

REIVINDICACIONES

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

- 5 1. Una composición terapéutica inmunomoduladora que comprende:
uno o más ARNm, donde cada uno comprende un marco de lectura abierto que codifica un
péptido de activación de mutaciones oncogénicas y comprende opcionalmente
uno o más ARNm, donde cada uno comprende un marco de lectura abierto que codifica un
polipéptido que potencia una respuesta inmunitaria al péptido de activación de mutaciones
10 oncogénicas en un sujeto, donde la respuesta inmunitaria comprende una respuesta
inmunitaria celular o humoral caracterizada por:
(i) estimular la señalización de la vía de interferón de Tipo I,
(ii) estimular la vía de señalización de NFkB,
(iii) estimular una respuesta inflamatoria,
15 (iv) estimular la producción de citocinas,
(v) estimular el desarrollo, actividad o movilización de células dendríticas y
(vi) una combinación de cualquiera de (i)-(v); y
un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 2. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 1, que comprende
uno o más ARNm, donde cada uno comprende un marco de lectura abierto que codifica un
polipéptido que potencia una respuesta inmunitaria al péptido de activación de mutaciones
oncogénicas en un sujeto.
- 25 3. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1
o 2, donde la mutación de activación oncogénica es una mutación de KRAS.
4. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 3, donde la
mutación de KRAS es una mutación de G12.
- 30 5. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 4, donde la
mutación de G12 de KRAS se selecciona de las mutaciones de G12D, G12V, G12S,
G12C, G12A y G12R de KRAS.

6. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 4, donde la mutación de G12 de KRAS se selecciona de las mutaciones de G12D, G12V y G12C de KRAS.

5

7. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 3-6, donde la mutación de KRAS es una mutación de G13.

8. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 7, donde la mutación de G13 de KRAS es una mutación de G13D de KRAS.

10

9. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde la mutación de activación oncogénica de KRAS es una mutación de H-RAS o N-RAS.

15

10. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el ARNm tiene un marco de lectura abierto que codifica un concatémero de dos o más péptidos de activación de mutaciones oncogénicas.

11. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 10, donde el concatémero comprende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas.

20

12. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 10, donde el concatémero comprende 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas.

25

13. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 12, donde el concatémero comprende los péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS G12D, G12V, G12C y G13D.

30

14. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la composición comprende 1, 2, 3 o 4 ARNm que codifican 1, 2, 3 o 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas.

15. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 14, donde la composición comprende 4 ARNm que codifican 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas.

5

16. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 16, donde los 4 ARNm codifican los péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS G12D, G12V, G12C y G13D.

10 17. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde el péptido de activación de mutaciones oncogénicas tiene una longitud de 10-30, 15-25 o 20-25 aminoácidos.

15 18. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 17, donde el péptido de activación de mutaciones oncogénicas tiene una longitud de 20, 21, 22, 23, 24 o 25 aminoácidos.

19. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 18, donde el péptido de activación de mutaciones oncogénicas tiene una longitud de 25 aminoácidos.

20

20. Una composición terapéutica inmunomoduladora que comprende:

uno o más primeros ARNm, donde cada uno comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS, y opcionalmente uno o más segundos ARNm, donde cada uno comprende un marco de lectura abierto que
25 codifica un polipéptido STING humano constitutivamente activo, y opcionalmente donde el primer ARNm y el segundo ARNm se encuentran presentes con una relación de masa que se selecciona del grupo que consiste en 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1; y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 21. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 20, que comprende uno o más ARNm, donde cada uno comprende un marco de lectura abierto que codifica un polipéptido STING humano constitutivamente activo.

22. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 21, donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una o más mutaciones que se seleccionan del grupo que consiste en V147L, N154S, V155M, R284M, R284K, R284T, E315Q, R375A y combinaciones de estas.

5

23. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 22, donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una mutación V155M.

24. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 22, donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende las mutaciones V147L/N154S/V155M.

25. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 22, donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende las mutaciones R284M/V147L/N154S/V155M.

26. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 21, donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-10 y 164.

20

27. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 21-26, donde el ARNm que codifica el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una 3' UTR que comprende al menos un sitio de unión a microARN miR-122.

28. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 21, donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 1.

29. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 21, donde el ARNm que codifica el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en la SEQ ID NO: 170.

30

30. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones

20-29, donde el péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS se selecciona de G12D, G12V, G12S, G12C, G12A, G12R y G13D.

5 31. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 30, donde el péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS se selecciona de G12D, G12V, G12C y G13D.

10 32. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 20-31, donde el péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS tiene una longitud de 10-30, 15-25 o 20-25 aminoácidos, preferentemente una longitud de 25 aminoácidos.

15 33. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 32, donde el péptido de activación de mutaciones oncogénicas tiene una longitud de 25 aminoácidos.

34. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 20-33, donde la composición comprende 1, 2, 3 o 4 ARNm que codifican 1, 2, 3 o 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS.

20 35. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 34, donde la composición comprende 4 ARNm que codifican 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS.

25 36. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 35, donde los 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprenden G12D, G12V, G12C y G13D.

30 37. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 36, que comprende un primer, segundo, tercer, cuarto y quinto ARNm, donde el primer ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12D; el segundo ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12V;

el tercer ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12C;

el cuarto ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G13D; y

5 el quinto ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un polipéptido STING humano constitutivamente activo, opcionalmente

donde el primer, segundo, tercer, cuarto y quinto ARNm están presentes con una relación de masa de KRAS:STING que se selecciona del grupo que consiste en 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1.

10

38. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 37, donde los péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprenden una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que se establece en las SEQ ID NO: 36-41, 72 y 125.

15

39. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 38, donde los péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprenden las secuencias de aminoácidos que se establecen en las SEQ ID NO: 39-41 y 72.

20 40. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 39, donde el ARNm que codifica el péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprende las secuencias de nucleótidos que se establecen en las SEQ ID NO: 126-128 y 132.

25 41. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 20-33, donde el ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un concatémoro de dos o más péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS.

30 42. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 41, donde el concatémoro comprende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS.

43. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 42, donde el

concatémero comprende 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS.

44. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 43, donde el concatémero comprende G12D, G12V, G12C y G13D.

5

45. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 44, donde el concatémero comprende, del extremo N a C, G12D, G12V, G13D y G12C.

46. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 44, donde el
10 concatémero comprende, del extremo N a C, G12C, G13D, G12V y G12D.

47. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 44, donde el concatémero comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que se establece en las SEQ ID NO: 42-47, 73 y 137.

15

48. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 47, donde el ARNm que codifica el concatémero comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que se establece en las SEQ ID NO: 129-131, 133 y 138.

20 49. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 20, donde el primer ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un concatémero de 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS, donde el concatémero comprende, del extremo N a C, G12D, G12V, G13D y G12C; y el segundo ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un polipéptido STING humano constitutivamente activo,
25 donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una mutación V155M, donde el primer ARNm y el segundo ARNm están presentes con una relación de masa de KRAS:STING que se selecciona del grupo que consiste en 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1.

30 50. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 49, donde el primer ARNm y el segundo ARNm están presentes con una relación de masa de KRAS:STING de 5:1.

51. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 49-50, donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 1.

5 52. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 51, donde el ARNm que codifica el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en la SEQ ID NO: 170.

10 53. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 49-52, donde el ARNm que codifica el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una 3' UTR que comprende al menos un sitio de unión a microARN miR-122.

15 54. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 49-53, donde el concatémoro comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 137.

20 55. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 54, donde el ARNm que codifica el concatémoro de 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en la SEQ ID NO: 169.

56. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-55, donde cada ARNm incluye al menos una modificación química.

25 57. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 56, donde la modificación química se selecciona del grupo que consiste en pseudouridina, N1-metilpseudouridina, 2-tiouridina, 4'-tiouridina, 5-metilcitosina, 2-tio-1-metil-1-deaza-pseudouridina, 2-tio-1-metil-pseudouridina, 2-tio-5-aza-uridina, 2-tio-dihidropseudouridina, 2-tio-dihidrouridina, 2-tio-pseudouridina, 4-metoxi-2-tio-pseudouridina, 4-metoxi-pseudouridina, 4-tio-1-metil-pseudouridina, 4-tio-pseudouridina, 5-aza-uridina, dihidropseudouridina, 5-metiluridina, 5-metiluridina, 5-metoxiuridina y 2'-O-metil uridina.

30

58. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 56, donde la

modificación química se selecciona del grupo que consiste en pseudouridina o un análogo de pseudouridina.

59. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 56, donde la
5 modificación química es N1-metilpseudouridina.

60. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-59, donde cada ARNm se formula en la misma nanopartícula lipídica o en una diferente.

10 61. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 20-59, donde cada ARNm que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS se formula en la misma nanopartícula lipídica o una distinta, y cada ARNm que codifica un STING humano constitutivamente activo se formula en la misma nanopartícula lipídica o una distinta.

15 62. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 61, donde cada ARNm que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS se formula en la misma nanopartícula lipídica y cada ARNm que codifica un STING humano constitutivamente activo se formula en una nanopartícula lipídica diferente.

20 63. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 61, donde cada ARNm que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS se formula en la misma nanopartícula lipídica y cada ARNm que codifica un STING humano constitutivamente activo se formula en la misma nanopartícula lipídica que cada ARNm
25 que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS.

64. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 61, donde cada ARNm que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS se formula en una nanopartícula lipídica distinta y cada ARNm que codifica un STING
30 humano constitutivamente activo se formula en la misma nanopartícula lipídica que cada ARNm que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS.

65. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones

60-64, donde la nanopartícula lipídica comprende una relación molar de alrededor de 20-60 % de aminolípido ionizable: 5-25 % de fosfolípido: 25-55 % de esteroles; y 0,5-15 % de lípido modificado por PEG.

- 5 66. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 65, donde el aminolípido ionizable se selecciona del grupo que consiste, por ejemplo, en 2,2-dilinoil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3-DMA) y 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-no-2-en-1-ilo) (L319).

10

67. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 65, donde el aminolípido ionizable comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) y (Ile).

- 15 68. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 67, donde el aminolípido ionizable comprende un compuesto de la Fórmula (I).

69. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 68, donde el compuesto de Fórmula (I) es el Compuesto 25.

20

70. Una nanopartícula lipídica, que comprende:

- (i) uno o más primeros ARNm que se seleccionan del grupo que consiste en:
- (a) un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12D;
- 25 (b) un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12V;
- (c) un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12C;
- (d) un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de
- 30 activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G13D;
- (e) un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un concatémico de 2, 3 o 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS, donde los péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprenden G12D, G12V, G12C y

G13D; y

(f) cualquier combinación de ARNm que se indica en (a)-(d); y

(ii) uno o más segundos ARNm, donde cada uno comprende un marco de lectura abierto que codifica un polipéptido STING humano constitutivamente activo, opcionalmente

5 donde el primer ARNm y el segundo ARNm están presentes con una relación de masa de KRAS:STING que se selecciona del grupo que consiste en 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1.

71. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 70, donde el primer ARNm comprende un
10 marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12D.

72. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 70, donde el primer ARNm comprende un
15 marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12V.

73. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 70, donde el primer ARNm comprende un
20 marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12C.

74. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 70, donde el primer ARNm comprende un
marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G13D.

25 75. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 70, donde el primer ARNm comprende una combinación de ARNm que se indica en (a)-(d).

76. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 70, donde el primer ARNm comprende un
30 marco de lectura abierto que codifica un concatémico de 2 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS.

77. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 70, donde el primer ARNm comprende un
marco de lectura abierto que codifica un concatémico de 3 péptidos de activación de

mutaciones oncogénicas de KRAS.

78. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 70, donde el primer ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un concatémoro de 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS.

79. La nanopartícula lipídica de las reivindicaciones 70-78, donde cada péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS tiene una longitud de 20, 21, 22, 23, 24 o 25 aminoácidos.

80. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 79, donde cada péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS tiene una longitud de 25 aminoácidos.

81. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-75, donde el péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que se establece en las SEQ ID NO: 39, 40, 72 y 41.

82. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-75, donde el ARNm que codifica el péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que se establece en las SEQ ID NO: 126, 127, 128 y 132.

83. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 78, donde el concatémoro comprende, del extremo N a C, G12D, G12V, G13D y G12C.

84. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 78, donde el concatémoro comprende, del extremo N a C, G12C, G13D, G12V y G12D.

85. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 78, donde el concatémoro comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 137.

86. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 78, donde el ARNm que codifica el

concatémoro de 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en la SEQ ID NO: 169.

5 87. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-86, donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende la mutación V155M.

88. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 87, donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 1.

10

89. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 87, donde el ARNm que codifica el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEQ ID NO: 170.

15 90. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 87-89, donde el ARNm que codifica el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una 3' UTR que comprende al menos un sitio de unión a microARN miR-122.

20 91. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 90, donde el sitio de unión a microARN miR-122 comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEQ ID NO: 175.

92. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-91, donde el primer y/o segundo ARNm comprende una 5' UTR que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en la SEQ ID NO: 176.

25

93. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 92, donde cada uno del primer ARNm y el segundo ARNm comprende una cola de poli A.

30 94. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 83, donde la cola de poli A comprende alrededor de 100 nucleótidos.

95. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 92-94, donde cada uno del primer ARNm y el segundo ARNm comprende una estructura de Casquete 1 5'.

96. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 70, que comprende:

(i) un primer ARNm que comprende la secuencia de nucleótidos que se indica en la SEQ ID NO: 167; y

5 (ii) un segundo ARNm que comprende la secuencia de nucleótidos que se indica en la SEQ ID NO: 168.

97. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-96, donde cada uno del primer ARNm y el segundo ARNm comprende al menos una modificación química.

10

98. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 97, donde la modificación química se selecciona del grupo que consiste en pseudouridina, N1-metilpseudouridina, 2-tiouridina, 4'-tiouridina, 5-metilcitosina, 2-tio-1-metil-1-deaza-pseudouridina, 2-tio-1-metil-pseudouridina, 2-tio-5-aza-uridina, 2-tio-dihidropseudouridina, 2-tio-dihidrouridina, 2-tio-pseudouridina, 4-metoxi-2-tio-pseudouridina, 4-metoxi-pseudouridina, 4-tio-1-metil-pseudouridina, 4-tio-pseudouridina, 5-aza-uridina, dihidropseudouridina, 5-metiluridina, 5-metiluridina, 5-metoxiuridina y 2'-O-metil uridina.

15

99. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 97, donde la modificación química se selecciona del grupo que consiste en pseudouridina o un análogo de pseudouridina.

20

100. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 97, donde la modificación química es N1-metilpseudouridina.

101. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 97, donde el primer y/o segundo ARNm se modifica por completo con N1-metilpseudouridina.

25

102. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-101, donde la nanopartícula lipídica comprende una relación molar de alrededor de 20-60 % de aminolípido ionizable: 5-25 % de fosfolípido: 25-55 % de esteroles; y 0,5-15 % de lípido modificado por PEG.

30

103. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 102, donde el aminolípido ionizable se

selecciona del grupo que consiste, por ejemplo, en 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3-DMA) y 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-no-2-en-1-ilo) (L319).

5 104. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 102, donde el aminolípido ionizable comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) y (Ile).

10 105. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 104, donde el aminolípido ionizable es un compuesto de la Fórmula (I).

106. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 105, donde el compuesto de Fórmula (I) es el Compuesto 25.

15 107. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-101, donde la nanopartícula lipídica comprende una relación molar de alrededor de 50 % de Compuesto 25: alrededor de 10 % de DSPC: alrededor de 38,5 % de colesterol: alrededor de 1,5 % de PEG-DMG.

20 108. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-107, donde el primer y el segundo ARNm se encuentran presentes con una relación de masa de KRAS:STING de 1:1.

25 109. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-107, donde el primer y el segundo ARNm se encuentran presentes con una relación de masa de KRAS:STING de 2:1.

30 110. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-107, donde el primer y el segundo ARNm se encuentran presentes con una relación de masa de KRAS:STING de 3:1.

111. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-107, donde el primer y el segundo ARNm se encuentran presentes con una relación de masa de

KRAS:STING de 4:1.

112. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-107, donde el primer y el segundo ARNm se encuentran presentes con una relación de masa de KRAS:STING de 5:1.

10 113. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-107, donde el primer y el segundo ARNm se encuentran presentes con una relación de masa de KRAS:STING de 6:1.

114. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-107, donde el primer y el segundo ARNm se encuentran presentes con una relación de masa de KRAS:STING de 7:1.

15 115. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-107, donde el primer y el segundo ARNm se encuentran presentes con una relación de masa de KRAS:STING de 8:1.

20 116. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-107, donde el primer y el segundo ARNm se encuentran presentes con una relación de masa de KRAS:STING de 9:1.

25 117. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-107, donde el primer y el segundo ARNm se encuentran presentes con una relación de masa de KRAS:STING de 10:1.

118. Una nanopartícula lipídica, que comprende:

- (i) un primer ARNm que comprende la secuencia de nucleótidos que se indica en la SEQ ID NO: 167; y
 - 30 (ii) un segundo ARNm que comprende la secuencia de nucleótidos que se indica en la SEQ ID NO: 168,
- donde cada uno del primer y el segundo ARNm se modifica completamente con N1-metilpseudouridina, y

donde el primer ARNm y el segundo ARNm están presentes con una relación de masa de 5:1.

119. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 118, donde la nanopartícula lipídica comprende una relación molar de alrededor de 50 % de Compuesto 25: alrededor de 10 % de DSPC: alrededor de 38,5 % de colesterol: alrededor de 1,5 % de PEG-DMG.

120. Una composición farmacéutica que comprende la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-119 y un portador farmacéuticamente aceptable.

121. La composición farmacéutica de la reivindicación 120, donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende una solución amortiguadora.

122. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 120-121, que se formula para administración intramuscular.

123. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-119 y un portador farmacéuticamente aceptable opcional, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 120-122 para utilizar en el tratamiento o retraso de la evolución de un cáncer en un individuo, donde el tratamiento comprende la administración de la nanopartícula lipídica o la composición junto con una segunda composición, donde la segunda composición comprende un polipéptido inhibidor de puntos de control, y un portador farmacéuticamente aceptable opcional.

124. Uso de una nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-119, y un portador farmacéuticamente aceptable opcional, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o retraso de la evolución del cáncer en un individuo, donde el medicamento comprende la nanopartícula lipídica y un portador farmacéuticamente aceptable opcional, y donde el tratamiento comprende la administración del medicamento junto con una composición que comprende un polipéptido inhibidor de puntos de control y un portador farmacéuticamente aceptable opcional.

125. Un kit que comprende un recipiente que comprende la composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-119, y un portador farmacéuticamente aceptable opcional, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 120-122, y un prospecto que comprende instrucciones para la administración de la composición terapéutica inmunomoduladora, la nanopartícula lipídica o la composición farmacéutica, para el tratamiento o retraso de la evolución del cáncer en un individuo.

126. El kit de la reivindicación 125, donde el prospecto comprende además instrucciones para la administración de la nanopartícula lipídica o composición farmacéutica en combinación con una composición que comprende un polipéptido inhibidor de puntos de control y un portador farmacéuticamente aceptable opcional para tratar o retrasar la evolución del cáncer en un individuo.

127. Un kit que comprende un medicamento que comprende una composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, una nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-119, y un portador farmacéuticamente aceptable opcional, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 120-122 y un prospecto que comprende instrucciones para la administración del medicamento solo o junto con una composición que comprende un polipéptido inhibidor de puntos de control y un portador farmacéuticamente aceptable opcional para el tratamiento o el retraso de la evolución del cáncer en un individuo.

128. El kit de la reivindicación 127, donde el kit comprende además un prospecto que comprende instrucciones para la administración del primer medicamento antes de, simultáneamente con, o después de la administración del segundo medicamento para el tratamiento o el retraso de la evolución del cáncer en un individuo.

129. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-119, la composición de cualquiera de las reivindicaciones 120-122, el uso de las reivindicaciones 123-124 o el kit de cualquiera de las reivindicaciones 125-128, donde el polipéptido inhibidor de puntos de control inhibe PD1, PD-L1, CTLA4 o una combinación de estos.

130. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-119, la composición de cualquiera de las reivindicaciones 120-122, el uso de las reivindicaciones 123-124 o el
5 kit de cualquiera de las reivindicaciones 125-128, donde el polipéptido inhibidor de puntos de control es un anticuerpo.

131. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-119, la composición
10 de las reivindicaciones 120-122, el uso de las reivindicaciones 123-124 o el kit de cualquiera de las reivindicaciones 125-128, donde el polipéptido inhibidor de puntos de control es un anticuerpo que se selecciona de un anticuerpo anti-CTLA4 o fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente a CTLA4, un anticuerpo anti-PD1 o fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente a PD1, un anticuerpo
15 anti-PD-L1 o un fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente a PD-L1, y una combinación de estos.

132. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-119, la composición
20 de cualquiera de las reivindicaciones 120-122, el uso de las reivindicaciones 123-124 o el kit de cualquiera de las reivindicaciones 125-128, donde el polipéptido inhibidor de puntos de control es un anticuerpo anti-PD-L1 que se selecciona de atezolizumab, avelumab, o durvalumab.

133. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-119, la composición de cualquiera de las reivindicaciones 120-122, el uso de las reivindicaciones 123-124 o el
25 kit de cualquiera de las reivindicaciones 125-128, donde el polipéptido inhibidor de puntos de control es un anticuerpo anti-CTLA-4 que se selecciona de tremelimumab o ipilimumab.

134. La composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-119, la composición de cualquiera de las reivindicaciones 120-122, el uso de las reivindicaciones 123-124 o el
30

kit de cualquiera de las reivindicaciones 125-128, donde el polipéptido inhibidor de puntos de control es un anticuerpo anti-PD1 que se selecciona de nivolumab o pembrolizumab.

5 135. Un método para reducir o disminuir el tamaño de un tumor, inhibir el crecimiento de un tumor o inducir una respuesta antitumoral en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la composición terapéutica inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 70-119 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 120-122.

10 136. El método de la reivindicación 135, donde la composición terapéutica inmunomoduladora, nanopartícula lipídica o composición se administra junto con un agente terapéutico contra el cáncer.

15 137. El método de la reivindicación 136, donde la composición terapéutica inmunomoduladora, nanopartícula lipídica o composición se administra junto con un polipéptido inhibidor de puntos de control o polinucleótido que lo codifica.

20 138. El método de la reivindicación 137, donde el polipéptido inhibidor de puntos de control es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente a una molécula que se selecciona del grupo que consiste en PD-1, PD-L1, TIM-3, VISTA, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR y LAG3.

25 139. El método de cualquiera de las reivindicaciones 135-138, donde el cáncer se selecciona de un cáncer de páncreas, peritoneo, intestino grueso, intestino delgado, tracto biliar, pulmón, endometrio, ovario, tracto genital, tracto gastrointestinal, cuello uterino, estómago, tracto urinario, colon, recto y tejidos linfoides y hematopoyéticos.

30 140. Un método para reducir o disminuir el tamaño de un tumor, inhibir el crecimiento de un tumor o inducir una respuesta antitumoral en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una composición terapéutica inmunomoduladora que comprende: uno o más primeros ARNm, donde cada uno comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS, y opcionalmente uno o más segundos ARNm, donde cada uno comprende un marco de lectura abierto que

codifica un polipéptido STING humano constitutivamente activo, y opcionalmente donde el primer ARNm y el segundo ARNm se encuentran presentes con una relación de masa que se selecciona del grupo que consiste en 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1; y un portador farmacéuticamente aceptable,

- 5 mediante lo cual se reduce o disminuye el tamaño de un tumor, se inhibe el crecimiento de un tumor o se induce una respuesta antitumoral en el sujeto.

141. El método de la reivindicación 140, donde la composición comprende 1, 2, 3 o 4 ARNm que codifican 1, 2, 3 o 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de
10 KRAS.

142. El método de la reivindicación 141, donde la composición comprende 4 ARNm que codifican 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS.

- 15 143. El método de la reivindicación 142, donde los 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprenden G12D, G12V, G12C y G13D.

144. El método de la reivindicación 140, que comprende un primer, segundo, tercer, cuarto y quinto ARNm, donde

- 20 el primer ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12D;
el segundo ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12V;
el tercer ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de
25 activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12C;
el cuarto ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G13D; y
el quinto ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un polipéptido STING humano constitutivamente activo,
30 donde el primer, segundo, tercer, cuarto y quinto ARNm están presentes con una relación de masa de KRAS:STING que se selecciona del grupo que consiste en 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1.

145. El método de la reivindicación 144, donde los péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprenden las secuencias de aminoácidos que se establecen en las SEQ ID NO: 39-41 y 72.

5 146. El método de la reivindicación 144, donde el ARNm que codifica el péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprende las secuencias de nucleótidos que se establecen en las SEQ ID NO: 126-128 y 132.

10 147. El método de la reivindicación 140, donde el ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un concatémoro de dos o más péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS.

148. El método de la reivindicación 147, donde el concatémoro comprende G12D, G12V, G12C y G13D.

15

149. El método de la reivindicación 148, donde el concatémoro comprende, del extremo N a C, G12D, G12V, G13D y G12C.

20 150. El método de la reivindicación 148, donde el concatémoro comprende, del extremo N a C, G12C, G13D, G12V y G12D.

151. El método de la reivindicación 148, donde el concatémoro comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que se establece en las SEQ ID NO: 42-47, 73 y 137.

25

152. El método de la reivindicación 148, donde el ARNm que codifica el concatémoro comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que se establece en las SEQ ID NO: 129-131, 133 y 138.

30 153. El método de cualquiera de las reivindicaciones 140-152, donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende la mutación V155M.

154. El método de la reivindicación 153, donde el polipéptido STING humano

constitutivamente activo comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 1.

155. El método de la reivindicación 154, donde el ARNm que codifica el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en la SEQ ID NO: 170.

156. El método de cualquiera de las reivindicaciones 153-155, donde el ARNm que codifica el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una 3' UTR que comprende al menos un sitio de unión a microARN miR-122.

157. Un método para reducir o disminuir el tamaño de un tumor, inhibir el crecimiento de un tumor o inducir una respuesta antitumoral en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una nanopartícula lipídica que comprende:

(i) uno o más primeros ARNm que se seleccionan del grupo que consiste en:

(g) un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12D;

(h) un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12V;

(i) un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G12C;

(j) un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS que comprende G13D;

(k) un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un concatémero de 2, 3 o 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS, donde los péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprenden G12D, G12V, G12C y G13D; y

(l) cualquier combinación de ARNm que se indica en (a)-(d); y

(iii) uno o más segundos ARNm, donde cada uno comprende un marco de lectura abierto que codifica un polipéptido STING humano constitutivamente activo, opcionalmente donde el primer ARNm y el segundo ARNm están presentes con una relación de masa de KRAS:STING que se selecciona del grupo que consiste en 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1,

mediante lo cual se reduce o disminuye el tamaño de un tumor, se inhibe el crecimiento de un tumor o se induce una respuesta antitumoral en el sujeto.

158. El método de la reivindicación 157, donde la nanopartícula lipídica comprende

- 5 (i) una combinación de ARNm que se indica en (a)-(d); y
(ii) un segundo ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un polipéptido STING humano constitutivamente activo, donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una mutación V155M,
donde el primer ARNm y el segundo ARNm están presentes con una relación de masa de
10 KRAS:STING que se selecciona del grupo que consiste en 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1.

159. El método de la reivindicación 158, donde los péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprenden las secuencias de aminoácidos que se establecen en
15 las SEQ ID NO: 39-41 y 72.

160. El método de la reivindicación 159, donde el péptido de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS comprende las secuencias de nucleótidos que se establecen en las
20 SEQ ID NO: 126-128 y 132.

161. El método de la reivindicación 157, donde la nanopartícula lipídica comprende

- (i) un primer ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un concatémoro de 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas de KRAS, donde el concatémoro comprende, del extremo N a C, G12D, G12V, G13D y G12C; y
25 (ii) un segundo ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un polipéptido STING humano constitutivamente activo, donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una mutación V155M,
donde el primer ARNm y el segundo ARNm están presentes con una relación de masa de
KRAS:STING que se selecciona del grupo que consiste en 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1,
30 8:1, 9:1 o 10:1.

162. El método de la reivindicación 161, donde el concatémoro comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que se establece en las SEQ ID NO: 42-47,

73 y 137.

163. El método de la reivindicación 161, donde el ARNm que codifica el concatémero comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que se establece en las SEQ ID NO: 129-131, 133 y 138.

164. El método de cualquiera de las reivindicaciones 157-163, donde el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 1.

165. El método de la reivindicación 164, donde el ARNm que codifica el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en la SEQ ID NO: 170.

166. El método de cualquiera de las reivindicaciones 164-165, donde el ARNm que codifica el polipéptido STING humano constitutivamente activo comprende una 3' UTR que comprende al menos un sitio de unión a microARN miR-122.

167. El método de la reivindicación 157, donde la nanopartícula lipídica comprende

(i) un primer ARNm que comprende la secuencia de nucleótidos que se indica en la SEQ ID NO: 167; y

(ii) un segundo ARNm que comprende la secuencia de nucleótidos que se indica en la SEQ ID NO: 168,

donde cada uno del primer y segundo ARNm se encuentra completamente modificado con N1-metilpseudouridina, y donde el primer ARNm y el segundo ARNm están presentes con una relación de masa de 5:1.

168. El método de cualquiera de las reivindicaciones 157-167, donde la nanopartícula lipídica comprende una relación molar de alrededor de 20-60 % de aminolípido ionizable: 5-25 % de fosfolípido: 25-55 % de esteroles; y 0,5-15 % de lípido modificado por PEG.

169. El método de la reivindicación 168, donde la nanopartícula lipídica comprende una relación molar de alrededor de 50 % de Compuesto 25: alrededor de 10 % de DSPC:

alrededor de 38,5 % de colesterol; y alrededor de 1,5 % de PEG-DMG.

170. El método de la reivindicación 169, donde la nanopartícula lipídica o composición se administra mediante inyección intramuscular.

5

171. El método de cualquiera de las reivindicaciones 140-170, donde la respuesta antitumoral comprende una respuesta de linfocitos T.

172. El método de la reivindicación 171, donde la respuesta de linfocitos T comprende linfocitos T CD8+.

10

173. El método de cualquiera de las reivindicaciones 140-172, que comprende además administrar una segunda composición que comprende un polipéptido inhibidor de puntos de control o polinucleótido que lo codifica y un portador farmacéuticamente aceptable opcional.

15

174. El método de la reivindicación 173, donde el polipéptido inhibidor de puntos de control inhibe PD1, PD-L1, CTLA4 o una combinación de estos.

175. El método de la reivindicación 174, donde el polipéptido inhibidor de puntos de control es un anticuerpo.

20

176. El método de la reivindicación 175, donde el polipéptido inhibidor de puntos de control es un anticuerpo que se selecciona de un anticuerpo anti-CTLA4 o fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente a CTLA4, un anticuerpo anti-PD1 o fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente a PD1, un anticuerpo anti-PD-L1 o un fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente a PD-L1, y una combinación de estos.

25

177. El método de la reivindicación 176, donde el polipéptido inhibidor de puntos de control es un anticuerpo anti-PD-L1 que se selecciona de atezolizumab, avelumab o durvalumab.

30

178. El método de la reivindicación 176, donde el polipéptido inhibidor de puntos de control

es un anticuerpo anti-CTLA-4 que se selecciona de tremelimumab o ipilimumab.

179. El método de la reivindicación 176, donde el polipéptido inhibidor de puntos de control es un anticuerpo anti-PD1 que se selecciona de nivolumab o pembrolizumab.

5

180. El método de cualquiera de las reivindicaciones 173-179, donde la composición que comprende el polipéptido inhibidor de puntos de control se administra mediante inyección intravenosa.

10 181. El método de la reivindicación 180, donde la composición que comprende el polipéptido inhibidor de puntos de control se administra una vez cada 2 a 3 semanas.

182. El método de la reivindicación 180, donde la composición que comprende el polipéptido inhibidor de puntos de control se administra una vez cada 2 semanas o una
15 vez cada 3 semanas.

183. El método de cualquiera de las reivindicaciones 173-179, donde la composición que comprende el polipéptido inhibidor de puntos de control se administra antes de, simultáneamente con o después de la administración de la nanopartícula lipídica o
20 composición.

184. El método de cualquiera de las reivindicaciones 140-183, donde el sujeto posee una mutación de KRAS confirmada de forma histológica que se selecciona de G12D, G12V, G13D o G12C.
25

185. El método de cualquiera de las reivindicaciones 140-184, donde el sujeto posee un subtipo de HLA confirmado de forma histológica que se selecciona de HLA-A11 y/o HLA-C*08.

30 186. El método de cualquiera de las reivindicaciones 140-185, donde el tumor es cáncer colorrectal metastásico.

187. El método de cualquiera de las reivindicaciones 140-185, donde el tumor es cáncer

pulmonar no microcítico (NSCLC).

188. El método de cualquiera de las reivindicaciones 140-185, donde el tumor es cáncer de páncreas.

5

189. El método de cualquiera de las reivindicaciones 140-188, donde se administra al sujeto un agente quimioterapéutico antes, de forma simultánea o posterior a la administración de la nanopartícula lipídica o composición.