

REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunomoduladora, que comprende:
un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un concatémero de 3-10 péptidos de mutación del oncogén activador de KRAS, en el que cada péptido tiene una longitud de aproximadamente 10-30 aminoácidos, y en el que cada péptido comprende una mutación seleccionada independientemente del grupo que consiste en mutaciones G12D, G12V, G12C, G12S, G12A, G12R y G13D en KRAS humano de SEQ ID NO: 166.
2. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 1, en la que las mutaciones se seleccionan independientemente de las mutaciones G12D, G12V, G12C y G13D.
3. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 1 o 2, en la que el concatémero comprende 4 péptidos.
4. La composición inmunomoduladora de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que cada uno de los péptidos de mutación del oncogén activador comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada independientemente del grupo que consiste en SEQ ID NO: 121, 36, 39, 122, 37, 40, 123, 38, 41, 124, 125 y 72.
5. La composición inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el concatémero comprende los péptidos de mutación activadores de KRAS que tienen las secuencias de aminoácidos seleccionadas independientemente del grupo que consiste en SEQ ID NO: 39, 40, 41 y 72.
6. La composición inmunomoduladora de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el concatémero comprende, desde el extremo N hasta el extremo C, los péptidos de mutación del oncogén activador de KRAS que tienen respectivamente las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, 40, 41 y 72.
7. La composición inmunomoduladora de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que las mutaciones son G12D, G12V, G12C y G13D.
8. La composición inmunomoduladora de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que los péptidos de mutación del oncogén activador comprenden, individualmente, 10-30, 15-25 o 20-25 aminoácidos de

longitud, o en la que los péptidos de mutación del oncogén activador comprenden, individualmente, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 aminoácidos de longitud.

9. La composición inmunomoduladora de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que al menos dos de los péptidos de mutación del oncogén activador están enlazados directamente entre sí sin un enlazador.

10. La composición inmunomoduladora de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que el ARNm comprende 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 o 900 nucleótidos.

11. La composición inmunomoduladora de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el concatémero es un concatémero de 100 unidades.

12. La composición inmunomoduladora de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 , en la que el concatémero comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 42-47, 73 y 137, o en la que el ARNm que codifica el concatémero comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 129-131, 133, 138 y 169.

13. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 1, en la que el concatémero comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137.

14. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 1, en la que el marco de lectura abierto (ORF) comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NARNO: 169.

15. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 1, en la que el ARNm comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 167.

16. La composición inmunomoduladora de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que el ARNm comprende una modificación química.

17. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 16, 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-metiluridina, 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.

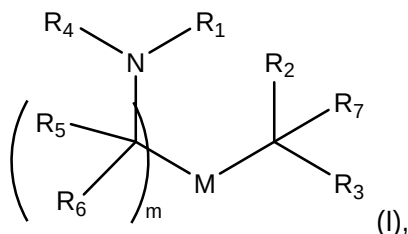
18. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 16, en la que el ARNm comprende una modificación química que es N1-metilpseudouridina.

19. La composición inmunomoduladora de la reivindicación 18, en la que todos los nucleósidos de uridina en el ARNm son N1-metilpseudouridina.

20. Una nanopartícula lipídica que comprende la composición inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

21. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 20, en la que la nanopartícula lipídica comprende una proporción molar de 20-60 % de aminolípido ionizable: 5-25 % de fosfolípido: 25-55 % de estero: 0,5-15 % de lípido modificado con PEG.

22. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 21, en la que el aminolípido ionizable es un compuesto de fórmula (I):



donde

R_1 es seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{5-30} , alquenilo C_{5-20} , $-\text{R}^*\text{YR}''$, $-\text{YR}''$, and $-\text{R}''\text{M}'\text{R}'$;

R_2 y R_3 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-14} , alquenilo C_{2-14} , $-\text{R}^*\text{YR}''$, $-\text{YR}''$, y $-\text{R}^*\text{OR}''$, o R_2 y R_3 , junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R_4 es seleccionado del grupo que consiste en carbociclo C_{3-6} , $-(\text{CH}_2)_n\text{Q}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CHQR}$, $-\text{CHQR}$, $-\text{CQ}(\text{R})_2$, y alquilo C_{1-6} no sustituido, donde

Q es seleccionado de carbociclo, heterociclo, $-\text{OR}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{CXH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{R}_8$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{NR}_9)\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{CHR}_9)\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{N}(\text{OR})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{OR})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$,

$-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, $-C(O)N(R)OR$, y $-C(R)N(R)_2C(O)OR$, y cada n es independientemente seleccionado de 1, 2, 3, 4, y 5;

each R_5 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , y

H;

cada R_6 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , y

H;

M y M' son independientemente seleccionados de $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-CH(OH)-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, an aryl group, and a heteroaryl group;

R_7 es seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , y H;

R_8 es seleccionado del grupo que consiste en C_{3-6} y heterociclo;

R_9 es seleccionado del grupo que consiste en H, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , $-OR$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, alquenilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-6} y heterociclo;

Cada R es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , y

H;

cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-18} , alquenilo C_{2-18} ,

$-R^*YR''$, $-YR''$, y H;

cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{3-14} and alquenilo

C_{3-14} ;

cada R^* es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-12} y alquenilo

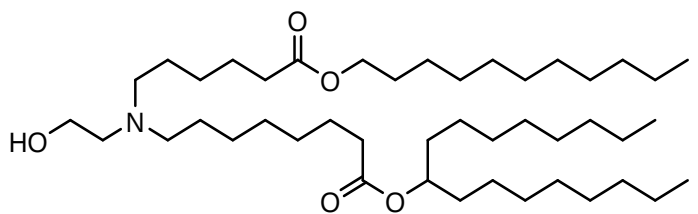
C_{2-12} ;

cada Y es independiente de carbociclo C_{3-6} ;

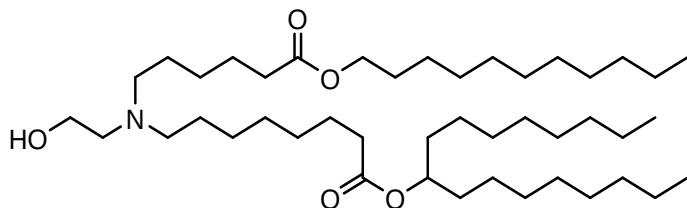
cada X es independientemente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, y I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, y 13,

o sales o estereoisómeros de los mismos .

23. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 22, en la que el compuesto de Fórmula (I) es



24. La nanopartícula lipídica de la reivindicación cualquiera de las reivindicaciones 20-23, en la que la nanopartícula lipídica comprende una proporción molar del 50 %



DSPC: 38,5% colesterol: 1,5% PEG-DMG.

25. Una composición farmacéutica que comprende la composición inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 20-24 , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende una solución tampón.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, que está formulada para administración intramuscular.

28. Un kit que comprende la composición inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-19 , la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 20-24, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25-27.

29. Un kit que comprende la composición inmunomoduladora de cualquiera de las reivindicaciones 1-19 o la nanopartícula lipídica de cualquiera de las reivindicaciones 20-24, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30. El kit de la reivindicación 29, en el que el kit está formulado para su uso en combinación con una composición que comprende un polipéptido inhibidor de puntos de control -

31. El kit de la reivindicación 29, en el que el kit está formulado para su uso en combinación con una composición que comprende un polipéptido inhibidor de puntos de control.

32. El kit de la reivindicación 30 ó 31, en el que la composición que comprende el polipéptido inhibidor del punto de control comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.