ser Ser Thr Asp  Arg Ser Pro Tyr Glu  Lys Val Ser
    1220                1225                1230

Ala Gly  Asn Gly Gly Ser Ser  Leu Ser Tyr Thr Asn  Pro Ala Val
    1235                1240                1245

Ala Ala  Ala Ser Ala Asn Leu
    1250                1255
```

<210> 82
<211> 555
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MUC1 Proteína 5xVNTR

<400> 82

```
Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr
1               5                  10                  15

Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
            20                  25                  30

Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser
        35                  40                  45

Thr Glu Lys Asn Ala Val Ser Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His
    50                  55                  60

Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ser Thr Thr Gln Gly Gln Asp Val Thr Leu
65                  70                  75                  80
```

```
Ala Pro Ala Thr Glu Pro Ala Ser Gly Ser Ala Ala Thr Trp Gly Gln
                85                  90                  95

Asp Val Thr Ser Val Pro Val Thr Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Thr
            100                 105                 110

Pro Pro Ala His Asp Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Lys Pro Ala Pro
        115                 120                 125

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    130                 135                 140

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
145                 150                 155                 160

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                165                 170                 175

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            180                 185                 190

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        195                 200                 205

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    210                 215                 220

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
225                 230                 235                 240

Ala Pro Asp Asn Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His
                245                 250                 255

Asn Val Thr Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu
            260                 265                 270

Val His Asn Gly Thr Ser Ala Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser Lys
        275                 280                 285

Ser Thr Pro Phe Ser Ile Pro Ser His His Ser Asp Thr Pro Thr Thr
    290                 295                 300
```

```
Leu Ala Ser His Ser Thr Lys Thr Asp Ala Ser Ser Thr His His Ser
305                 310                 315                 320

Ser Val Pro Pro Leu Thr Ser Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln Leu
                325                 330                 335

Ser Thr Gly Val Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu
            340                 345                 350

Gln Phe Asn Ser Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu
        355                 360                 365

Leu Gln Arg Asp Ile Ser Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly
    370                 375                 380

Gly Phe Leu Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser Val Val
385                 390                 395                 400

Val Gln Leu Thr Leu Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His Asp
                405                 410                 415

Val Glu Thr Gln Phe Asn Gln Tyr Lys Thr Glu Ala Ala Ser Arg Tyr
            420                 425                 430

Asn Leu Thr Ile Ser Asp Val Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe
        435                 440                 445

Ser Ala Gln Ser Gly Ala Gly Val Pro Gly Trp Gly Ile Ala Leu Leu
    450                 455                 460

Val Leu Val Cys Val Leu Val Ala Leu Ala Ile Val Tyr Leu Ile Ala
465                 470                 475                 480

Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile
                485                 490                 495

Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr
            500                 505                 510

His Thr His Gly Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro
        515                 520                 525
```

Tyr Glu Lys Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr
530 535 540

Asn Pro Ala Val Ala Ala Ala Ser Ala Asn Leu
545 550 555

<210> 83
<211> 3768
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> MUC1 CDS tipo natural

<400> 83

Ala Thr Gly Ala Cys Ala Cys Cys Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr
20 25 30

Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Cys Ala
35 40 45

Gly Thr Gly Cys Thr Thr Ala Cys Ala Gly Thr Thr Gly Thr Thr Ala
50 55 60

Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Thr Gly Cys
65 70 75 80

Ala Ala Gly Cys Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Gly Thr
85 90 95

Gly Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Gly Gly Ala Gly Ala Cys Thr Thr
100 105 110

Cys Gly Gly Cys Thr Ala Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly
115 120 125

Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Thr Cys Thr
130 135 140

Ala Cys Thr Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Thr Gly Cys Thr Gly
145 150 155 160

```
Thr Gly Ala Gly Thr Ala Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly
                165                 170                 175

Cys Gly Thr Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys
            180                 185                 190

Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Gly Cys Thr
        195                 200                 205

Cys Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Ala Cys Ala Gly Gly Ala Thr Gly Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Gly
225                 230                 235                 240

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Cys Cys Ala Cys Gly Gly Ala Ala Cys
                245                 250                 255

Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys
            260                 265                 270

Thr Gly Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly
        275                 280                 285

Gly Ala Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Thr Cys Cys
    290                 295                 300

Cys Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys
305                 310                 315                 320

Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys
                325                 330                 335

Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Ala Thr Gly
            340                 345                 350

Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala
        355                 360                 365

Cys Ala Ala Cys Ala Ala Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly
    370                 375                 380
```

```
Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys
385                 390                 395                 400

Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys
                405                 410                 415

Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys
            420                 425                 430

Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr
        435                 440                 445

Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys
    450                 455                 460

Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly
465                 470                 475                 480

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys
                485                 490                 495

Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys
            500                 505                 510

Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
        515                 520                 525

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys
    530                 535                 540

Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys
545                 550                 555                 560

Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys
                565                 570                 575

Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly
            580                 585                 590

Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala
        595                 600                 605
```

```
Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys
625                 630                 635                 640

Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys
                645                 650                 655

Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys
            660                 665                 670

Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr
        675                 680                 685

Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys
    690                 695                 700

Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly
705                 710                 715                 720

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys
                725                 730                 735

Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys
            740                 745                 750

Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
        755                 760                 765

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys
    770                 775                 780

Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys
785                 790                 795                 800

Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys
                805                 810                 815

Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly
            820                 825                 830
```

```
Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala
        835                 840                 845

Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly
    850                 855                 860

Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys
865                 870                 875                 880

Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys
                885                 890                 895

Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys
            900                 905                 910

Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr
        915                 920                 925

Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys
    930                 935                 940

Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly
945                 950                 955                 960

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys
                965                 970                 975

Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys
            980                 985                 990

Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
        995                 1000                1005

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1010                1015                1020

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1025                1030                1035

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1040                1045                1050
```

```
Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1055                1060                1065

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1070                1075                1080

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1085                1090                1095

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1100                1105                1110

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1115                1120                1125

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1130                1135                1140

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1145                1150                1155

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1160                1165                1170

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1175                1180                1185

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1190                1195                1200

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1205                1210                1215

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1220                1225                1230

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1235                1240                1245

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1250                1255                1260
```

```
Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1265                1270                1275

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1280                1285                1290

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1295                1300                1305

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1310                1315                1320

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1325                1330                1335

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1340                1345                1350

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1355                1360                1365

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1370                1375                1380

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1385                1390                1395

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1400                1405                1410

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1415                1420                1425

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1430                1435                1440

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1445                1450                1455

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1460                1465                1470
```

```
Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1475                1480                1485

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1490                1495                1500

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1505                1510                1515

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1520                1525                1530

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1535                1540                1545

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1550                1555                1560

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1565                1570                1575

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1580                1585                1590

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1595                1600                1605

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1610                1615                1620

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1625                1630                1635

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1640                1645                1650

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1655                1660                1665

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1670                1675                1680
```

```
Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1685                 1690                 1695

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1700                 1705                 1710

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1715                 1720                 1725

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1730                 1735                 1740

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1745                 1750                 1755

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1760                 1765                 1770

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1775                 1780                 1785

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1790                 1795                 1800

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1805                 1810                 1815

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1820                 1825                 1830

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1835                 1840                 1845

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1850                 1855                 1860

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1865                 1870                 1875

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1880                 1885                 1890
```

```
Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1895                1900                1905

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1910                1915                1920

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1925                1930                1935

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    1940                1945                1950

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    1955                1960                1965

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    1970                1975                1980

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    1985                1990                1995

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2000                2005                2010

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    2015                2020                2025

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2030                2035                2040

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    2045                2050                2055

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2060                2065                2070

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    2075                2080                2085

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2090                2095                2100
```

```
Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    2105                 2110                 2115

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2120                 2125                 2130

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    2135                 2140                 2145

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2150                 2155                 2160

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    2165                 2170                 2175

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2180                 2185                 2190

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    2195                 2200                 2205

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2210                 2215                 2220

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    2225                 2230                 2235

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2240                 2245                 2250

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    2255                 2260                 2265

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2270                 2275                 2280

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    2285                 2290                 2295

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2300                 2305                 2310
```

```
Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    2315                2320                2325

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2330                2335                2340

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    2345                2350                2355

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2360                2365                2370

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    2375                2380                2385

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2390                2395                2400

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    2405                2410                2415

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2420                2425                2430

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    2435                2440                2445

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2450                2455                2460

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    2465                2470                2475

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2480                2485                2490

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    2495                2500                2505

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2510                2515                2520
```

```
Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    2525                2530                2535

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2540                2545                2550

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    2555                2560                2565

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2570                2575                2580

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    2585                2590                2595

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2600                2605                2610

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    2615                2620                2625

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2630                2635                2640

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    2645                2650                2655

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2660                2665                2670

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    2675                2680                2685

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2690                2695                2700

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    2705                2710                2715

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2720                2725                2730
```

```
Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Cys
    2735                2740                2745

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2750                2755                2760

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Cys Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Gly
    2765                2770                2775

Gly Cys  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2780                2785                2790

Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Cys  Cys Ala Gly Cys Cys  Cys Ala Thr
    2795                2800                2805

Gly Gly  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2810                2815                2820

Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Ala  Ala Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Cys
    2825                2830                2835

Gly Cys  Cys Thr Thr Gly Gly  Gly Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Cys
    2840                2845                2850

Gly Cys  Cys Cys Cys Thr Cys  Cys Ala Gly Thr Cys  Cys Ala Cys
    2855                2860                2865

Ala Ala  Thr Gly Thr Cys Ala  Cys Cys Thr Cys Gly  Gly Cys Cys
    2870                2875                2880

Thr Cys  Ala Gly Gly Cys Thr  Cys Thr Gly Cys Ala  Thr Cys Ala
    2885                2890                2895

Gly Gly  Cys Thr Cys Ala Gly  Cys Thr Thr Cys Thr  Ala Cys Thr
    2900                2905                2910

Cys Thr  Gly Gly Thr Gly Cys  Ala Cys Ala Ala Cys  Gly Gly Cys
    2915                2920                2925

Ala Cys  Cys Thr Cys Thr Gly  Cys Cys Ala Gly Gly  Gly Cys Thr
    2930                2935                2940
```

```
Ala Cys  Cys Ala Cys Ala Ala  Cys Cys Cys Cys Ala  Gly Cys Cys
    2945                2950                2955

Ala Gly  Cys Ala Ala Gly Ala  Gly Cys Ala Cys Thr  Cys Cys Ala
    2960                2965                2970

Thr Thr  Cys Thr Cys Ala Ala  Thr Thr Cys Cys Cys  Ala Gly Cys
    2975                2980                2985

Cys Ala  Cys Cys Ala Cys Thr  Cys Thr Gly Ala Thr  Ala Cys Thr
    2990                2995                3000

Cys Cys  Thr Ala Cys Cys Ala  Cys Cys Cys Thr Thr  Gly Cys Cys
    3005                3010                3015

Ala Gly  Cys Cys Ala Thr Ala  Gly Cys Ala Cys Cys  Ala Ala Gly
    3020                3025                3030

Ala Cys  Thr Gly Ala Thr Gly  Cys Cys Ala Gly Thr  Ala Gly Cys
    3035                3040                3045

Ala Cys  Thr Cys Ala Cys Cys  Ala Thr Ala Gly Cys  Thr Cys Gly
    3050                3055                3060

Gly Thr  Ala Cys Cys Thr Cys  Cys Thr Cys Thr Cys  Ala Cys Cys
    3065                3070                3075

Thr Cys  Cys Thr Cys Cys Ala  Ala Thr Cys Ala Cys  Ala Gly Cys
    3080                3085                3090

Ala Cys  Thr Thr Cys Thr Cys  Cys Cys Cys Ala Gly  Thr Thr Gly
    3095                3100                3105

Thr Cys  Thr Ala Cys Thr Gly  Gly Gly Gly Thr Cys  Thr Cys Thr
    3110                3115                3120

Thr Thr  Cys Thr Thr Thr Thr  Thr Cys Cys Thr Gly  Thr Cys Thr
    3125                3130                3135

Thr Thr  Thr Cys Ala Cys Ala  Thr Thr Thr Cys Ala  Ala Ala Cys
    3140                3145                3150
```

```
Cys Thr  Cys Cys Ala Gly Thr  Thr Thr Ala Ala Thr  Thr Cys Cys
    3155                 3160                 3165

Thr Cys  Thr Cys Thr Gly Gly  Ala Ala Gly Ala Thr  Cys Cys Cys
    3170                 3175                 3180

Ala Gly  Cys Ala Cys Cys Gly  Ala Cys Thr Ala Cys  Thr Ala Cys
    3185                 3190                 3195

Cys Ala  Ala Gly Ala Gly Cys  Thr Gly Cys Ala Gly  Ala Gly Ala
    3200                 3205                 3210

Gly Ala  Cys Ala Thr Thr Thr  Cys Thr Gly Ala Ala  Ala Thr Gly
    3215                 3220                 3225

Thr Thr  Thr Thr Thr Gly Cys  Ala Gly Ala Thr Thr  Thr Ala Thr
    3230                 3235                 3240

Ala Ala  Ala Cys Ala Ala Gly  Gly Gly Gly Gly Thr  Thr Thr Thr
    3245                 3250                 3255

Cys Thr  Gly Gly Gly Cys Cys  Thr Cys Thr Cys Cys  Ala Ala Thr
    3260                 3265                 3270

Ala Thr  Thr Ala Ala Gly Thr  Thr Cys Ala Gly Gly  Cys Cys Ala
    3275                 3280                 3285

Gly Gly  Ala Thr Cys Thr Gly  Thr Gly Gly Thr Gly  Gly Thr Ala
    3290                 3295                 3300

Cys Ala  Ala Thr Thr Gly Ala  Cys Thr Cys Thr Gly  Gly Cys Cys
    3305                 3310                 3315

Thr Thr  Cys Cys Gly Ala Gly  Ala Ala Gly Gly Thr  Ala Cys Cys
    3320                 3325                 3330

Ala Thr  Cys Ala Ala Thr Gly  Thr Cys Cys Ala Cys  Gly Ala Cys
    3335                 3340                 3345

Gly Thr  Gly Gly Ala Gly Ala  Cys Ala Cys Ala Gly  Thr Thr Cys
    3350                 3355                 3360
```

```
Ala Ala  Thr Cys Ala Gly Thr  Ala Thr Ala Ala Ala  Ala Cys Gly
    3365                 3370                 3375

Gly Ala  Ala Gly Cys Ala Gly  Cys Cys Thr Cys Thr  Cys Gly Ala
    3380                 3385                 3390

Thr Ala  Thr Ala Ala Cys Cys  Thr Gly Ala Cys Gly  Ala Thr Cys
    3395                 3400                 3405

Thr Cys  Ala Gly Ala Cys Gly  Thr Cys Ala Gly Cys  Gly Thr Gly
    3410                 3415                 3420

Ala Gly  Thr Gly Ala Thr Gly  Thr Gly Cys Cys Ala  Thr Thr Thr
    3425                 3430                 3435

Cys Cys  Thr Thr Thr Cys Thr  Cys Thr Gly Cys Cys  Cys Ala Gly
    3440                 3445                 3450

Thr Cys  Thr Gly Gly Gly Gly  Cys Thr Gly Gly Gly  Gly Thr Gly
    3455                 3460                 3465

Cys Cys  Ala Gly Gly Cys Thr  Gly Gly Gly Gly Cys  Ala Thr Cys
    3470                 3475                 3480

Gly Cys  Gly Cys Thr Gly Cys  Thr Gly Gly Thr Gly  Cys Thr Gly
    3485                 3490                 3495

Gly Thr  Cys Thr Gly Thr Gly  Thr Thr Cys Thr Gly  Gly Thr Thr
    3500                 3505                 3510

Gly Cys  Gly Cys Thr Gly Gly  Cys Cys Ala Thr Thr  Gly Thr Cys
    3515                 3520                 3525

Thr Ala  Thr Cys Thr Cys Ala  Thr Thr Gly Cys Cys  Thr Thr Gly
    3530                 3535                 3540

Gly Cys  Thr Gly Thr Cys Thr  Gly Thr Cys Ala Gly  Thr Gly Cys
    3545                 3550                 3555

Cys Gly  Cys Cys Gly Ala Ala  Ala Gly Ala Ala Cys  Thr Ala Cys
    3560                 3565                 3570
```

```
Gly Gly  Gly Cys Ala Gly Cys  Thr Gly Gly Ala Cys  Ala Thr Cys
    3575                 3580                 3585

Thr Thr  Thr Cys Cys Ala Gly  Cys Cys Cys Gly Gly  Gly Ala Thr
    3590                 3595                 3600

Ala Cys  Cys Thr Ala Cys Cys  Ala Thr Cys Cys Thr  Ala Thr Gly
    3605                 3610                 3615

Ala Gly  Cys Gly Ala Gly Thr  Ala Cys Cys Cys Cys  Ala Cys Cys
    3620                 3625                 3630

Thr Ala  Cys Cys Ala Cys Ala  Cys Cys Cys Ala Thr  Gly Gly Gly
    3635                 3640                 3645

Cys Gly  Cys Thr Ala Thr Gly  Thr Gly Cys Cys Cys  Cys Cys Thr
    3650                 3655                 3660

Ala Gly  Cys Ala Gly Thr Ala  Cys Cys Gly Ala Thr  Cys Gly Thr
    3665                 3670                 3675

Ala Gly  Cys Cys Cys Cys Thr  Ala Thr Gly Ala Gly  Ala Ala Gly
    3680                 3685                 3690

Gly Thr  Thr Thr Cys Thr Gly  Cys Ala Gly Gly Thr  Ala Ala Cys
    3695                 3700                 3705

Gly Gly  Thr Gly Gly Cys Ala  Gly Cys Ala Gly Cys  Cys Thr Cys
    3710                 3715                 3720

Thr Cys  Thr Thr Ala Cys Ala  Cys Ala Ala Ala Cys  Cys Cys Ala
    3725                 3730                 3735

Gly Cys  Ala Gly Thr Gly Gly  Cys Ala Gly Cys Cys  Gly Cys Thr
    3740                 3745                 3750

Thr Cys  Thr Gly Cys Cys Ala  Ala Cys Thr Thr Gly  Thr Ala Gly
    3755                 3760                 3765
```

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición que comprende al menos un ARNm que codifica una combinación de antígenos capaces de inducir una respuesta inmunitaria (adaptiva) en un mamífero, en donde los antígenos se seleccionan del grupo que consiste de 5T4 (Glicoproteína Trofoblástica, TPBG), Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5), NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York, CTAG1B), MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1), MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2), y MUC1 (Mucina 1). La invención se refiere adicionalmente a una vacuna que comprende al menos un ARNm que codifica tal combinación de antígenos, y al uso de la composición (para la preparación de una vacuna) y/o de la vacuna para inducir una respuesta inmunitaria (adaptiva) para el tratamiento de cáncer de pulmón, de manera preferente de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), y enfermedades o trastornos relacionados con el mismo. Finalmente, la invención se refiere a kits, particularmente a kits de partes, que contienen la composición y/o la vacuna.

5T4 (GC)-muag-A64-C30

GGGAGAAAGCUUACCAUGCCCGGCGGGUGCAGCCGGGGCCCGGCCGCCGGGGACGGCCGCC
UGCGGCUCGCGCGCCUGGCCCUGGUGCUCCUGGGGUGGGUCUCCAGCUCCAGCCCCACCUC
CAGCGCCUCCAGCUUCUCCAGCUCCGCCCCCUUCCUGGCCAGCGCGGUGUCCGCCCAGCCC
CCGCUCCCCGACCAGUGCCCCGCCCUGUGCGAGUGCAGCGAGGCCGCGCGGACCGUGAAGU
GCGUCAACCGCAACCUGACGGAGGUGCCCACCGACCUCCCGGCCUACGUGCGGAACCUGUU
CCUGACCGGCAACCAGCUCGCCGUCCUGCCCGCCGGCGCCUUCGCGCGCCGGCCGCCCCUG
GCCGAGCUCGCCGCCCUGAACCUGUCCGGGAGCCGCCUCGACGAGGUGCGGGCCGGCGCGU
UCGAGCACCUGCCGUCCCUGCGCCAGCUCGACCUGAGCCACAACCCCCUGGCCGACCUCUC
CCCCUUCGCCUUCAGCGGGAGCAACGCCUCCGUGAGCGCCCCCUCCCCGCUGGUCGAGCUG
AUCCUCAACCACAUCGUGCCCCCCGAGGACGAGCGGCAGAACCGCAGCUUCGAGGGCAUGG
UGGUCGCGGCCCUGCUGGCCGGGCGGGCCCUCCAGGGCCUGCGCCGGCUGGAGCUCGCCUC
CAACCACUUCCUGUACCUGCCCCGCGACGUGCUCGCGCAGCUGCCGAGCCUGCGGCACCUC
GACCUGUCCAACAACAGCCUGGUGUCCCUCACCUACGUCAGCUUCCGCAACCUGACGCACC
UGGAGUCCCUCCACCUGGAGGACAACGCCCUGAAGGUGCUGCACAACGGCACCCUCGCCGA
GCUGCAGGGGCUGCCCCACAUCCGGGUGUUCCUCGACAACAACCCCUGGGUCUGCGACUGC
CACAUGGCCGACAUGGUGACCUGGCUGAAGGAGACCGAGGUGGUCCAGGGCAAGGACCGCC
UGACGUGCGCGUACCCCGAGAAGAUGCGGAACCGGGUGCUCCUGGAGCUGAACAGCGCCGA
CCUCGACUGCGACCCGAUCCUGCCCCCCUCCCUGCAGACCAGCUACGUGUUCCUCGGGAUC
GUCCUGGCCCUGAUCGGCGCCAUCUUCCUCCUGGUGCUGUACCUCAACCGCAAGGGCAUCA
AGAAGUGGAUGCACAACAUCCGGGACGCCUGCCGCGACCACAUGGAGGGGUACCACUACCG
GUACGAGAUCAACGCGGACCCCCGCCUGACCAACCUGUCCAGCAACUCCGACGUCUGACCA
CUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCCUCCCCUCCUUGCAC
CGAGAUUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAUAUUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCUCUAGACAAUUGGA
AUU

Fig. 1

5T4 (GC)-muag-A64-C30-histonaSL

GGGAGAAAGCUUACCAUGCCCGGCGGGUGCAGCCGGGGCCCGGCCGCCGGGGACGGCCGC
CUGCGGCUCGCGCGCCUGGCCCUGGUGCUCCUGGGGUGGGUCUCCAGCUCCAGCCCCACC
UCCAGCGCCUCCAGCUUCUCCAGCUCCGCCCCCUUCCUGGCCAGCGCGGUGUCCGCCCAG
CCCCCGCUCCCCGACCAGUGCCCCGCCCUGUGCGAGUGCAGCGAGGCCGCGCGGACCGUG
AAGUGCGUCAACCGCAACCUGACGGAGGUGCCCACCGACCUCCCGGCCUACGUGCGGAAC
CUGUUCCUGACCGGCAACCAGCUCGCCGUCCUGCCCGCCGGCGCCUUCGCGCGCCGGCCG
CCCCUGGCCGAGCUCGCCGCCCUGAACCUGUCCGGGAGCCGCCUCGACGAGGUGCGGGCC
GGCGCGUUCGAGCACCUGCCGUCCCUGCGCCAGCUCGACCUGAGCCACAACCCCCUGGCC
GACCUCUCCCCCUUCGCCUUCAGCGGGAGCAACGCCUCCGUGAGCGCCCCCUCCCCGCUG
GUCGAGCUGAUCCUCAACCACAUCGUGCCCCCCGAGGACGAGCGGCAGAACCGCAGCUUC
GAGGGCAUGGUGGUCGCGGCCCUGCUGGCCGGGCGGGCCCUCCAGGGCCUGCGCCGGCUG
GAGCUCGCCUCCAACCACUUCCUGUACCUGCCCCGCGACGUGCUCGCGCAGCUGCCGAGC
CUGCGGCACCUCGACCUGUCCAACAACAGCCUGGUGUCCCUCACCUACGUCAGCUUCCGC
AACCUGACGCACCUGGAGUCCCUCCACCUGGAGGACAACGCCCUGAAGGUGCUGCACAAC
GGCACCCUCGCCGAGCUGCAGGGGCUGCCCCACAUCCGGGUGUUCCUCGACAACAACCCC
UGGGUCUGCGACUGCCACAUGGCCGACAUGGUGACCUGGCUGAAGGAGACCGAGGUGGUC
CAGGGCAAGGACCGCCUGACGUGCGCGUACCCCGAGAAGAUGCGGAACCGGGUGCUCCUG
GAGCUGAACAGCGCCGACCUCGACUGCGACCCGAUCCUGCCCCCUCCCUGCAGACCAGC
UACGUGUUCCUCGGGAUCGUCCUGGCCCUGAUCGGCGCCAUCUUCCUCCUGGUGCUGUAC
CUCAACCGCAAGGGCAUCAAGAAGUGGAUGCACAACAUCCGGGACGCCUGCCGCGACCAC
AUGGAGGGGUACCACUACCGGUACGAGAUCAACGCGGACCCCCGCCUGACCAACCUGUCC
AGCAACUCCGACGUCUGACCACUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACG
GGCCCUCCUCCCCUCCUUGCACCGAGAUUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUGCAUCCCCCCCCCCCCCCCCCC
CCCCCCCCCCCCAAAGGCUCUUUUCAGAGCCACCAGAAUU

Fig. 2

5T4 CDS tipo natural

AUGCCUGGGGGGUGCUCCCGGGGCCCCGCCGCCGGGGACGGGCGUCUGCGGCUGGCGCGAC
UAGCGCUGGUACUCCUGGGCUGGGUCUCCUCGUCUUCUCCCACCUCCUCGGCAUCCUCCUU
CUCCUCCUCGGCGCCGUUCCUGGCUUCCGCCGUGUCCGCCCAGCCCCCGCUGCCGGACCAG
UGCCCCGCGCUGUGCGAGUGCUCCGAGGCAGCGCGCACAGUCAAGUGCGUUAACCGCAAUC
UGACCGAGGUGCCCACGGACCUGCCCGCCUACGUGCGCAACCUCUUCCUUACCGGCAACCA
GCUGGCCGUGCUCCCUGCCGGCGCCUUCGCCCGCCGGCCGCCGCUGGCGGAGCUGGCCGCG
CUCAACCUCAGCGGCAGCCGCCUGGACGAGGUGCGCGCGGGCGCCUUCGAGCAUCUGCCCA
GCCUGCGCCAGCUCGACCUCAGCCACAACCCACUGGCCGACCUCAGUCCCUUCGCUUUCUC
GGGCAGCAAUGCCAGCGUCUCGGCCCCCAGUCCCCUUGUGGAACUGAUCCUGAACCACAUC
GUGCCCCCUGAAGAUGAGCGGCAGAACCGGAGCUUCGAGGGCAUGGUGGUGGCGGCCCUGC
UGGCGGGCCGUGCACUGCAGGGGCUCCGCCGCUUGGAGCUGGCCAGCAACCACUUCCUUUA
CCUGCCGCGGGAUGUGCUGGCCCAACUGCCCAGCCUCAGGCACCUGGACUUAAGUAAUAAU
UCGCUGGUGAGCCUGACCUACGUGUCCUUCCGCAACCUGACACAUCUAGAAAGCCUCCACC
UGGAGGACAAUGCCCUCAAGGUCCUUCACAAUGGCACCCUGGCUGAGUUGCAAGGUCUACC
CCACAUUAGGGUUUUCCUGGACAACAAUCCCUGGGUCUGCGACUGCCACAUGGCAGACAUG
GUGACCUGGCUCAAGGAAACAGAGGUAGUGCAGGGCAAAGACCGGCUCACCUGUGCAUAUC
CGGAAAAAAAUGAGGAAUCGGGUCCUCUUGGAACUCAACAGUGCUGACCUGGACUGUGACCC
GAUUCUUCCCCCAUCCCUGCAAACCUCUUAUGUCUUCCUGGGUAUUGUUUUAGCCCUGAUA
GGCGCUAUUUUCCUCCUGGUUUUGUAUUUGAACCGCAAGGGGAUAAAAAAGUGGAUGCAUA
ACAUCAGAGAUGCCUGCAGGGAUCACAUGGAAGGGUAUCAUUACAGAUAUGAAAUCAAUGC
GGACCCCAGAUUAACGAACCUCAGUUCUAACUCGGAUGUCUGA

Fig. 3

5T4 CDS optimizado por GC

AUGCCCGGCGGGUGCAGCCGGGGCCCGGCCGCCGGGGACGGCCGCCUGCGGCUCGCGCGCC
UGGCCCUGGUGCUCCUGGGGUGGGGUCUCCAGCUCCAGCCCCACCUCCAGCGCCUCCAGCUU
CUCCAGCUCCGCCCCCUUCCUGGCCAGCGCGGUGUCCGCCCAGCCCCCGCUCCCCGACCAG
UGCCCCGCCCUGUGCGAGUGCAGCGAGGCCGCGCGGACCGUGAAGUGCGUCAACCGCAACC
UGACGGAGGUGCCCACCGACCUCCCGGCCUACGUGCGGAACCUGUUCCUGACCGGCAACCA
GCUCGCCGUCCUGCCCGCCGGCGCCUUCGCGCGCCGGCCGCCCCUGGCCGAGCUCGCCGCC
CUGAACCUGUCCGGGAGCCGCCUCGACGAGGUGCGGGCCGGCGCGUUCGAGCACCUGCCGU
CCCUGCGCCAGCUCGACCUGAGCCACAACCCCCUGGCCGACCUCUCCCCCUUCGCCUUCAG
CGGGAGCAACGCCUCCGUGAGCGCCCCCUCCCCGCUGGUCGAGCUGAUCCUCAACCACAUC
GUGCCCCCCGAGGACGAGCGGCAGAACCGCAGCUUCGAGGGCAUGGUGGUCGCGGCCCUGC
UGGCCGGGCGGGCCCUCCAGGGCCUGCGCCGGCUGGAGCUCGCCUCCAACCACUUCCUGUA
CCUGCCCCGCGACGUGCUCGCGCAGCUGCCGAGCCUGCGGCACCUCGACCUGUCCAACAAC
AGCCUGGUGUCCCUCACCUACGUCAGCUUCCGCAACCUGACGCACCUGGAGUCCCUCCACC
UGGAGGACAACGCCCUGAAGGUGCUGCACAACGGCACCCUCGCCGAGCUGCAGGGGCUGCC
CCACAUCCGGGUGUUCCUCGACAACAACCCCUGGGUCUGCGACUGCCACAUGGCCGACAUG
GUGACCUGGCUGAAGGAGACCGAGGUGGUCCAGGGCAAGGACCGCCUGACGUGCGCGUACC
CCGAGAAGAUGCGGAACCGGGUGCUCCUGGAGCUGAACAGCGCCGACCUCGACUGCGACCC
GAUCCUGCCCCCCUCCCUGCAGACCAGCUACGUGUUCCUCGGGAUCGUCCUGGCCCUGAUC
GGCGCCAUCUUCCUCCUGGUGCUGUACCUCAACCGCAAGGGCAUCAAGAAGUGGAUGCACA
ACAUCCGGGACGCCUGCCGCGACCACAUGGAGGGGUACCACUACCGGUACGAGAUCAACGC
GGACCCCCGCCUGACCAACCUGUCCAGCAACUCCGACGUCUGA

Fig. 4

Survivina (GC)-muag-A64-C30

GGGAGAAAGCUUACCAUGGGCGCCCCCACCCUGCCGCCGGCCUGGCAGCCGUUCCUCAAGG
ACCACCGCAUCUCGACCUUCAAGAACUGGCCGUUCCUGGAGGGCUGCGCGUGCACCCCGGA
GCGGAUGGCCGAGGCCGGCUUCAUCCACUGCCCCACCGAGAACGAGCCGGACCUGGCCCAG
UGCUUCUUCUGCUUCAAGGAGCUGGAGGGCUGGGAGCCGGACGACGACCCGAUCGAGGAGC
ACAAGAAGCACAGCAGCGGCUGCGCCUUCCUGAGCGUGAAGAAGCAGUUCGAGGAGCUGAC
GCUCGGGGAGUUCCUGAAGCUGGACCGGGAGCGGGCCAAGAACAAGAUCGCGAAGGAGACC
AACAACAAGAAGAAGGAGUUCGAGGAGACCGCCAAGAAGGUGCGGCGGGCCAUCGAGCAGC
UGGCCGCCAUGGACUGACCACUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGG
CCCUCCUCCCCCUCCUUGCACCGAGAUUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUAUUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC
CCCCCCUCUAGACAAUUGGAAUU

Fig. 5

Survivina (GC)-muag-A64-C30-histonaSL

GGGAGAAAGCUUACCAUGGGCGCCCCCACCCUGCCGCCGGCCUGGCAGCCGUUCCUCAAG
GACCACCGCAUCUCGACCUUCAAGAACUGGCCGUUCCUGGAGGGCUGCGCGUGCACCCCG
GAGCGGAUGGCCGAGGCCGGCUUCAUCCACUGCCCCACCGAGAACGAGCCGGACCUGGCC
CAGUGCUUCUUCUGCUUCAAGGAGCUGGAGGGCUGGGAGCCGGACGACGACCCGAUCGAG
GAGCACAAGAAGCACAGCAGCGGCUGCGCCUUCCUGAGCGUGAAGAAGCAGUUCGAGGAG
CUGACGCUCGGGGAGUUCCUGAAGCUGGACCGGGAGCGGGCCAAGAACAAGAUCGCGAAG
GAGACCAACAACAAGAAGAAGGAGUUCGAGGAGACCGCCAAGAAGGUGCGGCGGGCCAUC
GAGCAGCUGGCCGCCAUGGACUGACCACUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUC
CCAACGGGCCCUCCUCCCCCUCCUUGCACCGAGAUUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUGCAUCCCCCCCCCCCCC
CCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAAGGCUCUUUUCAGAGCCACCAGAAUU

Fig. 6

Survivina CDS tipo natural

AUGGGUGCCCCGACGUUGCCCCCUGCCUGGCAGCCCUUUCUCAAGGACCACCGCAUCUCUAC
AUUCAAGAACUGGCCCUUCUUGGAGGGCUGCGCCUGCACCCCGGAGCGGAUGGCCGAGGCUG
GCUUCAUCCACUGCCCCACUGAGAACGAGCCAGACUUGGCCCAGUGUUUCUUCUGCUUCAAG
GAGCUGGAAGGCUGGGAGCCAGAUGACGACCCCAUAGAGGAACAUAAAAAGCAUUCGUCCGG
UUGCGCUUUCCUUUCUGUCAAGAAGCAGUUUGAAGAAUUAACCCUUGGUGAAUUUUUGAAAC
UGGACAGAGAAAGAGCCAAGAACAAAAUUGCAAAGGAAACCAACAAUAAGAAGAAAGAAUUU
GAGGAAACUGCGAAGAAAGUGCGCCGUGCCAUCGAGCAGCUGGCUGCCAUGGAUUGA

Fig. 7

Survivina CDS optimizado por GC

AUGGGCGCCCCCACCCUGCCGCCGGCCUGGCAGCCGUUCCUCAAGGACCACCGCAUCUCGAC
CUUCAAGAACUGGCCGUUCCUGGAGGGCUGCGCGUGCACCCCGGAGCGGAUGGCCGAGGCCG
GCUUCAUCCACUGCCCCACCGAGAACGAGCCGGACCUGGCCCAGUGCUUCUUCUGCUUCAAG
GAGCUGGAGGGCUGGGAGCCGGACGACGACCCGAUCGAGGAGCACAAGAAGCACAGCAGCGG
CUGCGCCUUCCUGAGCGUGAAGAAGCAGUUCGAGGAGCUGACGCUCGGGGAGUUCCUGAAGC
UGGACCGGGAGCGGGCCAAGAACAAGAUCGCGAAGGAGACCAACAACAAGAAGAAGGAGUUC
GAGGAGACCGCCAAGAAGGUGCGGCGGGCCAUCGAGCAGCUGGCCGCCAUGGACUGA

Fig. 8

NY-ESO-1 (GC)-MUAG-A64-C30

GGGAGAAAGCUUACCAUGCAGGCCGAGGGCCGCGGCACCGGCGGCUCGACCGGCGACGCCG
ACGGGCCCGGCGGCCCGGGCAUCCCGGACGGCCCGGGCGGGAACGCGGGCGGCCCGGGCGA
GGCCGGCGCCACCGGCGGGCGGGGCCCGCGGGGCGCCGGCGCCGCCCGGGCGAGCGGCCCC
GGCGGGGGCGCCCCGCGGGGCCCGCACGGCGGCGCCGCCAGCGGCCUGAACGGGUGCUGCC
GGUGCGGCGCCCGCGGCCCGGAGAGCCGGCUCCUGGAGUUCUACCUGGCCAUGCCGUUCGC
GACCCCGAUGGAGGCCGAGCUGGCCCGGCGGAGCCUGGCCCAGGACGCCCCGCCGCUGCCC
GUGCCGGGCGUGCUCCUGAAGGAGUUCACGGUGAGCGGCAACAUCCUGACCAUCCGGCUGA
CCGCCGCGGACCACCGGCAGCUGCAGCUGUCGAUCAGCAGCUGCCUCCAGCAGCUGAGCCU
GCUGAUGUGGAUCACCCAGUGCUUCCUGCCGGUGUUCCUGGCCCAGCCGCCCAGCGGCCAG
CGCCGGUGACCACUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCCUC
CCCUCCUUGCACCGAGAUUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUAUUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCUC
UAGACAAUUGGAAUU

Fig. 9

NY-ESO-1 (GC)-muag-A64-C30-Histona SL

GGGAGAAAGCUUACCAUGCAGGCCGAGGGCCGCGGCACCGGCGGCUCGACCGGCGACGCC
GACGGGCCCGGCGGCCCGGGCAUCCCGGACGGCCCGGGCGGGAACGCGGGCGGCCCGGGC
GAGGCCGGCGCCACCGGCGGGCGGGGCCCGCGGGGCGCCGGCGCCGCCCGGGCGAGCGGC
CCCGGCGGGGGCGCCCCGCGGGGCCCGCACGGCGGCGCCGCCAGCGGCCUGAACGGGUGC
UGCCGGUGCGGCGCCCGCGGCCCGGAGAGCCGGCUCCUGGAGUUCUACCUGGCCAUGCCG
UUCGCGACCCCGAUGGAGGCCGAGCUGGCCCGGCGGAGCCUGGCCCAGGACGCCCCGCCG
CUGCCCGUGCCGGGCGUGCUCCUGAAGGAGUUCACGGUGAGCGGCAACAUCCUGACCAUC
CGGCUGACCGCCGCGGACCACCGGCAGCUGCAGCUGUCGAUCAGCAGCUGCCUCCAGCAG
CUGAGCCUGCUGAUGUGGAUCACCCAGUGCUUCCUGCCGGUGUUCCUGGCCCAGCCGCCC
AGCGGCCAGCGCCGGUGACCACUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACG
GGCCCUCCUCCCCUCCUUGCACCGAGAUUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUGCAUCCCCCCCCCCCCCCCCCCC
CCCCCCCCCCCCAAAGGCUCUUUUCAGAGCCACCAGAAUU

Fig. 10

NY-ESO-1 CDS tipo natural

AUGCAGGCCGAAGGCCGGGGCACAGGGGGUUCGACGGGCGAUGCUGAUGGCCCAGGAGGCC
CUGGCAUUCCUGAUGGCCCAGGGGGCAAUGCUGGCGGCCCAGGAGAGGCGGGUGCCACGGG
CGGCAGAGGUCCCCGGGGCGCAGGGGCAGCAAGGGCCUCGGGGCCGGGAGGAGGCGCCCCG
CGGGGUCCGCAUGGCGGCGCGGCUUCAGGGCUGAAUGGAUGCUGCAGAUGCGGGGCCAGGG
GGCCGGAGAGCCGCCUGCUUGAGUUCUACCUCGCCAUGCCUUUCGCGACACCCAUGGAAGC
AGAGCUGGCCCGCAGGAGCCUGGCCCAGGAUGCCCCACCGCUUCCCGUGCCAGGGGUGCUU
CUGAAGGAGUUCACUGUGUCCGGCAACAUACUGACUAUCCGACUGACUGCUGCAGACCACC
GCCAACUGCAGCUCUCCAUCAGCUCCUGUCUCCAGCAGCUUUCCCUGUUGAUGUGGAUCAC
GCAGUGCUUUCUGCCCGUGUUUUUGGCUCAGCCUCCCUCAGGGCAGAGGCGCUAA

Fig. 11

NY-ESO-1 CDS optimizado por GC

AUGCAGGCCGAGGGCCGCGGCACCGGCGGCUCGACCGGCGACGCCGACGGGCCCGGCGGCC
CGGGCAUCCCGGACGGCCCGGGCGGGAACGCGGGCGGCCCGGGCGAGGCCGGCGCCACCGG
CGGGCGGGGCCCGCGGGGCGCCGGCGCCGCCCGGGCGAGCGGCCCCGGCGGGGGCGCCCCG
CGGGGCCCGCACGGCGGCGCCGCCAGCGGCCUGAACGGGUGCUGCCGGUGCGGCGCCCGCG
GCCCGGAGAGCCGGCUCCUGGAGUUCUACCUGGCCAUGCCGUUCGCGACCCCGAUGGAGGC
CGAGCUGGCCCGGCGGAGCCUGGCCCAGGACGCCCCGCCGCUGCCCGUGCCGGGCGUGCUC
CUGAAGGAGUUCACGGUGAGCGGCAACAUCCUGACCAUCCGGCUGACCGCCGCGGACCACC
GGCAGCUGCAGCUGUCGAUCAGCAGCUGCCUCCAGCAGCUGAGCCUGCUGAUGUGGAUCAC
CCAGUGCUUCCUGCCGGUGUUCCUGGCCCAGCCGCCCAGCGGCCAGCGCCGGUGA

Fig. 12

MAGE-C1 (aa 613-1142) (GC)-muag-A64-C30

GGGAGAAAGCUUACCAUGCAGUCCCCGCUGCAGGGCGAGGAGUUCCAGAGCUCCCUGCAGA
GCCCCGUGUCCAUCUGCAGCUCCAGCACCCCCUCCAGCCUCCCGCAGAGCUUCCCCGAGUC
CAGCCAGUCCCCCCCCCGAGGGCCCGGUCCAGAGCCCCCUGCACUCCCCGCAGAGCCCCCG
GAGGGGAUGCACUCCCAGAGCCCCCUGCAGUCCCCCGAGAGCGCCCCCGAGGGCGAGGACU
CCCUCAGCCCGCUGCAGAUCCCCCAGUCCCCGCUGGAGGGGGAGGACAGCCUCUCCAGCCU
GCACUUCCCCCAGUCCCCGCCCGAGUGGGAGGACAGCCUGAGCCCCCUCCACUUCCCCCAG
UUCCCGCCCCAGGGCGAGGACUUCCAGUCCAGCCUGCAGUCCCCCGUGAGCAUCUGCUCCA
GCUCCACGAGCCUGUCCCUCCCCCAGAGCUUCCCGGAGUCCCCCCAGAGCCCGCCCGAGGG
GCCGGCGCAGUCCCCCCUGCAGCGCCCCGUGAGCUCCUUCUUCAGCUACACCCUGGCCUCC
CUCCUGCAGAGCUCCCACGAGAGCCCGCAGAGCCCGCCCGAGGGCCCCGCCCAGUCCCCGC
UGCAGAGCCCCGUCUCCAGCUUCCCCUCCAGCACCUCCAGCUCCCUCAGCCAGUCCAGCCC
CGUGUCCAGCUUCCCGUCCAGCACCUCCAGCUCCCUGAGCAAGAGCUCCCCCGAGAGCCCC
CUGCAGUCCCCCGUGAUCAGCUUCUCCAGCUCCACGAGCCUCUCCCCGUUCAGCGAGGAGU
CCAGCUCCCCCGUCGACGAGUACACCAGCUCCAGCGACACCCUGCUGGAGUCCGACAGCCU
CACCGACUCCGAGAGCCUGAUCGAGAGCGAGCCCCUGUUCACCUACACGCUCGACGAGAAG
GUGGACGAGCUGGCCCGGUUCCUGCUCCUGAAGUACCAGGUGAAGCAGCCCAUCACCAAGG
CCGAGAUGCUGACCAACGUCAUCUCCCGCUACACCGGCUACUUCCCGGUGAUCUUCCGGAA
GGCGCGCGAGUUCAUCGAGAUCCUCUUCGGGAUCAGCCUGCGGGAGGUGGACCCCGACGAC
UCCUACGUCUUCGUGAACACGCUGGACCUCACCAGCGAGGGCUGCCUGUCCGACGAGCAGG
GGAUGAGCCAGAACCGCCUGCUCAUCCUGAUCCUGUCCAUCAUCUUCAUCAAGGGCACCUA
CGCCAGCGAGGAGGUCAUCUGGGACGUGCUCUCCGGGAUCGGCGUGCGGGCCGGCCGCGAG
CACUUCGCCUUCGGGGAGCCCCGGGAGCUGCUGACCAAGGUCUGGGUGCAGGAGCACUACC
UCGAGUACCGCGAGGUGCCCAACAGCUCCCCGCCCCGGUACGAGUUCCUGUGGGGCCCCCG
CGCCCACAGCGAGGUCAUCAAGCGGAAGGUGGUGGAGUUCCUGGCGAUGCUCAAGAACACG
GUCCCCAUCACCUUCCCGUCCAGCUACAAGGACGCCCUGAAGGACGUGGAGGAGCGGGCCC
AGGCCAUCAUCGACACCACCGACGACUCCACGGCCACCGAGAGCGCGUCCAGCUCCGUGAU
GAGCCCCAGCUUCUCCAGCGAGUGACCACUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUC
CCAACGGGCCCUCCUCCCCCUCCUUGCACCGAGAUUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUAUUCCCCCCCCCCCCCCCC
CCCCCCCCCCCCCCUCUAGACAAUUGGAAUU

Fig. 13

MAGE-C1 (aa 613-1142) (GC)-muag-A64-C30-HistonaSL

GGGAGAAAGCUUACCAUGCAGUCCCCGCUGCAGGGCGAGGAGUUCCAGAGCUCCCUGCAG
AGCCCCGUGUCCAUCUGCAGCUCCAGCACCCCCUCCAGCCUCCCGCAGAGCUUCCCCGAG
UCCAGCCAGUCCCCCCCCGAGGGCCCGGUCCAGAGCCCCCUGCACUCCCCGCAGAGCCCC
CCGGAGGGGAUGCACUCCCAGAGCCCCCUGCAGUCCCCCGAGAGCGCCCCCGAGGGCGAG
GACUCCCUCAGCCCGCUGCAGAUCCCCCAGUCCCCGCUGGAGGGGGAGGACAGCCUCUCC
AGCCUGCACUUCCCCCAGUCCCCGCCCGAGUGGGAGGACAGCCUGAGCCCCCUCCACUUC
CCCCAGUUCCCGCCCCAGGGCGAGGACUUCCAGUCCAGCCUGCAGUCCCCCGUGAGCAUC
UGCUCCAGCUCCACGAGCCUGUCCCUCCCCCAGAGCUUCCCGGAGUCCCCCCAGAGCCCG
CCCGAGGGGCCGGCGCAGUCCCCCCUGCAGCGCCCCGUGAGCUCCUUCUUCAGCUACACC
CUGGCCUCCCUCCUGCAGAGCUCCCACGAGAGCCCGCAGAGCCCGCCCGAGGGCCCCGCC
CAGUCCCCGCUGCAGAGCCCCGUCUCCAGCUUCCCCUCCAGCACCUCCAGCUCCCUCAGC
CAGUCCAGCCCCGUGUCCAGCUUCCCGUCCAGCACCUCCAGCUCCCUGAGCAAGAGCUCC
CCCGAGAGCCCCCUGCAGUCCCCCGUGAUCAGCUUCUCCAGCUCCACGAGCCUCUCCCCG
UUCAGCGAGGAGUCCAGCUCCCCCGUCGACGAGUACACCAGCUCCAGCGACACCCUGCUG
GAGUCCGACAGCCUCACCGACUCCGAGAGCCUGAUCGAGAGCGAGCCCCUGUUCACCUAC
ACGCUCGACGAGAAGGUGGACGAGCUGGCCCGGUUCCUGCUCCUGAAGUACCAGGUGAAG
CAGCCCAUCACCAAGGCCGAGAUGCUGACCAACGUCAUCUCCCGCUACACCGGCUACUUC
CCGGUGAUCUUCCGGAAGGCGCGCGAGUUCAUCGAGAUCCUCUUCGGGAUCAGCCUGCGG
GAGGUGGACCCCGACGACUCCUACGUCUUCGUGAACACGCUGGACCUCACCAGCGAGGGC
UGCCUGUCCGACGAGCAGGGGAUGAGCCAGAACCGCCUGCUCAUCCUGAUCCUGUCCAUC
AUCUUCAUCAAGGGCACCUACGCCAGCGAGGAGGUCAUCUGGGACGUGCUCUCCGGGAUC
GGCGUGCGGGCCGGCCGCGAGCACUUCGCCUUCGGGGAGCCCCGGGAGCUGCUGACCAAG
GUCUGGGUGCAGGAGCACUACCUCGAGUACCGCGAGGUGCCCAACAGCUCCCCGCCCCGG
UACGAGUUCCUGUGGGGCCCCCGCGCCCACAGCGAGGUCAUCAAGCGGAAGGUGGUGGAG
UUCCUGGCGAUGCUCAAGAACACGGUCCCCAUCACCUUCCCGUCCAGCUACAAGGACGCC
CUGAAGGACGUGGAGGAGCGGGCCCAGGCCAUCAUCGACACCACCGACGACUCCACGGCC
ACCGAGAGCGCGUCCAGCUCCGUGAUGAGCCCCAGCUUCUCCAGCGAGUGACCACUAGUU
AUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCCUCCCCUCCUUGCACCGAGA
UUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAUGCAUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAAGGCUCUUUUCAG
AGCCACCAGAAUU

Fig. 14

MAGE-C1 de longitud completa CDS tipo natural

AUGGGGGACAAGGAUAUGCCUACUGCUGGGAUGCCGAGUCUUCUCCAGAGUUCCUCUGAGAGUCCUCAGAGUU
GUCCUGAGGGGGAGGACUCCCAGUCUCCUCUCCAGAUUCCCCAGAGUUCUCCUGAGAGCGACGACACCCUGUA
UCCUCUCCAGAGUCCUCAGAGUCGUUCUGAGGGGGAGGACUCCUCGGAUCCUCUCCAGAGACCUCCUGAGGGG
AAGGACUCCCAGUCUCCUCUCCAGAUUCCCCAGAGUUCUCCUGAGGGCGACGACACCCAGUCUCCUCUCCAGA
AUUCUCAGAGUUCUCCUGAGGGGAAGGACUCCCUGUCUCCUCUAGAGAUUUCUCAGAGCCCUCCUGAGGGUGA
GGAUGUCCAGUCUCCUCUGCAGAAUCCUGCGAGUUCCUUCUUCUCCUCUGCUUUAUUGAGUAUUUUCCAGAGU
UCCCCUGAGAGUACUCAAAGUCCUUUUGAGGGUUUUCCCCAGUCUGUUCUCCAGAUUCCUGUGAGCGCCGCCU
CCUCCUCCACUUUAGUGAGUAUUUUCCAGAGUUCCCCUGAGAGUACUCAAAGUCCUUUUGAGGGUUUUCCCCA
GUCUCCACUCCAGAUUCCUGUGAGCCGCUCCUUCUCCUCCACUUUAUUGAGUAUUUUCCAGAGUUCCCCUGAG
AGAACUCAGAGUACUUUUGAGGGUUUUGCCCAGUCUCCUCUCCAGAUUCCUGUGAGCCCCUCCUCCUCCUCCA
CUUUACUGAGUCUUUUCCAGAGUUUCUCUGAGAGAACUCAGAGUACUUUUGAGGGUUUUGCCCAGUCUUCUCU
CCAGAUUCCUGUGAGCCCCUCCUUCUCCUCCACUUUAGUGAGUCUUUUCCAGAGUUCCCCUGAGAGAACUCAG
AGUACUUUUGAGGGUUUUCCCCAGUCUCCUCUCCAGAUUCCUGUGAGCUCCUCCUCCUCCUCCACUUUAUUGA
GUCUUUUCCAGAGUUCCCCUGAGAGAACUCACAGUACUUUUGAGGGUUUUCCCCAGUCUCUUCUCCAGAUUCC
UAUGACCUCCUCCUUCUCCUCUACUUUAUUGAGUAUUUUCCAGAGUUCUCCUGAGAGUGCUCAAAGUACUUUU
GAGGGUUUUCCCCAGUCUCCUCUCCAGAUUCCUGGGAGCCCCUCCUUCUCCUCCACUUUACUGAGUCUUUUCC
AGAGUUCCCCUGAGAGAACUCACAGUACUUUUGAGGGUUUUCCCCAGUCUCCUCUCCAGAUUCCUAUGACCUC
CUCCUUCUCCUCUACUUUAUUGAGUAUUUUACAGAGUUCUCCUGAGAGUGCUCAAAGUGCUUUUGAGGGUUUU
CCCCAGUCUCCUCUCCAGAUUCCUGUGAGCUCCUCUUUCUCCUACACUUUAUUGAGUCUUUUCCAGAGUUCCC
CUGAGAGAACUCACAGUACUUUUGAGGGUUUUCCCCAGUCUCCUCUCCAGAUUCCUGUGAGCUCCUCCUCCUC
CUCCUCCACUUUAUUGAGUCUUUUCCAGAGUUCCCCUGAGUGUACUCAAAGUACUUUUGAGGGUUUUCCCCAG
UCUCCUCUCCAGAUUCCUCAGAGUCCUCCUGAAGGGGAGAAUACCCAUUCUCCUCUCCAGAUUGUUCCAAGUC
UUCCUGAGUGGGAGGACUCCCUGUCUCCUCACUACUUUCCUCAGAGCCCUCCUCAGGGGGAGGACUCCCUAUC
UCCUCACUACUUUCCUCAGAGCCCUCCUCAGGGGGAGGACUCCCUGUCUCCUCACUACUUUCCUCAGAGCCCU
CAGGGGGAGGACUCCCUGUCUCCUCACUACUUUCCUCAGAGCCCUCCUCAGGGGGAGGACUCCAUGUCUCCUC
UCUACUUUCCUCAGAGUCCUCUUCAGGGGGAGGAAUUCCAGUCUUCUCUCCAGAGCCCUGUGAGCAUCUGCUC
CUCCUCCACUCCAUCCAGUCUUCCCCAGAGUUUCCCUGAGAGUUCUCAGAGUCCUCCUGAGGGGCCUGUCCAG
UCUCCUCUCCAUAGUCCUCAGAGCCCUCCUGAGGGGAUGCACUCCCAAUCUCCUCUCCAGAGUCCUGAGAGUG
CUCCUGAGGGGGAGGAUUCCCUGUCUCCUCUCCAAAUUCCUCAGAGUCCUCUUGAGGGAGAGGACUCCCUGUC
UUCUCUCCAUUUUCCUCAGAGUCCUCCUGAGUGGGAGGACUCCCUCUCUCCUCUCCACUUUCCUCAGUUUCCU
CCUCAGGGGGAGGACUUCCAGUCUUCUCUCCAGAGUCCUGUGAGUAUCUGCUCCUCCUCCACUUCUUUGAGUC
UUCCCCAGAGUUUCCCUGAGAGUCCUCAGAGUCCUCCUGAGGGGCCUGCUCAGUCUCCUCUCCAGAGACCUGU
CAGCUCCUUCUUCUCCUACACUUUAGCGAGUCUUCUCCAAAGUUCCCAUGAGAGUCCUCAGAGUCCUCCUGAG
GGGCCUGCCCAGUCUCCUCUCCAGAGUCCUGUGAGCUCCUUCCCCUCCUCCACUUCAUCGAGUCUUUCCCAGA
GUUCUCCUGUGAGCUCCUUCCCCUCCUCCACUUCAUCGAGUCUUUCCAAGAGUUCCCCUGAGAGUCCUCUCCA
GAGUCCUGUGAUCUCCUUCUCCUCCUCCACUUCAUUGAGCCCAUUCAGUGAAGAGUCCAGCAGCCCAGUAGAU
GAAUAUACAAGUUCCUCAGACACCUUGCUAGAGAGUGAUUCCUUGACAGACAGCGAGUCCUUGAUAGAGAGCG
AGCCCUUGUUCACUUAUACACUGGAUGAAAAGGUGGACGAGUUGGCGCGGUUUCUUCUCCUCAAAUAUCAAGU
GAAGCAGCCUAUCACAAAGGCAGAGAUGCUGACGAAUGUCAUCAGCAGGUACACGGGCUACUUUCCUGUGAUC
UUCAGGAAAGCCCGUGAGUUCAUAGAGAUACUUUUUGGCAUUUCCCUGAGAGAAGUGGACCCUGAUGACUCCU
AUGUCUUUGUAAACACAUUAGACCUCACCUCUGAGGGGUGUCUGAGUGAUGAGCAGGGCAUGUCCCAGAACCG
CCUCCUGAUUCUUAUUCUGAGUAUCAUCUUCAUAAAGGGCACCUAUGCCUCUGAGGAGGUCAUCUGGGAUGUG
CUGAGUGGAAUAGGGGUGCGUGCUGGGAGGGAGCACUUUGCCUUUGGGGAGCCCAGGGAGCUCCUCACUAAAG
UUUGGGUGCAGGAACAUUACCUAGAGUACCGGGAGGUGCCCAACUCUUCUCCUCCUCGUUACGAAUUCCUGUG
GGGUCCAAGAGCUCAUUCAGAAGUCAUUAAGAGGAAAGUAGUAGAGUUUUUGGCCAUGCUAAAGAAUACCGUC
CCUAUUACCUUUCCAUCCUCUUACAAGGAUGCUUUGAAAGAUGUGGAAGAGAGAGCCCAGGCCAUAAUUGACA
CCACAGAUGAUUCGACUGCCACAGAAAGUGCAAGCUCCAGUGUCAUGUCCCCCAGCUUCUCUUCUGAGUGA

Fig. 15

MAGE-C1 de longitud completa CDS optimizado por GC

AUGGGCGACAAGGACAUGCCCACCGCCGGGAUGCCGAGCCUGCUCCAGUCCAGCUCCGAGAGCCCCCAGUCCU
GCCCCGAGGGCGAGGACAGCCAGUCCCCCCUGCAGAUCCCGCAGAGCUCCCCCGAGAGCGACGACACCCUGUA
CCCCCUCCAGUCCCCGCAGAGCCGGUCCGAGGGGGAGGACAGCUCCGACCCGCUGCAGCGCCCCCCGAGGGC
AAGGACAGCCAGUCCCCGCUGCAGAUCCCGCAGAGCUCCCCCGAGGGGGACGACACGCAGAGCCCCCUCCAGA
ACAGCCAGUCCAGCCCCGAGGGCAAGGACUCCCUGAGCCCGCUGGAGAUCUCCCAGAGCCCCCCCGAGGGCGA
GGACGUGCAGUCCCCGCUCCAGAACCCGGCCAGCUCCUUCUUCAGCUCCGCGCUGCUGAGCAUCUUCCAGUCC
AGCCCCGAGUCCACCCAGAGCCCCUUCGAGGGGUUCCCCCAGUCCGUCCUCCAGAUCCCGGUGAGCGCCGCCU
CCAGCAGCACCCUGGUGUCCAUCUUCCAGAGCUCCCCCGAGAGCACCCAGUCCCCCUUCGAGGGCUUCCCCCA
GAGCCCGCUGCAGAUCCCCGUGUCCCGGAGCUUCUCCAGCACGCUCCUGUCCAUCUUCCAGAGCUCCCCCGAG
CGCACCCAGAGCACCUUCGAGGGGUUCGCCCAGUCCCCGCUGCAGAUCCCCGUGAGCCCCUCCAGCAGCUCCA
CCCUCCUGAGCCUGUUCCAGUCCUUCAGCGAGCGGACGCAGUCCACCUUCGAGGGCUUCGCCCAGAGCUCCCU
CCAGAUCCCCGUGAGCCCGUCCUUCAGCUCCACCCUGGUCAGCCUGUUCCAGUCCAGCCCCGAGCGCACCCAG
UCCACGUUCGAGGGGUUCCCCCAGAGCCCCCUCCAGAUCCCGGUGUCCAGCUCCAGCAGCUCCACCCUGCUGA
GCCUCUUCCAGUCCAGCCCCGAGCGGACCCACUCCACCUUCGAGGGCUUCCCCCAGAGCCUGCUGCAGAUCCC
CAUGACGUCCAGCUUCUCCAGCACCCUCCUGUCCAUCUUCCAGAGCUCCCCGGAGAGCGCGCAGUCCACCUUC
GAGGGCUUCCCCCAGAGCCCCCUGCAGAUCCCCGGGUCCCCGAGCUUCUCCAGCACCCUCCUGAGCCUGUUCC
AGUCCAGCCCCGAGCGCACGCACUCCACCUUCGAGGGCUUCCCCCAGAGCCCCCUCCAGAUCCCGAUGACCUC
CAGCUUCUCCAGCACCCUGCUGUCCAUCCUCCAGAGCUCCCCCGAGAGCGCCCAGUCCGCCUUCGAGGGGUUC
CCCCAGAGCCCCCUGCAGAUCCCGGUGUCCAGCUCCUUCAGCUACACGCUGCUCUCCCUGUUCCAGAGCAGCC
CCGAGCGGACCCACUCCACCUUCGAGGGCUUCCCCCAGAGCCCGCUGCAGAUCCCCGUGUCCAGCUCCAGCUC
CAGCUCCACCCUCCUGAGCCUGUUCCAGUCCAGCCCCGAGUGCACGCAGUCCACCUUCGAGGGCUUCCCCCAG
AGCCCGCUGCAGAUCCCCCAGUCCCCCCCCGAGGGGGAGAACACCCACAGCCCGCUCCAGAUCGUGCCCUCCC
UGCCCGAGUGGGAGGACAGCCUGUCCCCGCACUACUUCCCGCAGAGCCCCCCGCAGGGCGAGGACAGCCUCUC
CCCCCACUACUUCCCGCAGAGCCCGCCCCAGGGGGAGGACUCCCUGAGCCCCCACUACUUCCCGCAGUCCCCC
CAGGGCGAGGACAGCCUGUCCCCGCACUACUUCCCCCAGAGCCCGCCCCAGGGGGAGGACUCCAUGAGCCCCC
UCUACUUCCCCCAGUCCCCGCUGCAGGGCGAGGAGUUCCAGAGCUCCCUGCAGAGCCCCGUGUCCAUCUGCAG
CUCCAGCACCCCCUCCAGCCUCCCGCAGAGCUUCCCCGAGUCCAGCCAGUCCCCCCCCGAGGGCCCGGUCCAG
AGCCCCCUGCACUCCCCGCAGAGCCCCCCGGAGGGGAUGCACUCCCAGAGCCCCCUGCAGUCCCCGAGAGCG
CCCCCGAGGGCGAGGACUCCCUCAGCCCGCUGCAGAUCCCCCAGUCCCCGCUGGAGGGGGAGGACAGCCUCUC
CAGCCUGCACUUCCCCCAGUCCCCGCCCGAGUGGGAGGACAGCCUGAGCCCCCUCCACUUCCCCCAGUUCCCG
CCCCAGGGCGAGGACUUCCAGUCCAGCCUGCAGUCCCCCGUGAGCAUCUGCUCCAGCUCCACGAGCCUGUCCC
UCCCCCAGAGCUUCCCGGAGUCCCCCCAGAGCCCGCCCGAGGGGCCGGCGCAGUCCCCCCUGCAGCGCCCCGU
GAGCUCCUUCUUCAGCUACACCCUGGCCUCCCUCCUGCAGAGCUCCCACGAGAGCCCGCAGAGCCCGCCCGAG
GGCCCCGCCCAGUCCCCGCUGCAGAGCCCCGUGUCCAGCUUCCCCUCCAGCACCUCCAGCUCCCUCAGCCAGU
CCAGCCCCGUGUCCAGCUUCCCGUCCAGCACCUCCAGCUCCCUGAGCAAGAGCUCCCCCGAGAGCCCCCUGCA
GUCCCCCGUGAUCAGCUUCUCCAGCUCCACGAGCCUCUCCCCGUUCAGCGAGGAGUCCAGCUCCCCCGUCGAC
GAGUACACCAGCUCCAGCGACACCCUGCUGGAGUCCGACAGCCUCACCGACUCCGAGAGCCUGAUCGAGAGCG
AGCCCCUGUUCACCUACACGCUCGACGAGAAGGUGGACGAGCUGGCCCGGUUCCUGCUCCUGAAGUACCAGGU
GAAGCAGCCCAUCACCAAGGCCGAGAUGCUGACCAACGUCAUCUCCCGCUACACCGGCUACUUCCCGGUGAUC
UUCCGGAAGGCGCGCGAGUUCAUCGAGAUCCUCUUCGGGAUCAGCCUGCGGGAGGUGGACCCCGACGACUCCU
ACGUCUUCGUGAACACGCUGGACCUCACCAGCGAGGGCUGCCUGUCCGACGAGCAGGGGAUGAGCCAGAACCG
CCUGCUCAUCCUGAUCCUGUCCAUCAUCUUCAUCAAGGGCACCUACGCCAGCGAGGAGGUCAUCUGGGACGUG
CUCUCCGGGAUCGGCGUGCGGGCCGGCCGCGAGCACUUCGCCUUCGGGGAGCCCCGGGAGCUGCUGACCAAGG
UCUGGGUGCAGGAGCACUACCUCGAGUACCGCGAGGUGCCCAACAGCUCCCCGCCCCGGUACGAGUUCCUGUG
GGGCCCCCGCGCCCACAGCGAGGUCAUCAAGCGGAAGGUGGUGGAGUUCCUGGCGAUGCUCAAGAACACGGUC
CCCAUCACCUUCCCGUCCAGCUACAAGGACGCCCUGAAGGACGUGGAGGAGCGGGCCCAGGCCAUCAUCGACA
CCACCGACGACUCCACGGCCACCGAGAGCGCGUCCAGCUCCGUGAUGAGCCCCAGCUUCUCCAGCGAGUGA

Fig. 16

MAGE-C1 (aa 613-1142) CDS optimizado por GC

AUGCAGUCCCCGCUGCAGGGCGAGGAGUUCCAGAGCUCCCUGCAGAGCCCCGUGUCCAUCU
GCAGCUCCAGCACCCCCUCCAGCCUCCCGCAGAGCUUCCCCGAGUCCAGCCAGUCCCCCCC
CGAGGGCCCGGUCCAGAGCCCCCUGCACUCCCCGCAGAGCCCCCCGGAGGGGAUGCACUCC
CAGAGCCCCCUGCAGUCCCCCGAGAGCGCCCCCGAGGGCGAGGACUCCCUCAGCCCGCUGC
AGAUCCCCCAGUCCCCCGCUGGAGGGGGAGGACAGCCUCUCCAGCCUGCACUUCCCCCAGUC
CCCGCCCCGAGUGGGAGGACAGCCUGAGCCCCCUCCACUUCCCCCAGUUCCCGCCCCAGGGC
GAGGACUUCCAGUCCAGCCUGCAGUCCCCCGUGAGCAUCUGCUCCAGCUCCACGAGCCUGU
CCCUCCCCCCAGAGCUUCCCGGAGUCCCCCCCAGAGCCCGCCCGAGGGGCCGGCGCAGUCCCC
CCUGCAGCGCCCCGUGAGCUCCUUCUUCAGCUACACCCUGGCCUCCCCUCCUGCAGAGCUCC
CACGAGAGCCCGCAGAGCCCGCCCGAGGGCCCCGCCCAGUCCCCGCUGCAGAGCCCCGUGU
CCAGCUUCCCCCUCCAGCACCUCCAGCUCCCUCAGCCAGUCCAGCCCCGUGUCCAGCUUCCC
GUCCAGCACCUCCAGCUCCCUGAGCAAGAGCUCCCCCGAGAGCCCCCUGCAGUCCCCCGUG
AUCAGCUUCUCCAGCUCCACGAGCCUCUCCCCGUUCAGCGAGGAGUCCAGCUCCCCCGUCG
ACGAGUACACCAGCUCCAGCGACACCCUGCUGGAGUCCGACAGCCUCACCGACUCCGAGAG
CCUGAUCGAGAGCGAGCCCCUGUUCACCUACACGCUCGACGAGAAGGUGGACGAGCUGGCC
CGGUUCCUGCUCCUGAAGUACCAGGUGAAGCAGCCCAUCACCAAGGCCGAGAUGCUGACCA
ACGUCAUCUCCCGCUACACCGGCUACUUCCCGGUGAUCUUCCGGAAGGCGCGCGAGUUCAU
CGAGAUCCUCUUCGGGAUCAGCCUGCGGGAGGUGGACCCCGACGACUCCUACGUCUUCGUG
AACACGCUGGACCUCACCAGCGAGGGCUGCCUGUCCGACGAGCAGGGGAUGAGCCAGAACC
GCCUGCUCAUCCUGAUCCUGUCCAUCAUCUUCAUCAAGGGCACCUACGCCAGCGAGGAGGU
CAUCUGGGACGUGCUCUCCGGGAUCGGCGUGCGGGCCGGCCGCGAGCACUUCGCCUUCGGG
GAGCCCCGGGAGCUGCUGACCAAGGUCUGGGUGCAGGAGCACUACCUCGAGUACCGCGAGG
UGCCCAACAGCUCCCCGCCCCGGUACGAGUUCCUGUGGGGCCCCCGCGCCCACAGCGAGGU
CAUCAAGCGGAAGGUGGUGGAGUUCCUGGCGAUGCUCAAGAACACGGUCCCCAUCACCUUC
CCGUCCAGCUACAAGGACGCCCUGAAGGACGUGGAGGAGCGGGCCCAGGCCAUCAUCGACA
CCACCGACGACUCCACGGCCACCGAGAGCGCGUCCAGCUCCGUGAUGAGCCCCAGCUUCUC
CAGCGAGUGA

Fig. 17

MAGE-C2 (GC)-muag-A64-C30

GGGAGAAAGCUUACCAUGCCCCCGGUGCCCGGCGUCCCCUUCCGGAACGUGGACAACGACA
GCCCCACCUCCGUGGAGCUGGAGGACUGGGUCGACGCCCAGCACCCGACCGACGAGGAGGA
GGAGGAGGCCAGCUCCGCGAGCUCCACGCUCUACCUGGUGUUCAGCCCCUCCAGCUUCUCC
ACCAGCUCCAGCCUGAUCCUCGGGGGCCCCGAGGAGGAGGAGGUGCCCUCCGGGGUCAUCC
CGAACCUGACCGAGAGCAUCCCCUCCAGCCCCCCGCAGGGCCCGCCCCAGGGGCCCUCCCA
GAGCCCCCUGUCCAGCUGCUGCAGCUCCUUCAGCUGGUCCAGCUUCUCCGAGGAGAGCUCC
AGCCAGAAGGGCGAGGACACCGGCACGUGCCAGGGGCUCCCGGACUCCGAGAGCUCCUUCA
CCUACACCCUGGACGAGAAGGUGGCCGAGCUGGUGGAGUUCCUCCUGCUGAAGUACGAGGC
CGAGGAGCCCGUCACCGAGGCCGAGAUGCUCAUGAUCGUGAUCAAGUACAAGGACUACUUC
CCCGUGAUCCUGAAGCGCGCCCGGGAGUUCAUGGAGCUGCUCUUCGGCCUGGCGCUGAUCG
AGGUCGGGCCCGACCACUUCUGCGUGUUCGCCAACACGGUGGGCCUCACCGACGAGGGGAG
CGACGACGAGGGCAUGCCGGAGAACUCCCUGCUGAUCAUCAUCCUCAGCGUCAUCUUCAUC
AAGGGCAACUGCGCCUCCGAGGAGGUGAUCUGGGAGGUGCUGAACGCCGUCGGGGUGUACG
CGGGCCGCGAGCACUUCGUGUACGGGGAGCCCCGGGAGCUGCUCACCAAGGUCUGGGUGCA
GGGCCACUACCUGGAGUACCGCGAGGUGCCGCACAGCUCCCCCCCGUACUACGAGUUCCUG
UGGGGCCCCCGGGCCCACAGCGAGUCCAUCAAGAAGAAGGUCCUCGAGUUCCUGGCCAAGC
UGAACAACACCGUGCCCAGCAGCUUCCCCUCCUGGUACAAGGACGCCCUCAAGGACGUCGA
GGAGCGCGUGCAGGCCACGAUCGACACCGCGGACGACGCCACCGUGAUGGCCAGCGAGUCC
CUGAGCGUCAUGUCCAGCAACGUGUCCUUCAGCGAGUGACCACUAGUUAUAAGACUGACUA
GCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCCUCCCCCUCCUUGCACCGAGAUUAAUAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUAUUCC
CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCUCUAGACAAUUGGAAUU

Fig. 18

MAGE-C2 (GC)-muag-A64-C30-HistonaSL

GGGAGAAAGCUUACCAUGCCCCCGGUGCCCGGCGUCCCCUUCCGGAACGUGGACAACGAC
AGCCCCACCUCCGUGGAGCUGGAGGACUGGGUCGACGCCCAGCACCCGACCGACGAGGAG
GAGGAGGAGGCCAGCUCCGCGAGCUCCACGCUCUACCUGGUGUUCAGCCCCUCCAGCUUC
UCCACCAGCUCCAGCCUGAUCCUCGGGGGCCCCGAGGAGGAGGAGGUGCCCUCCGGGGUC
AUCCCGAACCUGACCGAGAGCAUCCCCUCCAGCCCCCCGCAGGGCCCGCCCCAGGGGCCC
UCCCAGAGCCCCCUGUCCAGCUGCUGCAGCUCCUUCAGCUGGUCCAGCUUCUCCGAGGAG
AGCUCCAGCCAGAAGGGCGAGGACACCGGCACGUGCCAGGGGCUCCCGGACUCCGAGAGC
UCCUUCACCUACACCCUGGACGAGAAGGUGGCCGAGCUGGUGGAGUUCCUCCUGCUGAAG
UACGAGGCCGAGGAGCCCGUCACCGAGGCCGAGAUGCUCAUGAUCGUGAUCAAGUACAAG
GACUACUUCCCCGUGAUCCUGAAGCGCGCCCGGGAGUUCAUGGAGCUGCUCUUCGGCCUG
GCGCUGAUCGAGGUCGGGCCCGACCACUUCUGCGUGUUCGCCAACACGGUGGGCCUCACC
GACGAGGGGAGCGACGACGAGGGCAUGCCGGAGAACUCCCUGCUGAUCAUCAUCCUCAGC
GUCAUCUUCAUCAAGGGCAACUGCGCCUCCGAGGAGGUGAUCUGGGAGGUGCUGAACGCC
GUCGGGGUGUACGCGGGCCGCGAGCACUUCGUGUACGGGGAGCCCCGGGAGCUGCUCACC
AAGGUCUGGGUGCAGGGCCACUACCUGGAGUACCGCGAGGUGCCGCACAGCUCCCCCCCG
UACUACGAGUUCCUGUGGGGCCCCCGGGCCCACAGCGAGUCCAUCAAGAAGAAGGUCCUC
GAGUUCCUGGCCAAGCUGAACAACACCGUGCCCAGCAGCUUCCCCUCCUGGUACAAGGAC
GCCCUCAAGGACGUCGAGGAGCGCGUGCAGGCCACGAUCGACACCGCGGACGACGCCACC
GUGAUGGCCAGCGAGUCCCUGAGCGUCAUGUCCAGCAACGUGUCCUUCAGCGAGUGACCA
CUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCCUCCCCCUCCUUGCA
CCGAGAUUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAUGCAUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAAGGCUCU
UUUCAGAGCCACCAGAAUU

Fig. 19

MAGE-C2 CDS tipo natural

AUGCCUCCCGUUCCAGGCGUUCCAUUCCGCAACGUUGACAACGACUCCCCGACCUCAGUUG
AGUUAGAAGACUGGGUAGAUGCACAGCAUCCCACAGAUGAGGAAGAGGAGGAAGCCUCCUC
CGCCUCUUCCACUUUGUACUUAGUAUUUUCCCCCUCUUCUUUCUCCACAUCCUCUUCUCUG
AUUCUUGGUGGUCCUGAGGAGGAGGAGGUGCCCUCUGGUGUGAUACCAAAUCUUACCGAGA
GCAUUCCCAGUAGUCCUCCACAGGGUCCUCCACAGGGUCCUUCCCAGAGUCCUCUGAGCUC
CUGCUGCUCCUCUUUUUCAUGGAGCUCAUUCAGUGAGGAGUCCAGCAGCCAGAAAGGGGAG
GAUACAGGCACCUGUCAGGGCCUGCCAGACAGUGAGUCCUCUUUCACAUAUACACUAGAUG
AAAAGGUGGCCGAGUUAGUGGAGUUCCUGCUCCUCAAAUACGAAGCAGAGGAGCCUGUAAC
AGAGGCAGAGAUGCUGAUGAUUGUCAUCAAGUACAAAGAUUACUUUCCUGUGAUACUCAAG
AGAGCCCGUGAGUUCAUGGAGCUUCUUUUUGGCCUUGCCCUGAUAGAAGUGGGCCCUGACC
ACUUCUGUGUGUUUGCAAACACAGUAGGCCUCACCGAUGAGGGUAGUGAUGAUGAGGGCAU
GCCCGAGAACAGCCUCCUGAUUAUUAUUCUGAGUGUGAUCUUCAUAAAGGGCAACUGUGCC
UCUGAGGAGGUCAUCUGGGAAGUGCUGAAUGCAGUAGGGGUAUAUGCUGGGAGGGAGCACU
UCGUCUAUGGGGAGCCUAGGGAGCUCCUCACUAAAGUUUGGGUGCAGGGACAUUACCUGGA
GUAUCGGGAGGUGCCCCACAGUUCUCCUCCAUAUUAUGAAUUCCUGUGGGGUCCAAGAGCC
CAUUCAGAAAGCAUCAAGAAGAAAGUACUAGAGUUUUUAGCCAAGCUGAACAACACUGUUC
CUAGUUCCUUUCCAUCCUGGUACAAGGAUGCUUUGAAAGAUGUGGAAGAGAGAGUCCAGGC
CACAAUUGAUACCGCAGAUGAUGCCACUGUCAUGGCCAGUGAAAGCCUCAGUGUCAUGUCC
AGCAACGUCUCCUUUUCUGAGUGA

Fig. 20

MAGE-C2 CDS optimizado por GC

AUGCCCCCGGUGCCCGGCGUCCCCUUCCGGAACGUGGACAACGACAGCCCCACCUCCGUGG
AGCUGGAGGACUGGGUCGACGCCCAGCACCCGACCGACGAGGAGGAGGAGGAGGCCAGCUC
CGCGAGCUCCACGCUCUACCUGGUGUUCAGCCCCUCCAGCUUCUCCACCAGCUCCAGCCUG
AUCCUCGGGGGCCCCGAGGAGGAGGAGGUGCCCUCCGGGGUCAUCCCGAACCUGACCGAGA
GCAUCCCCUCCAGCCCCCCGCAGGGCCCGCCCCAGGGGCCCUCCCAGAGCCCCCUGUCCAG
CUGCUGCAGCUCCUUCAGCUGGUCCAGCUUCUCCGAGGAGAGCUCCAGCCAGAAGGGCGAG
GACACCGGCACGUGCCAGGGGCUCCCGGACUCCGAGAGCUCCUUCACCUACACCCUGGACG
AGAAGGUGGCCGAGCUGGUGGAGUUCCUCCUGCUGAAGUACGAGGCCGAGGAGCCCGUCAC
CGAGGCCGAGAUGCUCAUGAUCGUGAUCAAGUACAAGGACUACUUCCCCGUGAUCCUGAAG
CGCGCCCGGGAGUUCAUGGAGCUGCUCUUCGGCCUGGCGCUGAUCGAGGUCGGGCCCGACC
ACUUCUGCGUGUUCGCCAACACGGUGGGCCUCACCGACGAGGGGAGCGACGACGAGGGCAU
GCCGGAGAACUCCCUGCUGAUCAUCAUCCUCAGCGUCAUCUUCAUCAAGGGCAACUGCGCC
UCCGAGGAGGUGAUCUGGGAGGUGCUGAACGCCGUCGGGGUGUACGCGGGCCGCGAGCACU
UCGUGUACGGGGAGCCCCGGGAGCUGCUCACCAAGGUCUGGGUGCAGGGCCACUACCUGGA
GUACCGCGAGGUGCCGCACAGCUCCCCCCCGUACUACGAGUUCCUGUGGGGCCCCCGGGCC
CACAGCGAGUCCAUCAAGAAGAAGGUCCUCGAGUUCCUGGCCAAGCUGAACAACACCGUGC
CCAGCAGCUUCCCCUCCUGGUACAAGGACGCCCUCAAGGACGUCGAGGAGCGCGUGCAGGC
CACGAUCGACACCGCGGACGACGCCACCGUGAUGGCCAGCGAGUCCCUGAGCGUCAUGUCC
AGCAACGUGUCCUUCAGCGAGUGA

Fig. 21

MUC1 5×VNTR (GC)-muag-A64-C30

GGGAGAAAGCUUACCAUGACCCCCGGCACCCAGAGCCCGUUCUUCCUGCUCCUGCUGCUC
ACGGUGCUGACCGUCGUGACCGGGUCCGGCCACGCCAGCUCCACCCCCGGGGGCGAGAAG
GAGACGAGCGCCACCCAGCGGUCCAGCGUGCCCUCCAGCACCGAGAAGAACGCGGUCUCC
AUGACCAGCUCCGUGCUGAGCUCCCACAGCCCCGGGUCCGGCAGCUCCACGACCCAGGGC
CAGGACGUGACCCUCGCCCCGGCCACCGAGCCCGCCAGCGGGUCCGCCGCGACGUGGGGC
CAGGACGUCACCAGCGUGCCCGUGACCCGCCCCGCCCUGGGGAGCACCACGCCGCCCGCC
CACGACGUCACCUCCGCCCCCGACAACAAGCCCGCGCCGGGCAGCACCGCCCCCCCCGCC
CACGGGGUGACCUCCGCCCCCGACACGCGGCCGGCCCCCGGCAGCACCGCGCCCCCCGCC
CACGGCGUGACCUCCGCCCCGGACACCCGCCCCGCCCCCGGGAGCACGGCCCCGCCGGCG
CACGGCGUCACCUCCGCCCCCGACACCCGGCCCGCCCCCGGGAGCACCGCCCCGCCCGCC
CACGGCGUGACGUCCGCGCCCGACACCCGCCCGGCCCCCGGCAGCACCGCCCCCCCCGCC
CACGGGGUGACCUCCGCCCCGGACACGCGGCCCGCGCCCGGCAGCACCGCCCCGCCGGCC
CACGGGGUCACCUCCGCGCCCGACAACCGCCCCGCCCUGGGGAGCACCGCCCCGCCCGUG
CACAACGUGACCUCCGCCAGCGGCUCCGCGAGCGGGUCCGCCAGCACCCUCGUCCACAAC
GGCACGUCCGCCCGGGCCACCACCACCCCCGCCAGCAAGUCCACGCCCUUCAGCAUCCCG
UCCCACCACAGCGACACCCCCACCACCCUGGCGUCCCACAGCACGAAGACCGACGCCUCC
AGCACCCACCACUCCAGCGUGCCCCCGCUGACCAGCUCCAACCACAGCACGUCCCCGCAG
CUCAGCACCGGGGUGUCCUUCUUCUUCCUGAGCUUCCACAUCUCCAACCUGCAGUUCAAC
AGCUCCCUCGAGGACCCCAGCACCGACUACUACCAGGAGCUGCAGCGGGACAUCUCCGAG
AUGUUCCUGCAGAUCUACAAGCAGGGCGGCUUCCUCGGGCUGAGCAACAUCAAGUUCCGC
CCCGGCUCCGUCGUGGUGCAGCUGACCCUCGCCUUCCGGGAGGGGACGAUCAACGUCCAC
GACGUGGAGACCCAGUUCAACCAGUACAAGACCGAGGCCGCCAGCCGCUACAACCUGACC
AUCUCCGACGUGAGCGUCUCCGACGUGCCCUUCCCGUUCAGCGCGCAGUCCGGCGCCGGC
GUGCCCGGGUGGGGCAUCGCCCUGCUCGUCCUGGUGUGCGUGCUGGUCGCCCUCGCCAUC
GUGUACCUGAUCGCGCUGGCCGUGUGCCAGUGCCGGCGCAAGAACUACGGGCAGCUCGAC
AUCUUCCCCGCCCGGGACACGUACCACCCGAUGAGCGAGUACCCGACCUACCACACCCAC
GGCCGCUACGUCCCCCCCAGCUCCACCGACCGGAGCCCCUACGAGAAGGUGUCCGCCGGG
AACGGCGGCAGCUCCCUGAGCUACACCAACCCGGCGGUGGCCGCCGCCUCCGCCAACCUG
UGACCACUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCCUCCCCUC
CUUGCACCGAGAUUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUAUUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCUCUAG

Fig. 22

MUC1 5×VNTR (GC)-muag-A64-C30-HistonaSL

GGGAGAAAGCUUACCAUGACCCCCGGCACCCAGAGCCCGUUCUUCCUGCUCCUGCUGCUC
ACGGUGCUGACCGUCGUGACCGGGUCCGGCCACGCCAGCUCCACCCCCGGGGGCGAGAAG
GAGACGAGCGCCACCCAGCGGUCCAGCGUGCCCUCCAGCACCGAGAAGAACGCGGUCUCC
AUGACCAGCUCCGUGCUGAGCUCCCACAGCCCCGGGUCCGGCAGCUCCACGACCCAGGGC
CAGGACGUGACCCUCGCCCCGGCCACCGAGCCCGCCAGCGGGUCCGCCGCGACGUGGGGC
CAGGACGUCACCAGCGUGCCCGUGACCCGCCCCGCCCUGGGGAGCACCACGCCGCCCGCC
CACGACGUCACCUCCGCCCCCGACAACAAGCCCGCGCCGGGCAGCACCGCCCCCCCCGCC
CACGGGGUGACCUCCGCCCCCGACACGCGGCCGGCCCCCGGCAGCACCGCGCCCCCCGCC
CACGGCGUGACCUCCGCCCCGGACACCCGCCCCGCCCCCGGGAGCACGGCCCCGCCGGCG
CACGGCGUCACCUCCGCCCCCGACACCCGGCCCGCCCCCGGGAGCACCGCCCCGCCCGCC
CACGGCGUGACGUCCGCGCCCGACACCCGCCCGGCCCCCGGCAGCACCGCCCCCCCCGCC
CACGGGGUGACCUCCGCCCCGGACACGCGGCCCGCGCCCGGCAGCACCGCCCCGCCGGCC
CACGGGGUCACCUCCGCGCCCGACAACCGCCCCGCCCUGGGGAGCACCGCCCCGCCCGUG
CACAACGUGACCUCCGCCAGCGGCUCCGCGAGCGGGUCCGCCAGCACCCUCGUCCACAAC
GGCACGUCCGCCCGGGCCACCACCACCCCCGCCAGCAAGUCCACGCCCUUCAGCAUCCCG
UCCCACCACAGCGACACCCCCACCACCCUGGCGUCCCACAGCACGAAGACCGACGCCUCC
AGCACCCACCACUCCAGCGUGCCCCCGCUGACCAGCUCCAACCACAGCACGUCCCCGCAG
CUCAGCACCGGGGUGUCCUUCUUCUUCCUGAGCUUCCACAUCUCCAACCUGCAGUUCAAC
AGCUCCCUCGAGGACCCCAGCACCGACUACUACCAGGAGCUGCAGCGGGACAUCUCCGAG
AUGUUCCUGCAGAUCUACAAGCAGGGCGGCUUCCUCGGGCUGAGCAACAUCAAGUUCCGC
CCCGGCUCCGUCGUGGUGCAGCUGACCCUCGCCUUCCGGGAGGGGACGAUCAACGUCCAC
GACGUGGAGACCCAGUUCAACCAGUACAAGACCGAGGCCGCCAGCCGCUACAACCUGACC
AUCUCCGACGUGAGCGUCUCCGACGUGCCCUUCCCGUUCAGCGCGCAGUCCGGCGCCGGC
GUGCCCGGGUGGGGCAUCGCCCUGCUCGUCCUGGUGUGCGUGCUGGUCGCCCUCGCCAUC
GUGUACCUGAUCGCGCUGGCCGUGUGCCAGUGCCGGCGCAAGAACUACGGGCAGCUCGAC
AUCUUCCCCGCCCGGGACACGUACCACCCGAUGAGCGAGUACCCGACCUACCACACCCAC
GGCCGCUACGUCCCCCCCAGCUCCACCGACCGGAGCCCCUACGAGAAGGUGUCCGCCGGG
AACGGCGGCAGCUCCCUGAGCUACACCAACCCGGCGGUGGCCGCCGCCUCCGCCAACCUG
UGACCACUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCCUCCCCUC
CUUGCACCGAGAUUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUGCAUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAA
GGCUCUUUUCAGAGCCACCAGAAUU

Fig. 23

Muc1-5×VNTR CDS tipo natural

AUGACACCGGGCACCCAGUCUCCUUUCUUCCUGCUGCUGCUCCUCACAGUGCUUACAGUUG
UUACAGGUUCUGGUCAUGCAAGCUCUACCCCAGGUGGAGAAAAGGAGACUUCGGCUACCCA
GAGAAGUUCAGUGCCCAGCUCUACUGAGAAGAAUGCUGUGAGUAUGACCAGCAGCGUACUC
UCCAGCCACAGCCCCGGUUCAGGCUCCUCCACCACUCAGGGACAGGAUGUCACUCUGGCCC
CGGCCACGGAACCAGCUUCAGGUUCAGCUGCCACCUGGGGACAGGAUGUCACCUCGGUCCC
AGUCACCAGGCCAGCCCUGGGCUCCACCACCCCGCCAGCCCACGAUGUCACCUCAGCCCCG
GACAACAAGCCAGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUCACCUCGGCCCCGG
ACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUCACCUCGGCCCCGGA
CACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUCACCUCGGCCCCGGAC
ACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUCACCUCGGCCCCGGACA
CCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUCACCUCGGCCCCGGACAC
CAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGUGUCACCUCGGCCCCGGACAAC
AGGCCCGCCUUGGGCUCCACCGCCCCUCCAGUCCACAAUGUCACCUCGGCCUCAGGCUCUG
CAUCAGGCUCAGCUUCUACUCUGGUGCACAACGGCACCUCUGCCAGGGCUACCACAACCCC
AGCCAGCAAGAGCACUCCAUUCUCAAUUCCCAGCCACCACUCUGAUACUCCUACCACCCUU
GCCAGCCAUAGCACCAAGACUGAUGCCAGUAGCACUCACCAUAGCUCGGUACCUCCUCUCA
CCUCCUCCAAUCACAGCACUUCUCCCCAGUUGUCUACUGGGGUCUCUUUCUUUUUCCUGUC
UUUUCACAUUUCAAACCUCCAGUUUAAUUCCUCUCUGGAAGAUCCCAGCACCGACUACUAC
CAAGAGCUGCAGAGAGACAUUUCUGAAAUGUUUUUGCAGAUUUAUAAACAAGGGGGUUUUC
UGGGCCUCUCCAAUAUUAAGUUCAGGCCAGGAUCUGUGGUGGUACAAUUGACUCUGGCCUU
CCGAGAAGGUACCAUCAAUGUCCACGACGUGGAGACACAGUUCAAUCAGUAUAAAACGGAA
GCAGCCUCUCGAUAUAACCUGACGAUCUCAGACGUCAGCGUGAGUGAUGUGCCAUUUCCUU
UCUCUGCCCAGUCUGGGGCUGGGGUGCCAGGCUGGGGCAUCGCGCUGCUGGUGCUGGUCUG
UGUUCUGGUUGCGCUGGCCAUUGUCUAUCUCAUUGCCUUGGCUGUCUGUCAGUGCCGCCGA
AAGAACUACGGGCAGCUGGACAUCUUUCCAGCCCGGGAUACCUACCAUCCUAUGAGCGAGU
ACCCCACCUACCACACCCAUGGGCGCUAUGUGCCCCCUAGCAGUACCGAUCGUAGCCCCUA
UGAGAAGGUUUCUGCAGGUAACGGUGGCAGCAGCCUCUCUUACACAAACCCAGCAGUGGCA
GCCGCUUCUGCCAACUUGUAG

Fig. 24

MUC1-5×VNTR CDS optimizado por GC

AUGACCCCCGGCACCCAGAGCCCGUUCUUCCUGCUCCUGCUGCUCACGGUGCUGACCGUCG
UGACCGGGUCCGGCCACGCCAGCUCCACCCCCGGGGGCGAGAAGGAGACGAGCGCCACCCA
GCGGUCCAGCGUGCCCUCCAGCACCGAGAAGAACGCGGUCUCCAUGACCAGCUCCGUGCUG
AGCUCCCACAGCCCCGGGUCCGGCAGCUCCACGACCCAGGGCCAGGACGUGACCCUCGCCC
CGGCCACCGAGCCCGCCAGCGGGUCCGCCGCGACGUGGGGCCAGGACGUCACCAGCGUGCC
CGUGACCCGCCCCGCCCUGGGGAGCACCACGCCGCCCGCCCACGACGUCACCUCCGCCCCC
GACAACAAGCCCGCGCCGGGCAGCACCGCCCCCCCCGCCCACGGGGUGACCUCCGCCCCCG
ACACGCGGCCGGCCCCCGGCAGCACCGCGCCCCCCGCCCACGGCGUGACCUCCGCCCCGGA
CACCCGCCCCGCCCCCGGGAGCACGGCCCCGCCGGCGCACGGCGUCACCUCCGCCCCCGAC
ACCCGGCCCGCCCCCGGGAGCACCGCCCCGCCCGCCCACGGCGUGACGUCCGCGCCCGACA
CCCGCCCGGCCCCCGGCAGCACCGCCCCCCCCGCCCACGGGGUGACCUCCGCCCCGGACAC
GCGGCCCGCGCCCGGCAGCACCGCCCCGCCGGCCCACGGGGUCACCUCCGCGCCCGACAAC
CGCCCCGCCCUGGGGAGCACCGCCCCGCCCGUGCACAACGUGACCUCCGCCAGCGGCUCCG
CGAGCGGGUCCGCCAGCACCCUCGUCCACAACGGCACGUCCGCCCGGGCCACCACCACCCC
CGCCAGCAAGUCCACGCCCUUCAGCAUCCCGUCCCACCACAGCGACACCCCCACCACCCUG
GCGUCCCACAGCACGAAGACCGACGCCUCCAGCACCCACCACUCCAGCGUGCCCCCGCUGA
CCAGCUCCAACCACAGCACGUCCCCGCAGCUCAGCACCGGGGUGUCCUUCUUCUUCCUGAG
CUUCCACAUCUCCAACCUGCAGUUCAACAGCUCCCUCGAGGACCCCAGCACCGACUACUAC
CAGGAGCUGCAGCGGGACAUCUCCGAGAUGUUCCUGCAGAUCUACAAGCAGGGCGGCUUCC
UCGGGCUGAGCAACAUCAAGUUCCGCCCCGGCUCCGUCGUGGUGCAGCUGACCCUCGCCUU
CCGGGAGGGGACGAUCAACGUCCACGACGUGGAGACCCAGUUCAACCAGUACAAGACCGAG
GCCGCCAGCCGCUACAACCUGACCAUCUCCGACGUGAGCGUCUCCGACGUGCCCUUCCCGU
UCAGCGCGCAGUCCGGCGCCGGCGUGCCCGGGUGGGGCAUCGCCCUGCUCGUCCUGGUGUG
CGUGCUGGUCGCCCUCGCCAUCGUGUACCUGAUCGCGCUGGCCGUGUGCCAGUGCCGGCGC
AAGAACUACGGGCAGCUCGACAUCUUCCCCGCCCGGGACACGUACCACCCGAUGAGCGAGU
ACCCGACCUACCACACCCACGGCCGCUACGUCCCCCCCAGCUCCACCGACCGGAGCCCCUA
CGAGAAGGUGUCCGCCGGGAACGGCGGCAGCUCCCUGAGCUACACCAACCCGGCGGUGGCC
GCCGCCUCCGCCAACCUGUGA

Fig. 25

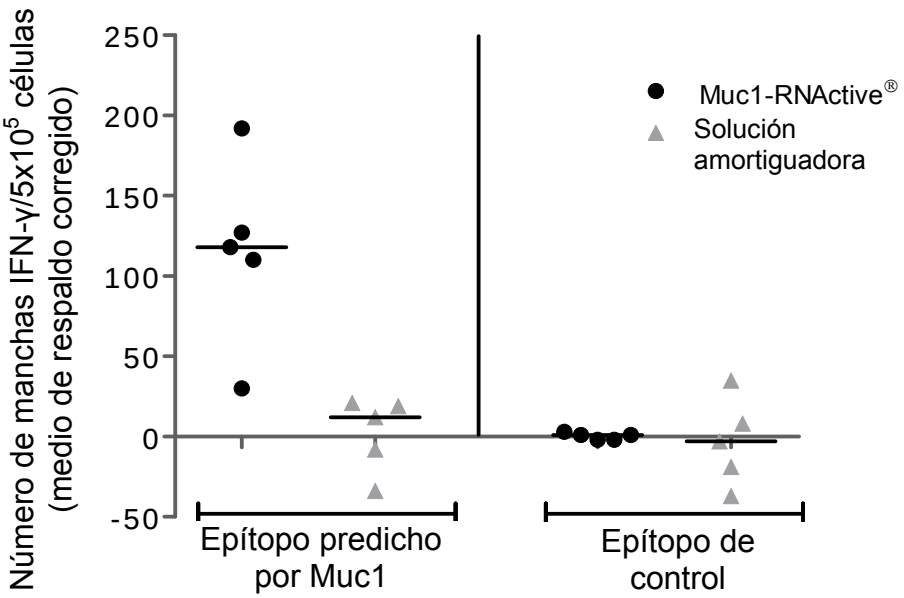

Número de manchas IFN-γ/5x10^5 células
(medio de respaldo corregido)
250
200
150
100
50
0
-50
Muc1-RNActive®
Solución amortiguadora
Epítopo predicho por Muc1
Epítopo de control

Fig. 26

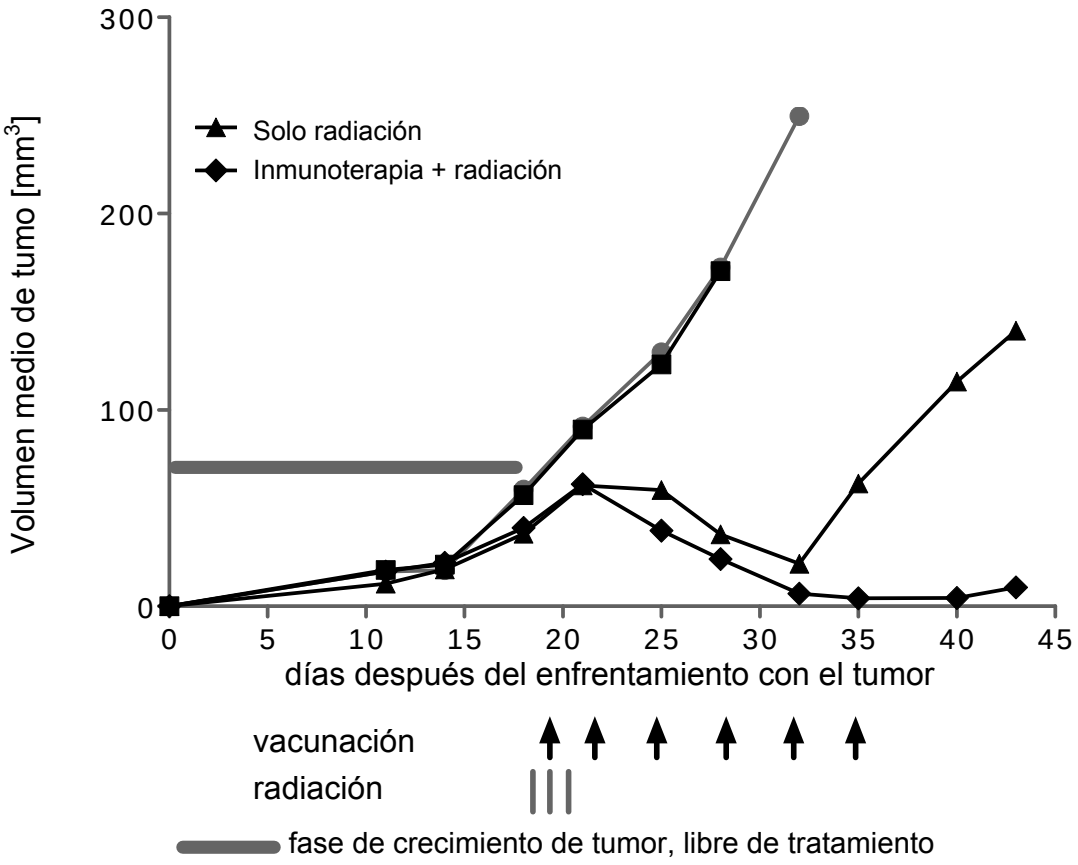

300
200
100
0
Volumen medio de tumo [mm3]
Solo radiación
Inmunoterapia + radiación
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
días después del enfrentamiento con el tumor
vacunación
radiación
fase de crecimiento de tumor, libre de tratamiento

Fig. 27

5T4 Proteína NP_001159864.1:

mpggcsrgpa agdgrlrlar lalvllgwvs sssptssass fsssapflas avsaqpplpd
qcpalcecse aartvkcvnr nltevptdlp ayvrnlfltg nqlavlpaga farrpplael
aalnlsgsrl devragafeh lpslrqldls hnpladlspf afsgsnasvs apsplvelil
nhivppeder qnrsfegmvv aallagralq glrrlelasn hflylprdvl aqlpslrhld
lsnnslvslt yvsfrnlthl eslhlednal kvlhngtlae lqglphirvf ldnnpwvcdc
hmadmvtwlk etevvqgkdr ltcaypekmr nrvllelnsa dldcdpilpp slqtsyvflg
ivlaligaif llvlylnrkg ikkwmhnird acrdhmegyh yryeinadpr ltnlssnsdv

Fig. 28

Survivina (BIRC5) Proteína O15392:

MGAPTLPPAWQPFLKDHRISTFKNWPFLEGCACTPERMAEAGFIHCPTENEPDLAQCFFC
FKELEGWEPDDDPIEEHKKHSSGCAFLSVKKQFEELTLGEFLKLDRERAKNKIAKETNNK
KKEFEETAKKVRRAIEQLAAMD

Fig. 29

Survivina (BIRC5) Proteína NP_001159.2:

mgaptlppaw qpflkdhris tfknwpfleg cactpermae agfihcpten epdlaqcffc fkelegwepd ddpieehkkh ssgcaflsvk kqfeeltlge flkldrerak nkiaketnnk kkefeetaek vrraieqlaa md

Fig. 30

NY-ESO-1 Proteína NP_001318.1:

mqaegrgtgg stgdadgpgg pgipdgpggn aggpgeagat ggrgprgaga arasgpggga
prgphggaas glngccrcga rgpesrllef ylampfatpm eaelarrsla qdapplpvpg
vllkeftvsg niltirltaa dhrqlqlsis sclqqlsllm witqcflpvf laqppsgqrr

Fig. 31

MAGE-C1 Proteína NP_005453.2:

mgdkdmptag mpsllqssse spqscpeged sqsplqipqs spesddtlyp lqspqsrseg
edssdplqrp pegkdsqspl qipqsspegd dtqsplqnsq sspegkdsls pleisqsppe
gedvqsplqn passffssal lsifqsspes tqspfegfpq svlqipvsaa ssstlvsifq
sspestqspf egfpqsplqi pvsrsfsstl lsifqsspер tqstfegfaq splqipvsps
ssstllslfq sfsertqstf egfaqsslqi pvspsfsstl vslfqsspер tqstfegfpq
splqipvsss ssstllslfq ssperthstf egfpqsllqi pmtssfsstl lsifqsspes
aqstfegfpq splqipgsps fsstllslfq ssperthstf egfpqsplqi pmtssfsstl
lsilqsspes aqsafegfpq splqipvsss fsytllslfq ssperthstf egfpqsplqi
pvssssssst llslfqsspe ctqstfegfp qsplqipqsp pegenthspl qivpslpewe
dslsphyfpq sppqgedsls phyfpqsppq gedslsphyf pqspqgedsl sphyfpqspp
qgedsmsply fpqsplqgee fqsslqspvs icssstpssl pqsfpessqs ppegpvqspl
hspqsppegm hsqsplqspe sapegedsls plqipqsple gedslsslhf pqsppeweds
lsplhfpqfp pqgedfqssl qspvsicsss tslslpqsfp espqsppegp aqsplqrpvs
sffsytlasl lqsshespqs ppegpaqspl qspvssfpss tssslsqssp vssfpsstss
slsksspesp lqspvisfss stslspfsee ssspvdeyts ssdtllesds ltdseslies
eplftytlde kvdelarfll lkyqvkqpit kaemltnvis rytgyfpvif rkarefieil
fgislrevdp ddsyvfvntl dltsegclsd eqgmsqnrll ililsiifik gtyaseeviw
dvlsgigvra grehfafgep relltkvwvq ehyleyrevp nssppryefl wgprahsevi
krkvveflam lkntvpitfp ssykdalkdv eeraqaiidt tddstatesa sssvmspsfs
se

Fig. 32

MAGE-C2 Proteína NP_057333.1:

mppvpgvpfr nvdndsptsv eledwvdaqh ptdeeeeeas sasstlylvf spssfstsss
lilggpeeee vpsgvipnlt esipssppqg ppqgpsqspl ssccssfsws sfseesssqk
gedtgtcqgl pdsessftyt ldekvaelve flllkyeaee pvteaemlmi vikykdyfpv
ilkrarefme llfglaliev gpdhfcvfan tvgltdegsd degmpensll iiilsvifik
gncaseeviw evlnavgvya grehfvygep relltkvwvq ghyleyrevp hssppyyefl
wgprahsesi kkkvleflak lnntvpssfp swykdalkdv eervqatidt addatvmase
slsvmssnvs fse

Fig. 33

MUC1 Proteína J05582.1:

mtpgtqspff lllltvltv vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knavsmtssv
lsshspgsgs sttqgqdvtl apatepasgs aatwgqdvts vpvtrpalgs ttppahdvts
apdnkpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts
apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts
apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts
apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts
apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts
apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts
apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts
apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts
apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts
apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts
apdtrpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts apdnrpalgs tappvhnvts
asgsasgsas tlvhngtsar atttpaskst pfsipshhsd tpttlashst ktdassthhs
svppltssnh stspqlstgv sfffslsfhis nlqfnssled pstdyyqelq rdisemflqi
ykqggflgls nikfrpgsvv vqltlafreg tinvhdvetq fnqykteaas rynltisdvs
vsdvpfpfsa qsgagvpgwg iallvlvcvl valaivylia lavcqcrrkn ygqldifpar
dtyhpmseyp tyhthgryvp psstdrspye kvsagnggss lsytnpavaa asanl

Fig. 34

MUC1 Proteína 5xVNTR

M T P G T Q S P F F L L L L T V L T V V T G S G H A S S T P
G G E K E T S A T Q R S S V P S S T E K N A V S M T S S V L S
S H S P G S G S S T T Q G Q D V T L A P A T E P A S G S A A T
W G Q D V T S V P V T R P A L G S T T P P A H D V T S A P D N
K P A P G S T A P P A H G V T S A P D T R P A P G S T A P P A
H G V T S A P D T R P A P G S T A P P A H G V T S A P D T R P
A P G S T A P P A H G V T S A P D T R P A P G S T A P P A H G
V T S A P D T R P A P G S T A P P A H G V T S A P D N R P A L
G S T A P P V H N V T S A S G S A S G S A S T L V H N G T S A
R A T T T P A S K S T P F S I P S H H S D T P T T L A S H S T
K T D A S S T H H S S V P P L T S S N H S T S P Q L S T G V S
F F F L S F H I S N L Q F N S S L E D P S T D Y Y Q E L Q R D
I S E M F L Q I Y K Q G G F L G L S N I K F R P G S V V V Q L
T L A F R E G T I N V H D V E T Q F N Q Y K T E A A S R Y N L
T I S D V S V S D V P F P F S A Q S G A G V P G W G I A L L V
L V C V L V A L A I V Y L I A L A V C Q C R R K N Y G Q L D I
F P A R D T Y H P M S E Y P T Y H T H G R Y V P P S S T D R S
P Y E K V S A G N G G S S L S Y T N P A V A A A S A N L

Fig. 35

MUC1 CDS tipo natural:

ATGACACCGGGCACCCAGTCTCCTTTCTTCCTGCTGCTGCTCCTCACAGTGCTTACAGTT
GTTACAGGTTCTGGTCATGCAAGCTCTACCCCAGGTGGAGAAAAGGAGACTTCGGCTACC
CAGAGAAGTTCAGTGCCCAGCTCTACTGAGAAGAATGCTGTGAGTATGACCAGCAGCGTA
CTCTCCAGCCACAGCCCCGGTTCAGGCTCCTCCACCACTCAGGGACAGGATGTCACTCTG
GCCCCGGCCACGGAACCAGCTTCAGGTTCAGCTGCCACCTGGGGACAGGATGTCACCTCG
GTCCCAGTCACCAGGCCAGCCCTGGGCTCCACCACCCCGCCAGCCCACGATGTCACCTCA
GCCCCGGACAACAAGCCAGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG

Fig. 36

GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCACGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCTCCACCGCCCCCCCAGCCCATGGTGTCACCTCG
GCCCCGGACAACAGGCCCGCCTTGGGCTCCACCGCCCCTCCAGTCCACAATGTCACCTCG
GCCTCAGGCTCTGCATCAGGCTCAGCTTCTACTCTGGTGCACAACGGCACCTCTGCCAGG
GCTACCACAACCCCAGCCAGCAAGAGCACTCCATTCTCAATTCCCAGCCACCACTCTGAT
ACTCCTACCACCCTTGCCAGCCATAGCACCAAGACTGATGCCAGTAGCACTCACCATAGC
TCGGTACCTCCTCTCACCTCCTCCAATCACAGCACTTCTCCCCAGTTGTCTACTGGGGTC
TCTTTCTTTTTCCTGTCTTTTCACATTTCAAACCTCCAGTTTAATTCCTCTCTGGAAGAT
CCCAGCACCGACTACTACCAAGAGCTGCAGAGAGACATTTCTGAAATGTTTTTGCAGATT
TATAAACAAGGGGGTTTTCTGGGCCTCTCCAATATTAAGTTCAGGCCAGGATCTGTGGTG
GTACAATTGACTCTGGCCTTCCGAGAAGGTACCATCAATGTCCACGACGTGGAGACACAG
TTCAATCAGTATAAAACGGAAGCAGCCTCTCGATATAACCTGACGATCTCAGACGTCAGC
GTGAGTGATGTGCCATTTCCTTTCTCTGCCCAGTCTGGGGCTGGGGTGCCAGGCTGGGGC
ATCGCGCTGCTGGTGCTGGTCTGTGTTCTGGTTGCGCTGGCCATTGTCTATCTCATTGCC
TTGGCTGTCTGTCAGTGCCGCCGAAAGAACTACGGGCAGCTGGACATCTTTCCAGCCCGG
GATACCTACCATCCTATGAGCGAGTACCCCACCTACCACACCCATGGGCGCTATGTGCCC
CCTAGCAGTACCGATCGTAGCCCCTATGAGAAGGTTTCTGCAGGTAACGGTGGCAGCAGC
CTCTCTTACACAAACCCAGCAGTGGCAGCCGCTTCTGCCAACTTGTAG

Fig. 36 (continuación)