

P-31598
Modificación voluntaria
Febrero 09 de 2021

REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunomoduladora caracterizada porque comprende:
un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un concatémoro de dos o más péptidos de activación de mutaciones oncogénicas.
2. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 1, caracterizada porque al menos uno de los péptidos de activación de mutaciones oncogénicas es un péptido de mutación de KRAS.
3. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el péptido de mutación de KRAS comprende una mutación de G12 de KRAS y/o una mutación de G13 de KRAS.
4. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 3, caracterizada porque la mutación de G12 de KRAS se selecciona de (i) las mutaciones de G12D, G12V, G12S, G12C, G12A y G12R de KRAS; o (ii) las mutaciones de G12D, G12V y G12C de KRAS.
5. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 3 caracterizada porque la mutación de G13 de KRAS es una mutación de G13D de KRAS.
6. La composición inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el concatémoro comprende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas.
7. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 6, caracterizada porque el concatémoro comprende 4 péptidos de activación de mutaciones oncogénicas.

P-31598
Modificación voluntaria
Febrero 09 de 2021

- 8.** La composición inmunomoduladora de la reivindicación 6 o 7, caracterizada porque cada uno de los péptidos de activación de mutaciones oncogénicas comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada independientemente del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 121, 36, 39, 122, 37, 40, 123, 38, 41, 124, 125 y 72.
- 9.** La composición inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8; caracterizada porque el concatémoro comprende los péptidos de activación mutaciones de KRAS que tienen las secuencias de aminoácidos seleccionadas independientemente del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 39, 40, 41 y 72.
- 10.** La composición inmunomoduladora de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizada porque el concatémoro comprende, desde el extremo N- al C-, los péptidos de mutación del oncogén activador de KRAS que tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 39, 40, 41 y 72.
- 11.** La composición inmunomoduladora de la reivindicación 1, caracterizada porque el concatémoro comprende péptidos de activación de mutaciones oncogénicas que comprenden al menos una mutación independientemente seleccionada del grupo que consiste en las mutaciones de KRAS G12D, G12V, G12C, G12S, G12A, G12R y G13D.
- 12.** La composición inmunomoduladora de la reivindicación 11, caracterizada porque las mutaciones se seleccionan independientemente del grupo que consiste en G12D, G12V, G12C y G13D.
- 13.** La composición inmunomoduladora de la reivindicación 12, caracterizada porque las mutaciones son G12D, G12V, G12C y G13D.
- 14.** La composición inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque los péptidos de activación de mutaciones oncogénicas tienen, individualmente, una longitud de 10-30, 15-25 o 20-25 aminoácidos, o en la que los

P-31598
Modificación voluntaria
Febrero 09 de 2021

péptidos de activación de mutaciones oncogénicas tienen, individualmente, una longitud de 20, 21, 22, 23, 24 o 25 aminoácidos; y/o

en la que al menos dos de los péptidos de activación de mutaciones oncogénicas están unidos directamente entre sí sin un enlazador; y/o

en la que el ARNm comprende 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 o 900 nucleótidos; y/o

en la que el concatémero es un concatémero de 100 monómeros.

15. La composición inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque el concatémero comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 42-47, 73 y 137, o en la que el ARNm que codifica el concatémero comprende la secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que se consiste en las SEQ ID NO: 129-131, 133, 138 y 169.

16. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 1, caracterizada porque el concatémero comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 137.

17. La composición terapéutica inmunomoduladora de la reivindicación 1, caracterizada porque el marco de lectura abierto (ORF) comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 169.

18. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 1, caracterizada porque el ARNm comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 167.

19. La composición inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, caracterizada porque el ARNm incluye al menos una modificación química.

20. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 19, caracterizada porque la modificación química se selecciona del grupo que consiste en pseudouridina, N1-

P-31598
Modificación voluntaria
Febrero 09 de 2021

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, o donde la modificación química se selecciona del grupo que consiste en pseudouridina o un análogo de pseudouridina, o donde la modificación química es N1-metilpseudouridina.

21. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 19, caracterizada porque el ARNm comprende al menos una modificación química que es N1-metilpseudouridina.

22. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 21, caracterizada porque todos los nucleósidos de uridina en el ARNm son N1-metilpseudouridina.

23. Una nanopartícula lipídica caracterizada porque comprende la composición inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden.

24. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 23, caracterizada porque la nanopartícula lipídica comprende una relación molar de alrededor de 20-60 % de aminolípido ionizable: 5-25 % de fosfolípido: 25-55 % de esterol; y 0.5-15 % de lípido modificado por PEG.

25. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 24, caracterizada porque el aminolípido ionizable es un compuesto de la Fórmula (I), opcionalmente donde el compuesto de la Fórmula (I) es el Compuesto 25.

26. La nanopartícula lipídica de cualquiera de la reivindicaciones 23 a 25, caracterizada porque la nanopartícula lipídica comprende una relación molar de

P-31598
Modificación voluntaria
Febrero 09 de 2021

alrededor de 50 % del Compuesto 25: alrededor de 10 % de DSPC: alrededor de 38,5 % de colesterol; y alrededor de 1,5 % de PEG-DMG.

27. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende la composición inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, y un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en la que el portador farmacéuticamente aceptable comprende una solución amortiguadora.

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 27, caracterizada porque se formula para administración intramuscular.

29. Un kit caracterizada porque comprende un recipiente que comprende la composición inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, y un portador farmacéuticamente aceptable opcional, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 27 o 28, y un inserto 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 progresión del cáncer en un individuo.

30. El kit de la reivindicación 29, caracterizada porque el inserto comprende además instrucciones para la administración de la nanopartícula lipídica o de la 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 progresión del cáncer en un individuo.