

MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA VACUNAS QUE SE DIRIGEN A CÉLULAS DENDRÍTICAS

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

5 [0001] Esta solicitud reclama la prioridad de las solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos No. 63/458,102, presentada el 8 de abril de 2023, y las solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos No. 63/587,231, presentada el 2 de octubre de 2023, las solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos No. 63/588,932, presentada el 9 de octubre de 2023, las solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos No. 63/549,343, presentada el 2 de febrero de 2024, las solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos No. 63/575,093, presentada el 5 de abril de 2024, y la publicación de patente PCT, presentada el 8 de abril de 2024, intitulada
10 "MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA LA NANOENTREGA QUE SE DIRIGE A CÉLULAS DENDRÍTICAS" (METHODS AND COMPOSITIONS FOR DENDRITIC CELL TARGETING NANO-DELIVERY). La totalidad de las solicitudes mencionadas anteriormente se incorporan en este documento como referencia.

Listado de Secuencias

5 [0002] La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias, que se ha presentado electrónicamente en formato ASCII XML de conformidad con la Norma ST.26 y se incorpora por referencia en su totalidad. Esta copia en ASCII, creada el 5 de abril de 2024, se denomina A1000-01100PCT-3_20240405_SeqListing.xml y tiene un tamaño de 168 bytes.

Campo de la Invención

20 [0003] La presente divulgación se refiere a formulaciones novedosas de vacunas para nanoadministración dirigida. Específicamente, la divulgación se refiere a composiciones y métodos dirigidos a formulaciones novedosas de vacunas con nanopartículas bifuncionales capaces de administrar selectivamente una carga útil a una región deseada de un tejido o a un tipo de célula específico, incluyendo las células dendríticas.

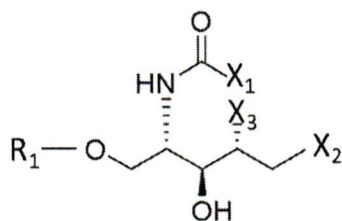
Antecedentes de la Invención

25 [0004] La administración localizada mediante nanotecnología se ha utilizado ampliamente en aplicaciones científicas, industriales y clínicas. Se ha convertido cada vez más en una forma prometedora de administrar fármacos, ya que proporciona ventajas, incluyendo mejora de la solubilidad y la penetración de las moléculas de los fármacos. En ejemplos recientes de las vacunas de ARNm desarrolladas contra los virus de COVID-19, en vista de la inestabilidad de las moléculas de ARNm y la necesidad de almacenarlas a baja temperatura (por ejemplo, a -70°C), se desarrollaron nanopartículas lipídicas (LNP, Lipid Nanoparticles) para encapsular y estabilizar las moléculas de ARNm durante tanto el
30 transporte como una vez inyectadas en el cuerpo humano. Las nanopartículas lipídicas suelen estar compuestas por varios tipos de lípidos. La relación de esos lípidos requiere un ajuste preciso, y la fabricación de las nanopartículas lipídicas puede ser costosa y, lo que es más importante, las nanopartículas lipídicas en general no pueden administrar las moléculas de ARNm con mucha selectividad localizada. Por lo tanto, existe una necesidad no satisfecha de formulaciones novedosas de nanopartículas para vacunas con funcionalidad de administración selectiva.

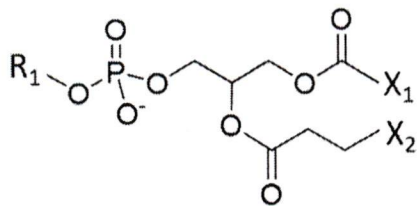
Breve Descripción de la Invención

35 [0005] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto bifuncional para formar una nanopartícula lipídica

adecuada para formulaciones de vacunas farmacéuticas. El componente comprende la fórmula:



Fórmula 1; o



Fórmula 2;

en donde R_1 comprende un grupo glicosilo sustituido o no sustituido;

en donde X_1 y X_2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-30} , alqueno C_{1-30} , alquino C_{1-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o

15 $-(CH_2)_nX_4$, n es 0 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos; y

en donde X_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o hidroxilo.

20 **[0006]** Un aspecto de la presente divulgación se refiere a una formulación para formar una nanopartícula lipídica, que comprende el compuesto de la presente divulgación, en donde el compuesto comprende 1 al 10% en mol de la composición.

25 **[0007]** Un aspecto de la presente divulgación se refiere a una vacuna que se dirige a células dendríticas que comprende una nanopartícula lipídica y/o una formulación de nanopartículas lipídicas. La nanopartícula lipídica y/o la formulación de nanopartículas lipídicas comprende una membrana que define un espacio interior, en donde la membrana está formada de una pluralidad de componentes lipídicos que comprenden el compuesto de la presente divulgación.

[0008] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición/formulación de vacuna de nanotransportador de direccionamiento bifuncional, que comprende la nanopartícula lipídica de la presente divulgación.

30 **[0009]** Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un kit y/o una mezcla de reactivos para preparar una nanopartícula lipídica, que comprende un primer reactivo, que comprende el compuesto de la presente divulgación; y un segundo reactivo, que comprende un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una mezcla de los mismos.

35 **[0010]** Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un método de administración dirigida de carga útil inmunogénica en un sujeto que la necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la nanopartícula lipídica de direccionamiento de la presente divulgación en una formulación de vacuna farmacéuticamente aceptable, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos,

y la carga útil está encapsulada por la nanopartícula lipídica.

[0011] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la nanopartícula lipídica de direccionamiento de la presente divulgación en una formulación de vacuna farmacéuticamente aceptable, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos, y la carga útil está encapsulada dentro de la nanopartícula lipídica; y en donde la carga útil es un agente inmunogénico/terapéutico o derivados de un agente inmunogénico/terapéutico.

[0012] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para reforzar una respuesta inmunitaria adaptativa, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la nanopartícula lipídica de direccionamiento de la presente divulgación en una formulación de vacuna farmacéuticamente aceptable, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos, y la carga útil está encapsulada dentro de la nanopartícula lipídica; y en donde la carga útil es inmunogénica o es derivada de una biomolécula inmunogénica.

[0013] En ciertas modalidades de la molécula bifuncional y las formulaciones de vacuna de la misma, la Fórmula 1 puede ser análogos/miméticos estructurales y/o funcionales con funcionalidades de direccionamiento a células, y la Fórmula 2 puede ser análogos/miméticos estructurales/funcionales con funcionalidades de inserción/anclaje en la membrana lipídica.

Breve Descripción de los Dibujos

[0014] La **Figura 1** proporciona una representación gráfica de los resultados del análisis de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS, Fluorescence-Activated Cell Sorting) que demuestran la eficacia de las modalidades inventivas ejemplares. Los experimentos demostraron la absorción de las formulaciones novedosas de nanoadministración que se dirigen a bisdemetoxicurcuminas (BDMC), de acuerdo con las modalidades de la presente divulgación, en comparación con las LNP tradicionales. Los valores positivos para fluoresceína isotiocianato (FITC+) mostrados en las figuras son intensidades fluorescentes en unidades arbitrarias (U.A.).

[0015] La **Figura 2** proporciona una representación gráfica de los resultados del análisis FACS que demuestran la eficacia de las formulaciones novedosas ejemplares que se dirigen a células dendríticas de la presente divulgación. Los experimentos mostraron la absorción de las formulaciones novedosas ejemplares que se dirigen a células dendríticas, de acuerdo con modalidades de la presente divulgación, que se dirigen a células dendríticas (DC, Dendritic Cell), células B y células T, en comparación con las LNP convencionales. Los valores FITC+ mostrados en las figuras son intensidades fluorescentes en unidades arbitrarias (U.A.).

[0016] La **Figura 3** proporciona una representación gráfica que muestra los resultados del análisis FACS que demuestran la eficacia de las formulaciones novedosas ejemplares que se dirigen a células dendríticas de la presente divulgación. Los experimentos mostraron la absorción de las formulaciones que se dirigen a células dendríticas, de acuerdo con modalidades de la presente divulgación que se dirigen a BDMC, en comparación con LNP convencionales. Los valores FITC+ mostrados en las figuras son intensidades fluorescentes en unidades arbitrarias (U.A.). 22-LNP representa la formulación de direccionamiento fabricada utilizando el compuesto 22 de la presente divulgación, y el porcentaje entre

paréntesis indica la relación molar del compuesto 22. Asimismo, 23-LNP representa la formulación de direccionamiento fabricada utilizando el compuesto 23 de la presente divulgación, y el porcentaje entre paréntesis indica la relación molar del compuesto 23. El control negativo fue una LNP que no utiliza el compuesto/formulación de direccionamiento novedoso de la presente divulgación (es decir, la "LNP tradicional" como se describe en este documento).

5 [0017] La **Figura 4** proporciona una representación gráfica que muestra los resultados del análisis FACS que demuestran la eficacia de las formulaciones novedosas ejemplares que se dirigen a las células dendríticas de la presente divulgación. Los experimentos mostraron la transfección de las formulaciones de direccionamiento que se dirigen a BDMC en comparación con LNP sin el compuesto de la presente divulgación. Los valores FITC+ mostrados en las figuras son intensidades fluorescentes en unidades arbitrarias (U.A.). 22-LNP representa la formulación de direccionamiento fabricada
10 utilizando el compuesto 22 de la presente divulgación, y el porcentaje entre paréntesis indica la relación molar del compuesto 22. Asimismo, 23-LNP representa la formulación de direccionamiento fabricada utilizando el compuesto 23 de la presente divulgación, y el porcentaje entre paréntesis indica la relación molar del compuesto 23. El control negativo fue una LNP formada sin utilizar el compuesto/formulación de direccionamiento novedoso de la presente divulgación (es decir, la "LNP tradicional" como se describe en este documento).

15 [0018] La **Figura 5** proporciona una representación gráfica que demuestra la eficacia y la especificidad de direccionamiento de la formulación ejemplar con base en la distribución de las LNP de direccionamiento en un modelo animal. Las LNP transportaban un ARNm configurado para codificar una luciferasa en las células objeto de direccionamiento de los animales sometidos a prueba. El ensayo generaría una luminiscencia detectable si las LNP transfectaran con éxito las células y estas expresaran la luciferasa. Los resultados mostraron claramente el
20 direccionamiento específico a tejido de tejido del bazo y linfático de la formulación ejemplar de direccionamiento, proporcionando de esta manera evidencia de la especificidad de las células inmunitarias (por ejemplo, las células dendríticas).

[0019] La **Figura 6** muestra el espectro de una resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) del compuesto 12 de la presente divulgación.

25 [0020] La **Figura 7** muestra el espectro de una resonancia magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C RMN) del compuesto 12 de la presente divulgación.

[0021] La **Figura 8** presenta gráficas de barras que muestran la inducción de interferón- γ (IFN γ) (A) e interleucina-4 (IL-4) (B) por la formulación ejemplar de LNP de direccionamiento de acuerdo con una modalidad de la presente divulgación in vivo. Los sueros se recogieron de animales experimentales 2 horas, 24 horas y 48 horas después de la administración.

30 [0022] La **Figura 9** muestra una representación gráfica que demuestra los efectos inhibidores de neutralización de las LNP ejemplares de la presente divulgación en comparación con las LNP de control. La inhibición de neutralización se evaluó frente a diferentes factores de dilución para mostrar la diferencia entre las muestras.

[0023] La **Figura 10** proporciona una gráfica de barras que demuestra que las LNP ejemplares de acuerdo con la presente divulgación, que transportan ARNm que codifica la proteína de espícula de tipo amplio, fueron capaces de invocar
35 la producción de inmunoglobulina G (IgG) in vivo contra el virus de tipo salvaje y las cepas Delta y Ómicron del mismo.

[0024] La **Figura 11** muestra una gráfica de barras comparativa que demuestra el título de IgG (A) y la capacidad de neutralización (B) inducidos respectivamente por LNP disponibles comercialmente frente a la formulación de LNP formulada con base en, y/o construida con, compuestos ejemplares de acuerdo con modalidades de la presente divulgación. Ambos LNP portaban ARNm que codifica una proteína de espícula de tipo amplio.

[0025] La **Figura 12** muestra el espectro de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS, Liquid Chromatography-Mass Spectrometry) del compuesto 21 de la presente divulgación.

Descripción Detallada de la Invención

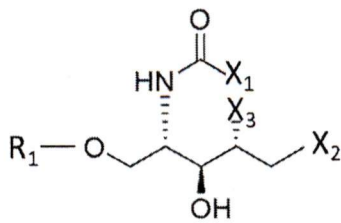
[0026] Las nanopartículas se han utilizado ampliamente en diferentes aplicaciones. Entre ellas, las nanopartículas lipídicas (por ejemplo, los liposomas) son los sistemas de administración de medicamentos más consolidados debido a su biocompatibilidad y biodegradabilidad. Un liposoma común tiene una estructura bicapa formada por fosfolípidos debido a sus propiedades anfipáticas. La estructura bicapa (es decir, una membrana bicapa) encierra un espacio interior, que puede encapsular moléculas hidrófilas, mientras que la estructura bicapa en sí misma puede transportar moléculas hidrófobas. Las nanopartículas lipídicas (LNP) también son los vehículos más estudiados para la administración de ácidos nucleicos, tal como el ARN. Mediante la encapsulación, las LNP protegen los ácidos nucleicos de las nucleasas extracelulares, permitiendo de esta manera su administración segura a las células.

[0027] Las LNP comúnmente tienen cuatro tipos de componentes lipídicos en las relaciones deseadas: (i) lípidos auxiliares para encapsular la carga, (ii) lípidos ionizables para mejorar el escape endosomal y la administración, (iii) colesterol para promover la estabilidad, y (iv) polietilenglicol anclado a lípidos (PEG-lípido) para reducir el reconocimiento del sistema inmunitario y mejorar la biodistribución. El colesterol y el PEG-lípido también pueden clasificarse como lípidos auxiliares. Las propiedades de un liposoma se pueden ajustar seleccionando los componentes lipídicos deseados o las relaciones de los mismos. Sin querer apegarnos a teorías, las porciones de direccionamiento también se pueden conjugar con los componentes lipídicos para proporcionar una administración selectiva.

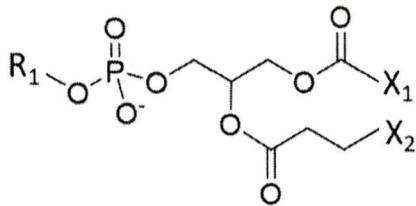
[0028] COMPUESTO LIPÍDICO DE DIRECCIONAMIENTO

[0029] Un aspecto de la presente divulgación proporciona un compuesto para formar una formulación de nanopartículas lipídicas (LNP) adecuada para el direccionamiento a células específicas. En ciertas modalidades, el compuesto es un compuesto bifuncional que contiene una porción de direccionamiento a una célula basada en glucanos y una porción lipídica, que puede incorporarse a una bicapa lipídica, tal como una LNP. En algunas modalidades, el compuesto bifuncional está diseñado para tener una porción de direccionamiento configurada para proporcionar funcionalidades de administración selectiva como parte de la molécula bifuncional y para tener una porción de cola lipídica ejemplar capaz de incorporarse en la membrana de doble capa lipídica de una formulación ejemplar, incluyendo una nanopartícula lipídica. El compuesto de la presente divulgación puede tener una estructura de doble cola, que comprende dos estructuras extendidas (por ejemplo, el grupo X₁ y X₂ de más adelante). Al menos una de las dos estructuras extendidas se configura para incorporarse en una membrana bicapa de la nanopartícula lipídica formada. El término "incorporado en una bicapa" describe en este documento que al menos una porción de la estructura extendida se incorpora en la bicapa. En algunas modalidades, toda la estructura extendida se incorpora en la bicapa, pero el término no se limita a ese escenario.

[0030] En un aspecto ejemplar, el compuesto de la presente divulgación comprende:



Fórmula 1; o



Fórmula 2;

en donde R_1 comprende un grupo glicosilo sustituido o no sustituido; en donde X_1 y X_2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilo, arilo, o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 0 a 50, y X_4 es hidrógeno, arilo, arilo, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; y en donde X_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o hidroxilo.

[0031] Grupo R_1

[0032] *Funcionalidad de Dirección.* En ciertas modalidades, el grupo R_1 está configurado para proporcionar una funcionalidad de administración selectiva o administración de direccionamiento para la formulación de LNP ejemplar formada por el componente de la presente divulgación. En algunas modalidades, el grupo R_1 está configurado para dirigirse a una célula presentadora de antígenos (por ejemplo, una célula dendrítica). En algunas modalidades, la célula objetivo puede ser de otros tipos de células inmunitarias. En todavía otras modalidades, el objetivo puede ser cualquier célula biológica donde se haya diseñado la carga útil. En ciertas modalidades, el grupo R_1 está diseñado para tener una porción de direccionamiento, que puede ser un ligando de un receptor en una célula objetivo. Por ejemplo, el grupo R_1 podría estar configurado para dirigirse a no integrinas que capturan moléculas de adhesión intercelular 3 específicas de células dendríticas (DC-SIGN, Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin) de una célula dendrítica.

[0033] Sin querer limitarnos a la teoría, se cree que el manósido y el fucósido se pueden unir a una célula dendrítica (por ejemplo, mediante la unión a DC-SIGN) con especificidad. Por lo tanto, en algunas modalidades, el grupo R_1 comprende un manósido, un fucósido o ambos como la porción de direccionamiento. El manósido y/o el fucósido pueden ser una manosa terminal o un fucósido terminal del grupo R_1 , lo que podría proporcionar mejores oportunidades para interactuar con una célula dendrítica.

[0034] En algunas otras modalidades, el grupo R_1 está configurado para dirigirse a la lectina tipo inmunoglobulina que se une al ácido siálico-1 (Siglec-1, Sialic Acid-Binding Immunoglobulin-like Lectin-1), de manera que el grupo glicosilo puede

comprender 9-N-(4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carbamoil)-Neu5Ac- α 2,3-Gal-GlcNAc. En algunas modalidades, el grupo R₁ está configurado para dirigirse a la Siglec-2, y el grupo glicosilo puede comprender 9-Bifenil Neu5Ac- α 2,6-Gal-GlcNAc. En algunas modalidades, el grupo R₁ está configurado para dirigirse a la Siglec-5/E, y el grupo glicosilo puede comprender Neu5Ac- α 2,3-Gal-GlcNAc.

- 5 **[0035]** En algunas modalidades, el grupo R₁ comprende una fórmula de R₂-R_A-, en donde R₂ es el grupo glicosilo sustituido o no sustituido, y R_A es un grupo de fijación, y en donde el grupo de fijación es un arilo, un alquilo, una amida, una alquilamida, una combinación de los mismos, o un enlace covalente. En algunas modalidades, el arilo comprende 0 a 3 sustituyentes (por ejemplo, 1 a 3 sustituyentes), en donde el sustituyente del arilo es un alquilo C₁₋₆, un haluro, o un haluro de alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el grupo de fijación está configurado para proporcionar flexibilidades
- 10 estructurales y/o facilitar la unión entre la porción de direccionamiento y el objetivo. En ciertas modalidades, R₂ está conjugado covalentemente con R_A en un carbono del grupo glicosilo, resultando en una O-glucosilación.

[0036] *Unión en condiciones ácidas.* En algunas modalidades, la unión entre el grupo glicosilo de R₁ y un objetivo está correlacionada con Ca²⁺, y la coordinación del calcio podría disminuir en un entorno con pH bajo, lo que resultaría en una menor afinidad de unión. Por lo tanto, para proporcionar una mejor afinidad de unión en condiciones ácidas, el grupo de

15 fijación puede comprender un grupo arilo. Sin querer apegarnos a teorías, el grupo arilo puede participar en interacciones de CH- π e hidrófobos que mejoran la unión en condiciones ácidas. El grupo arilo puede ser un benceno no sustituido o un benceno sustituido con un haluro o un haluro de alquilo (por ejemplo, un CF₃). En algunas modalidades, el grupo arilo se acoplado a la porción de direccionamiento. Por ejemplo, el grupo R₁ puede comprender un manósido O-arilo.

[0037] *Espaciador.* En algunas modalidades, el grupo de fijación de R₁ comprende un espaciador. El espaciador está

20 configurado para proporcionar flexibilidad estructural a R₁. Sin querer apegarnos a teorías, la flexibilidad permite que el grupo glicosilo de R₁ se mueva durante la interacción entre la porción de direccionamiento y el objetivo, facilitando de esta manera la unión entre ellos.

[0038] En ciertas modalidades, un espaciador preferido es biocompatible. En algunas modalidades, el espaciador iniciador comprende una porción de carbono saturado, una porción de polietilenglicol (PEG) o una combinación de las

25 mismas. Por ejemplo, el espaciador puede ser una porción de polietilenglicol (PEG), formado por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 55, 60, 65 o 72 subunidades de (OCH₂CH₂), o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 2 a 72, 2 a 60, 2 a 48, 2 a 36, 2 a 24, 2 a 18, 2 a 15, 2 a 10, 4 a 72, 4 a 60, 4 a 48, 4 a 36, 4 a 24, 4 a 18, 4 a 15, 4 a 10, 8 a 72, 8 a 60, 8 a 48, 8 a 36, 8 a 24, 8 a 18, 8 a 15 u 8 a 10 subunidades de (OCH₂CH₂). En algunas modalidades, la porción PEG puede ser una estructura lineal, ramificada o en estrella.

30 **[0039]** *Configuración estructural.* En ciertas modalidades, el grupo glicosilo puede ser una estructura lineal o una estructura ramificada. En algunas modalidades, el grupo glicosilo puede tener una pluralidad de porciones de direccionamiento, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 porciones de direccionamiento. La pluralidad de porciones de direccionamiento puede acomodarse en una configuración lineal, ramificada o en estrella. Por ejemplo, el grupo glicosilo puede comprender un monomanósido, un dimanosido o un trimanosido, y cuando el grupo glicosilo comprende un

35 trimanosido, el trimanosido puede ser de forma lineal o una estructura ramificada, tal como un α -1,3- α -1,6-trimanosido. En

ciertas modalidades, se observa que una configuración ramificada (por ejemplo, una cabeza de glucano trimanosida) muestra una superior afinidad de unión a su receptor objetivo.

[0040] En algunas modalidades, el grupo R_1 es un grupo glicosilo sustituido. El grupo glicosilo puede comprender 1 a 6 sustituyentes, y cada sustituyente puede ser alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , halógeno, haluro de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amina, nitro, alquil amina C_{1-6} , amida, azido, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, sulfito o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el sustituyente se conjuga con un carbono del grupo glicosilo directamente o se conjuga con el carbono a través de una conjugación O-il (por ejemplo, reemplazando el hidrógeno del grupo hidroxilo en el carbono).

[0041] En ciertas modalidades, el sustituyente del grupo glicosilo se selecciona del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo de 5 miembros, cicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros, y una versión sustituida de los mismos, que comprende 1 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, haluro de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amina, nitro, alquilamina C_{1-6} , azido, amida, carboxilo, hidroxilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N.

[0042] En algunas modalidades, el sustituyente del grupo glicosilo es un arilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, un grupo fenilo sustituido o no sustituido. En ciertas modalidades, el arilo está sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, haluro de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amina, nitro, alquilamina C_{1-6} , azido, amida, carboxilo, hidroxilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el sustituyente del grupo glicosilo es un fenilo (anillo de benceno) sustituido con OH, CH₃, NH₂, CF₃, OCH₃, F, Br, Cl, NO₂, N₃ o una combinación de los mismos. Por ejemplo, el anillo de benceno sustituido puede ser un grupo fenol.

[0043] En algunas modalidades, el grupo R_1 es un monomanósido sustituido con 1 a 6 sustituyentes, y cada sustituyente puede ser alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , halógeno, haluro de alquilo C_{1-6} , amina, alquil amina C_{1-6} , amida, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, sulfito o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el grupo R_1 es un monomanósido sustituido con un primer sustituyente y un segundo sustituyente; cada uno del primer y segundo sustituyentes se selecciona independientemente de un grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , halógeno, haluro de alquilo C_{1-6} , amina, alquilamina C_{1-6} , amida, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y sulfito.

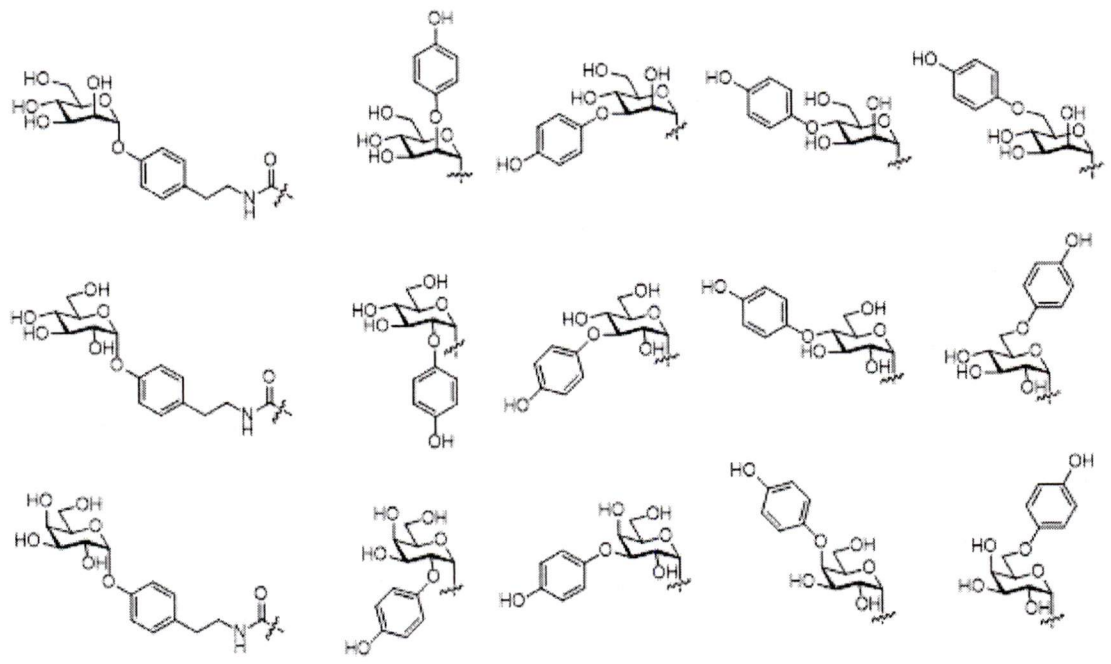
[0044] En algunas modalidades, el grupo R_1 comprende un primer manósido y un segundo manósido. Cada uno del primer manósido y el segundo manósido es sustituido independientemente con 1 a 6 sustituyentes, y cada sustituyente puede ser alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , halógeno, haluro de alquilo C_{1-6} , amina, alquilamina C_{1-6} , amida, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, sulfito o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos.

[0045] *Afinidad de unión.* En algunas modalidades, la afinidad de unión entre el grupo glicosilo de R_1 y un objetivo se puede definir con una constante de disociación (K_D). En algunas modalidades, la K_D con pH 7.4 puede ser 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1250, 1500, 1750, 2000, 2250,

2500, 3000, 3250, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4750, 5000, 5250, 5500, 5750, 6000, 6250, 6500, 6750, 7000, 7250, 7500, 7750, u 8000 nM, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 5 a 8000, 5 a 7000, 5 a 6000, 5 a 5000, 5 a 4000, 5 a 3000, 5 a 2500, 5 a 2000, 5 a 1500, 5 a 1250, 5 a 1000, 5 a 900, 5 a 800, 5 a 700, 5 a 600, 5 a 500, 5 a 400, 5 a 300, 5 a 200, 5 a 150, 5 a 100, 5 a 75, 5 a 50, 5 a 30, 5 a 20, 10 a 8000, 10 a 7000, 10 a 6000, 10 a 5000, 10 a 4000, 10 a 3000, 10 a 2500, 10 a 2000, 10 a 1500, 10 a 1250, 10 a 1000, 10 a 900, 10 a 800, 10 a 700, 10 a 600, 10 a 500, 10 a 400, 10 a 300, 10 a 200, 10 a 150, 10 a 100, 10 a 75, 10 a 50, 10 a 30 o 10 a 20 nM.

[0046] En algunas otras modalidades, la K_D con pH 5 puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1250, 1500, 1750 o 2000 nM, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 1 a 2000, 1 a 1500, 1 a 1000, 1 a 900, 1 a 800, 1 a 750, 1 a 700, 1 a 650, 1 a 600, 1 a 550, 1 a 500, 1 a 450, 1 a 400, 1 a 350, 1 a 300, 1 a 250, 1 a 200, 1 a 150, 1 a 100, 1 a 75, 1 a 50, 1 a 40, 1 a 30, 1 a 20, 1 a 10, o a 5, 5 a 2000, 5 a 1500, 5 a 1000, 5 a 900, 5 a 800, 5 a 750, 5 a 700, 5 a 650, 5 a 600, 5 a 550, 5 a 500, 5 a 450, 5 a 400, 5 a 350, 5 a 300, 5 a 250, 5 a 200, 5 a 150, 5 a 100, 5 a 75, 5 a 50, 5 a 40, 5 a 30, 5 a 20, 5 a 10 nM.

[0047] Ejemplos. En algunas modalidades, el grupo R_1 se selecciona del grupo que consiste en (cada estructura mostrada más adelante es independiente de las demás, a pesar de estar separada o no, utilizando un punto y coma, de una estructura adyacente):



;

5

10

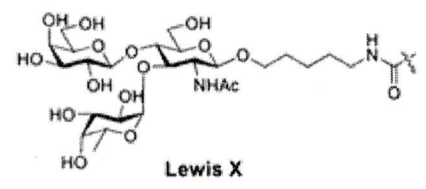
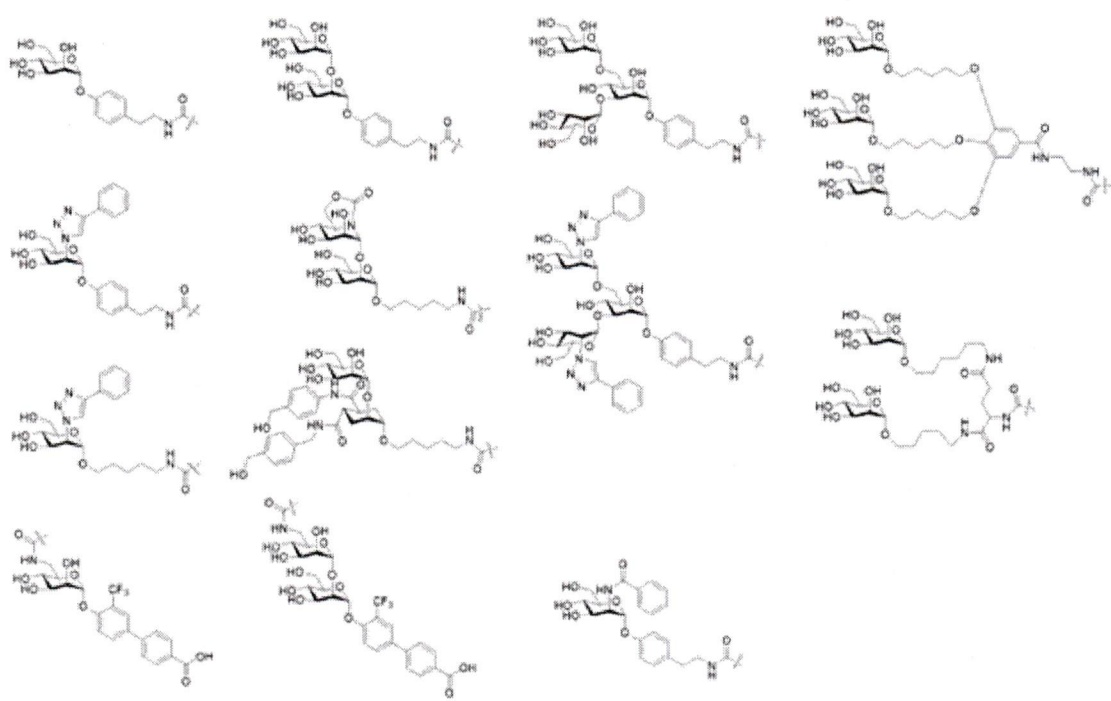
15

20

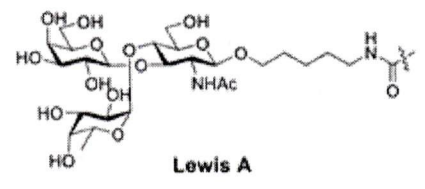
25

30

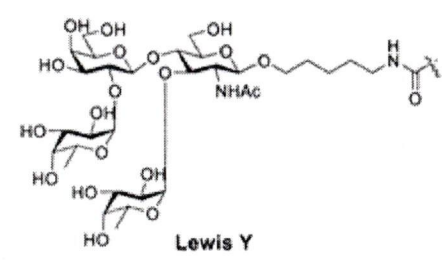
35



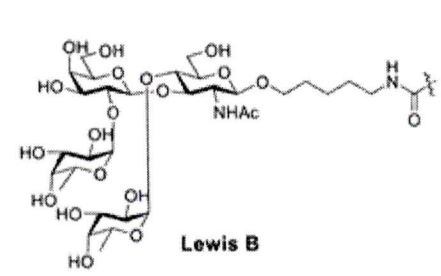
Lewis X



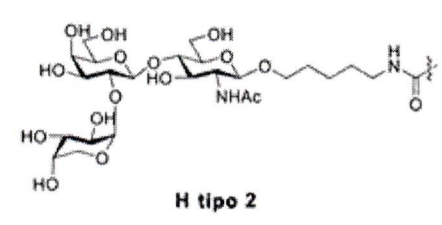
Lewis A



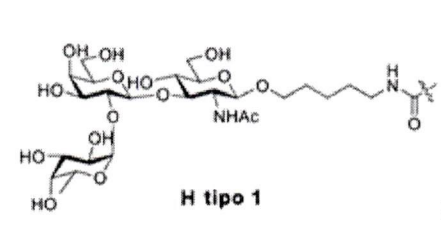
Lewis Y



Lewis B



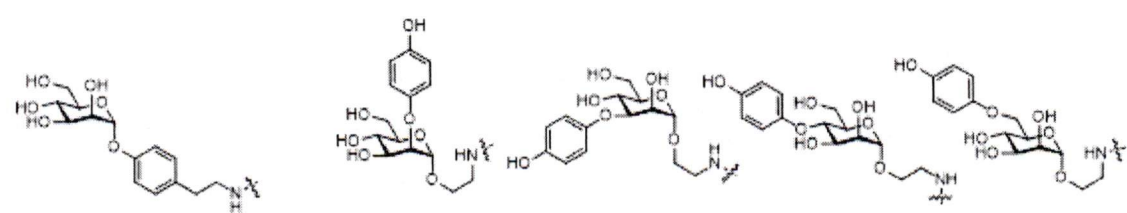
H tipo 2



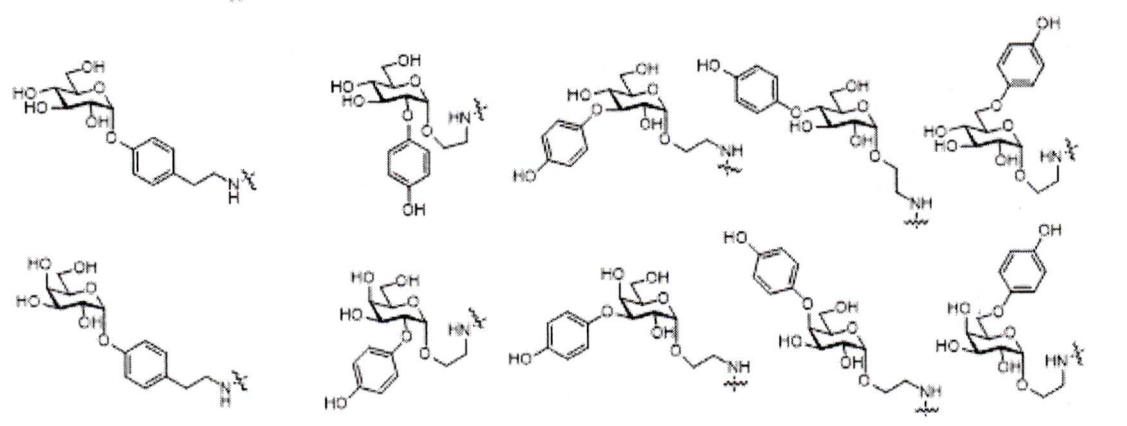
H tipo 1

ly

5

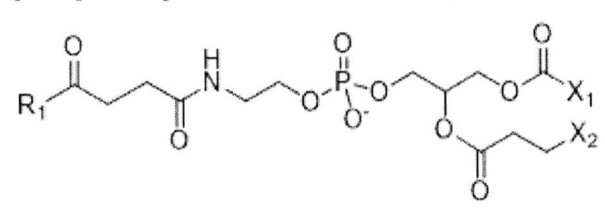


10



[0048] En algunas modalidades, el compuesto de la presente divulgación tiene la estructura mostrada en la Fórmula 3:

15

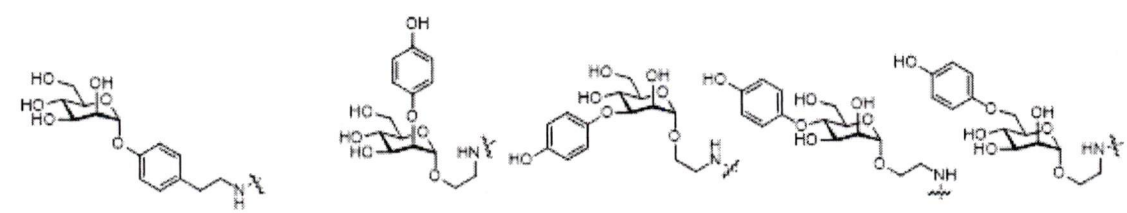


Fórmula 3; y

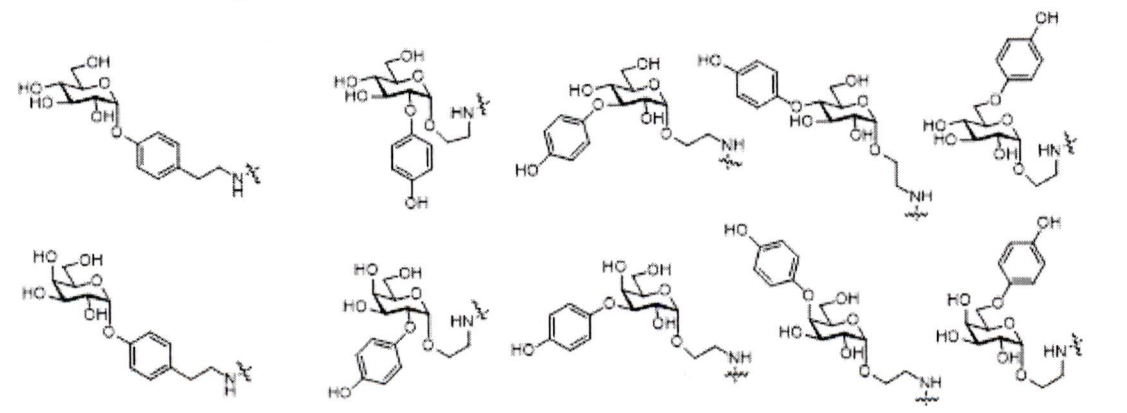
20

en donde el grupo R_1 se selecciona del grupo que consiste en (cada estructura mostrada más adelante es independiente de las demás, a pesar de estar separada o no, utilizando un punto y coma, de una estructura adyacente):

25



30



[0049] X_1 y X_2

35

[0050] X_1 y X_2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-30} , alquenilo C_{1-30} , alquinilo C_{1-30} , arilo, ariloxi o

una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 0 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos. Sin querer apegarnos a teorías, al menos uno de los grupos X_1 y X_2 está diseñado para proporcionar al compuesto de la presente divulgación la hidrofobicidad deseada.

[0051] En algunas modalidades, al menos uno de X_1 y X_2 comprende una cadena de hidrocarburos saturados, que comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28 o 30 carbonos, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 2 a 30, 2 a 28, 2 a 26, 2 a 24, 2 a 20, de 2 a 18, 2 a 15, 2 a 12, 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6, 2 a 4, 3 a 30, 3 a 28, 3 a 26, 3 a 24, 3 a 20, 3 a 18, 3 a 15, 3 a 14, 3 a 13, 3 a 12, 3 a 11, 3 a 10, 3 a 9, 3 a 8, 3 a 7, 3 a 6, 3 a 5, 4 a 30, 4 a 28, 4 a 26, 4 a 24, 4 a 20, 4 a 18, 4 a 15, 4 a 14, 4 a 13, 4 a 12, 4 a 11, 4 a 10, 4 a 9, 4 a 8, 4 a 7, 4 a 6, 6 a 15, 6 a 14, 6 a 13, 6 a 12, 6 a 11, 6 a 10, 6 a 9, 6 a 8, 10 a 30, 10 a 20, 15 a 30, 15 a 28, 15 a 26 o 15 a 20 átomos de carbono.

[0052] En algunas modalidades, X_1 y X_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{4-30} , alquenilo C_{4-30} , alquinilo C_{4-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 4 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, un grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos.

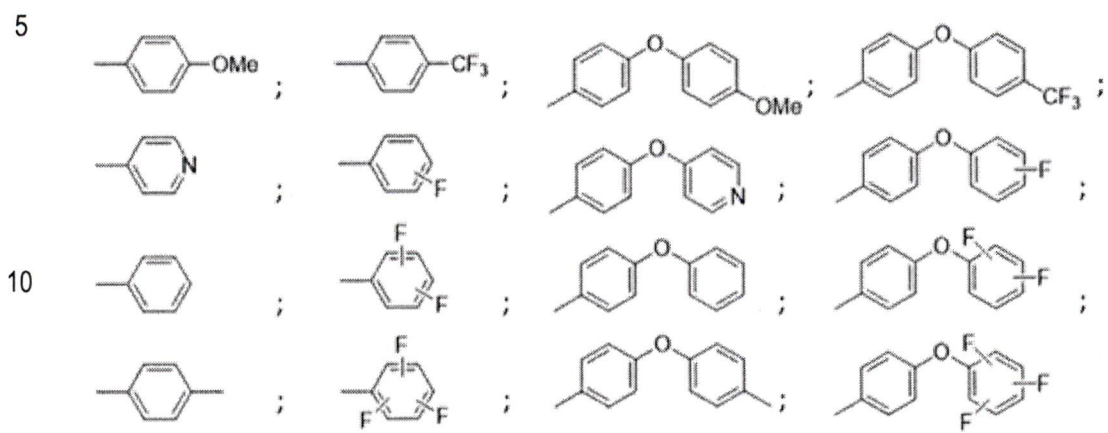
[0053] En algunas modalidades, X_1 y X_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{8-30} , alquenilo C_{8-30} , alquinilo C_{8-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 8 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, un grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos.

[0054] En algunas modalidades, cuando uno de X_1 y X_2 es hidrógeno, el otro no es hidrógeno. En algunas modalidades, cuando uno de X_1 y X_2 es hidrógeno, el otro comprende una cadena de hidrocarburos saturados, que comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28 o 30 carbonos, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 2 a 30, 2 a 28, 2 a 26, 2 a 24, 2 a 20, 2 a 18, 2 a 15, 2 a 12, 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6, 2 a 4, 3 a 30, 3 a 28, 3 a 26, 3 a 24, 3 a 20, 3 a 18, 3 a 15, 3 a 14, 3 a 13, 3 a 12, 3 a 11, 3 a 10, 3 a 9, 3 a 8, 3 a 7, 3 a 6, 3 a 5, 4 a 30, 4 a 28, 4 a 26, 4 a 24, 4 a 20, 4 a 18, 4 a 15, 4 a 14, 4 a 13, 4 a 12, 4 a 11, 4 a 10, 4 a 9, 4 a 8, 4 a 7, 4 a 6, 6 a 15, 6 a 14, 6 a 13, 6 a 12, 6 a 11, 6 a 10, 6 a 9, 6 a 8, 10 a 30, 10 a 20, 15 a 30, 15 a 28, 15 a 26 o 15 a 20 átomos de carbono. En algunas modalidades, uno de X_1 y X_2 es alquilo C_{15-30} y el otro es $-(CH_2)_nX_4$, como se ha definido anteriormente.

[0055] En algunas modalidades, X_4 es un arilo, ariloxi, un grupo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una combinación de los mismos, y en donde X_4 comprende 0 a 6 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo halógeno C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} . En ciertas modalidades, X_4 comprende 1 a 3 sustituyentes. El sustituyente puede ser, pero sin estar limitado a, CH_3 , CF_3 , F, o OCH_3 .

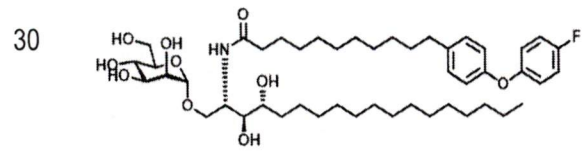
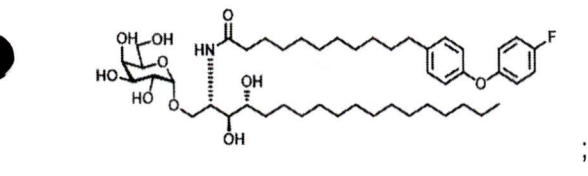
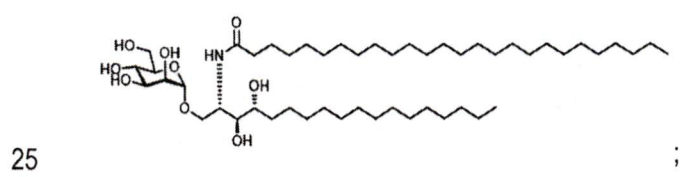
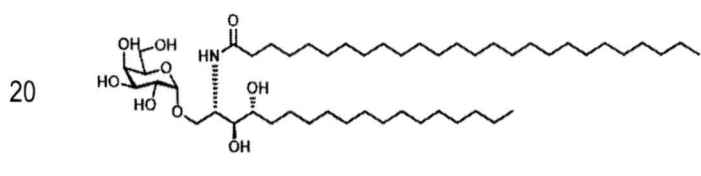
[0056] En algunas modalidades, X_4 es $-R_3-O-R_4$, en donde R_3 y R_4 son cada uno independientemente arilo, grupo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cada uno comprendiendo 0 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo halógeno C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

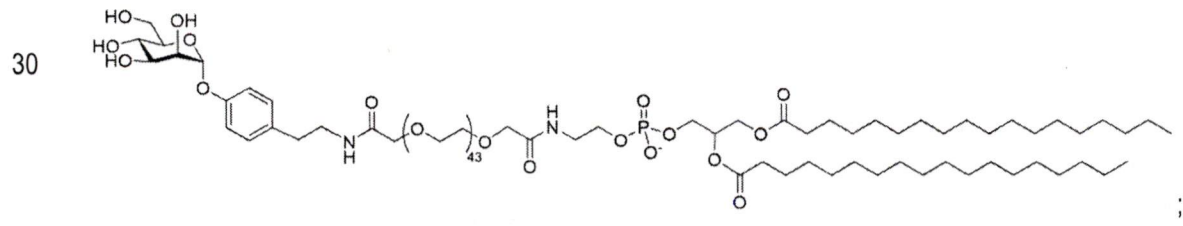
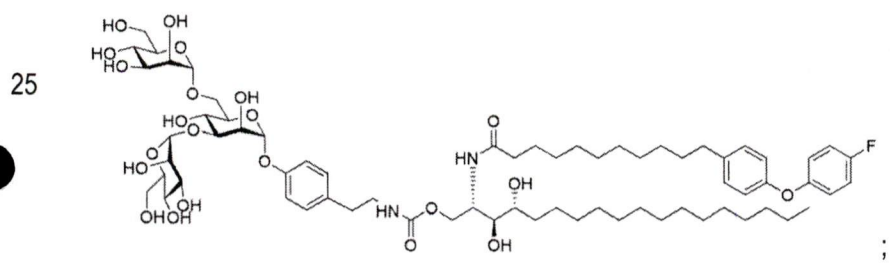
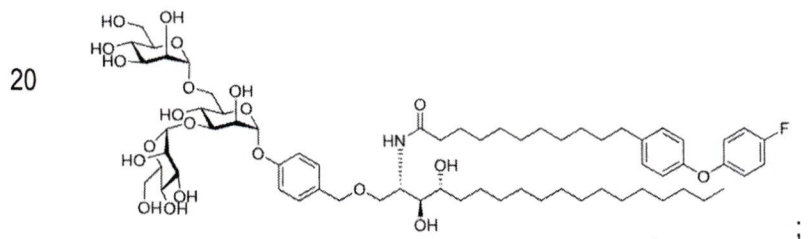
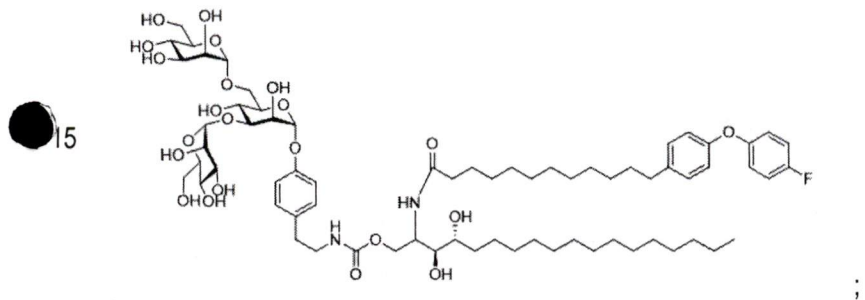
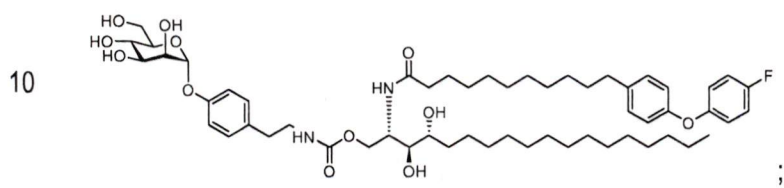
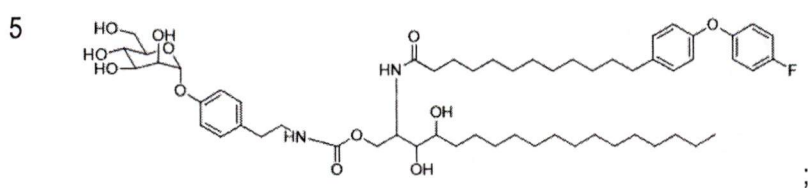
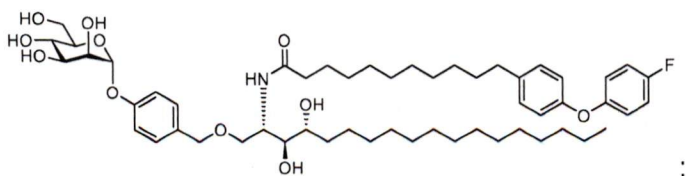
[0057] En ciertas modalidades, X_4 se selecciona del grupo que consiste en:



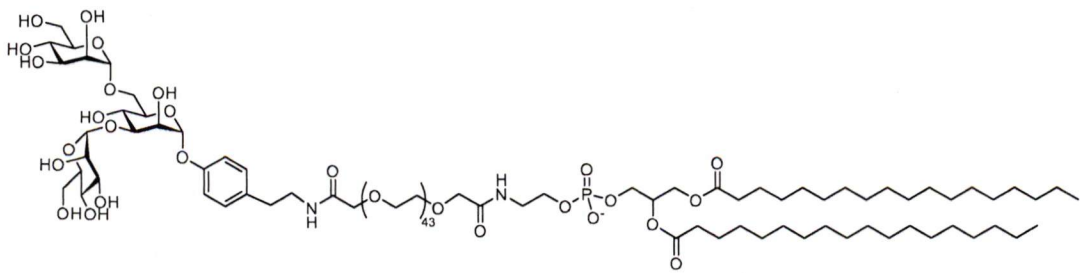
[0058] **Compuesto Ejemplar de la Presente Divulgación**

[0059] En esta sección se enumeran algunas estructuras ejemplares del compuesto de la presente divulgación. Sin embargo, la presente divulgación no se limita a las estructuras ejemplares enumeradas a continuación o en la especificación. En algunas modalidades, el compuesto de la presente divulgación no comprende el glucolípid C34 ni la α -galactosilceramida (α -GalCer).

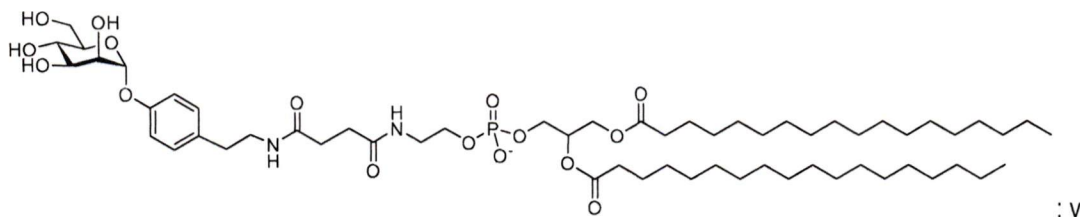




5

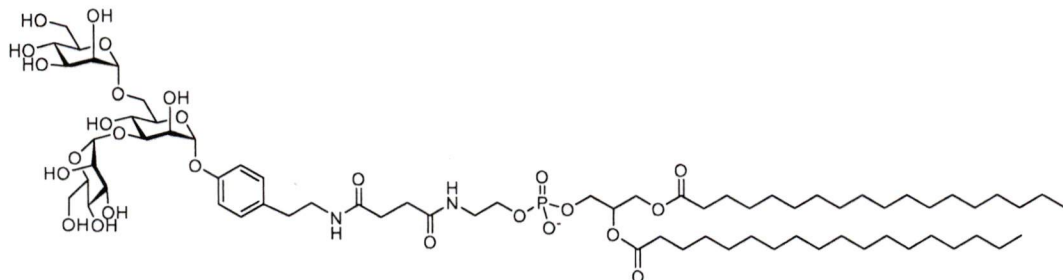


10



; y

15



[0060] COMPOSICIÓN PARA FORMAR UNA NANOPARTÍCULA LIPÍDICA

20

[0061] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición que comprende el compuesto de la presente divulgación. En algunas modalidades, el compuesto comprende un 1 a un 10% en mol de la composición. En ciertas modalidades, el compuesto comprende aproximadamente un 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10% en mol de la composición, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 1 al 10% en mol, 1 al 9% en mol, 1 al 8% en mol, 1 al 7% en mol, 1 al 6% en mol, 1 al 5% en mol, 1 al 4% en mol, 1 al 3% en mol, 1 al 2% en mol, 2 al 10% en mol, 2 al 9% en mol, 2 al 8% en mol, 2 al 7% en mol, 2 al 6% en mol, 2 al 5% en mol, 2 al 4% en mol, 2 al 3% en mol, 3 al 10% en mol, 3 al 9% en mol, 3 al 8% en mol, 3 al 7% en mol, 3 al 6% en mol, 3 al 5% en mol, 3 al 4% en mol, 4 al 10% en mol, 4 al 9% en mol, 4 al 8% en mol, 4 al 7% en mol, 4 al 6% en mol, 4 al 5% en mol, 5 al 10% en mol, 5 al 9% en mol, 5 al 8% en mol, 5 al 7% en mol o 5 al 6% en mol de la composición.

25

30

[0062] En algunas modalidades, la composición podría comprender un primer compuesto de la presente divulgación y un segundo compuesto de la presente divulgación. En algunas modalidades, la composición podría comprender más de uno, dos o tres compuestos, cada uno independientemente de acuerdo con el compuesto de la presente divulgación. El primer compuesto, el segundo compuesto, o cualquiera, o cualquiera de los dos de los más de uno, dos o tres compuestos pueden diseñarse para tener la misma porción de direccionamiento del grupo R₁, diferentes porciones de direccionamiento del grupo R₁ que se dirigen al mismo objetivo, o diferentes porciones de direccionamiento del grupo R₁ que se dirigen a diferentes objetivos.

35

[0063] En algunas modalidades, la composición está configurada para formar una nanopartícula lipídica. Se espera que

la nanopartícula lipídica formada, en algunas modalidades, realice la administración ded contribuida por el compuesto de la presente divulgación. En algunas modalidades, la composición configurada para formar una nanopartícula lipídica podría comprender además un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una mezcla de los mismos. En algunas modalidades, el lípido ionizable comprende 30 al 60% en mol de la composición, el lípido auxiliar comprende 5 al 60% en mol de la composición y el porcentaje restante es un transportador o un disolvente.

[0064] En algunas modalidades, la composición comprende además una carga útil (es decir, una carga), que se describe detalladamente más adelante. En ciertas modalidades, la carga útil es una primera carga útil, y la composición encapsula además una segunda carga útil. La primera carga útil y la segunda carga útil pueden ser iguales o diferentes.

[0065] **Lípido ionizable.**

[0066] En algunas modalidades, el lípido ionizable estaría cargado positivamente en un entorno con pH bajo. Esta característica facilita la encapsulación de moléculas cargadas, tal como el ácido nucleico (por ejemplo, moléculas de ARN), y el escape endosomal, que permite la liberación eficiente de la carga útil en el citoplasma. En algunas modalidades, el lípido ionizable sería neutro en un entorno con pH fisiológico, reduciendo de esta manera los posibles efectos tóxicos para un organismo vivo. En algunas modalidades, el lípido ionizable comprende entre 30 al 60% en mol de la composición. En ciertas modalidades, el lípido ionizable comprende aproximadamente el 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60% en mol de la composición, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 30 al 60% en mol, 30 al 55% en mol, 30 al 50% en mol, 30 al 45% en mol, 30 al 40% en mol, 30 al 35% en mol, 35 al 60% en mol, 35 al 55% en mol, 35 al 50% en mol, 35 al 45% en mol, 35 al 40% en mol, 40 al 60% en mol, 40 al 55% en mol, 40 al 50% en mol, 40 al 45% en mol, 45 al 60% en mol, 45 al 55% en mol, 45 al 50% en mol o 50 al 60% en mol de la composición. En algunas modalidades, el lípido ionizable comprende, pero sin estar limitado a, heptadecano-9-il 8-[2-hidroxietyl-(6-oxo-6-undecoxihexil)amino]octanoato (SM-102™), (4-hidroxibutil)azanediil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315™, Pfizer), o una combinación de los mismos.

[0067] **Lípido auxiliar.**

[0068] Un lípido auxiliar es un lípido utilizado para aumentar la estabilidad y la fluidez de partícula de las nanopartículas lipídicas. Un lípido auxiliar puede ser, pero sin estar limitado a, fosfatidilcolina, colesterol o un derivado de los mismos, un polietilenglicol-lípido (PEG-lípido) o una mezcla de los mismos. Sin querer apegarnos a teorías, la fosfatidilcolina puede ayudar a aumentar la estabilidad de la bicapa de la nanopartícula lipídica y puede reducir la unión no específica; el colesterol puede llenar los espacios entre los componentes lipídicos que forman las nanopartículas lipídicas y mejorar de esta manera la estabilidad de las partículas modulando la integridad y la rigidez de la membrana; los lípidos PEGilados (PEG lípidos) pueden mejorar la estabilidad coloidal y el tiempo de circulación de las nanopartículas lipídicas in vivo.

[0069] En algunas modalidades, el lípido auxiliar comprende 5 al 60% en mol de la composición. En ciertas modalidades, el lípido auxiliar comprende aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 y 60% en mol de la composición, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 5 al 60% en mol, 5 al 55% en mol, 5 al 50% en mol, 5 al 45% en mol, 5 al 40% en mol, 5 al 35% en mol, 5 al 30% en mol, 5 al 25% en mol, 5 al 20% en mol, 5 al 15% en mol, 5 al 10% en mol, 10 al 60% en mol, 10 al 55% en mol, 10 al 50% en mol, 10 al 45% en mol, 10 al 40%

en mol, 10 al 35% en mol, 10 al 30% en mol, 10 al 25% en mol, 10 al 20% en mol, 10 al 15% en mol, 15 al 60% en mol, 15 al 55% en mol, 15 al 50% en mol, 15 al 45% en mol, 15 al 40% en mol, 15 al 35% en mol, 15 al 30% en mol, 15 al 25% en mol, 15 al 20% en mol, 20 al 60% en mol, 20 al 55% en mol, 20 al 50% en mol, 20 al 45% en mol, 20 al 40% en mol, 20 al 35% en mol, 20 al 30% en mol, 20 al 25% en mol, 25 al 60% en mol, 25 al 55% en mol, 25 al 50% en mol, 25 al 45% en mol, 25 al 40% en mol, 25 al 35% en mol, 25 al 30% en mol, 30 al 60% en mol, 30 al 55% en mol, 30 al 50% en mol, 30 al 45% en mol, 30 al 40% en mol, 30 al 35% en mol, 40 al 60% en mol, 40 al 55% en mol, 40 al 50% en mol, 40 al 45% en mol, 50 al 55% en mol o 50 al 60% en mol de la composición.

[0070] Fosfatidilcolina. En algunas modalidades, la fosfatidilcolina comprende 5 al 10% en mol de la composición. En ciertas modalidades, la fosfatidilcolina comprende aproximadamente un 5, 6, 7, 8, 9 o 10% en mol de la composición, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 5 al 10% en mol, 5 al 9% en mol, 5 al 8% en mol, 5 al 7% en mol, 5 al 6% en mol, 6 al 10% en mol, 6 al 9% en mol, 6 al 8% en mol, 6 al 7% en mol, 7 al 10% en mol, 7 al 9% en mol, 7 al 8% en mol, 8 al 10% en mol, 8 al 9% en mol o 9 al 10% en mol de la composición. Ejemplos de fosfatidilcolina incluyen pero sin estar limitados a, la distearoilfosfatidilcolina (DSPC), la dioleoilfosfatidiletanolamina (DPOE) o una mezcla de las mismas.

[0071] Colesterol. En algunas modalidades, el colesterol o un derivado del mismo comprende 30 al 40% en mol de la composición. En ciertas modalidades, el colesterol o un derivado del mismo comprende aproximadamente el 30, 32, 34, 36, 38 o 40% en mol de la composición, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 30 al 40% en mol, 30 al 38% en mol, 30 al 36% en mol, 30 al 34% en mol, 30 al 32% en mol, 32 al 40% en mol, 32 al 38% en mol, 32 al 36% en mol, 32 al 34% en mol, 34 al 40% en mol, 34 al 38% en mol, 34 al 36% en mol, 36 al 40% en mol, 36 al 38% en mol o 38 al 40% en mol de la composición. Ejemplos del colesterol o un derivado del mismo incluyen, pero sin estar limitados a, colesterol, campesterol, beta-sitosterol, brassicasterol, ergosterol, deshidroergosterol, estigmasterol, fucosterol, HCl de DC-colesterol, colesterol con grupo de hidroxilo (OH-Chol), colesterol con carbamoil de aminopropano hidroxietilo (HAPC-Chol, Hydroxyethyl Aminopropane Carbamoyl Cholesterol), colesterol con carbamoil de aminopropano monohidroxietilo (MHAPC-Chol, Mono-Hydroxyethyl Aminopropane Carbamoyl Cholesterol), colesterol con carbamoil de aminopropano dimetil hidroxietilo (DMHAPC-Chol, Di-Methyl Hydroxyethyl Aminopropane Carbamoyl Cholesterol), colesterol con carbamoil de di-metil propil amino (DMPAC-Chol, Di-Methyl Propyl Amino Carbamoyl Cholesterol), cloroformiato de colesterilo, GL67, miristato de colesterilo, oleato de colesterilo, nervonato de colesterilo, LC10, hemisuccinato de colesterilo, ácido (3 β ,5 β)-3-hidroxicolano-24-oico, colesterol alquino, colesterol 27-alquino, Alquino de E-colesterol, sal trifluoroacetato (Dios-Arg, 2H-Cho-Arg o Cho-Arg), o una mezcla de los mismos.

[0072] PEG-lípido. En algunas modalidades, el PEG-lípido comprende 1 al 10% en mol de la composición. En ciertas modalidades, el PEG-lípido comprende aproximadamente 1, 2, 4, 6, 8 o 10% en mol de la composición, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 1 al 10% en mol, 1 al 8% en mol, 1 al 6% en mol, 1 al 4% en mol, 1 al 2% en mol, 2 al 10% en mol, 2 al 8% en mol, 2 al 6% en mol, 2 al 4% en mol, 4 al 10% en mol, 4 al 8% en mol, 4 al 6% en mol, 6 al 10% en mol, 6 al 8% en mol u 8 al 10% en mol de la composición. Ejemplos de PEG-lípidos incluyen pero sin estar limitados a, 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-polietilenglicol (DMG-PEG), distearoil-rac-glicerol-

polietilenglicol (DSG-PEG), metoxi polietilenglico-1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (mPEG-DPPE), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[amino(polietilenglicol)] (DOPE-PEG), metoxi polietilenglico 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (mPEG-DMPE), mPEG-DOPE, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-polietilenglicol-amina (DSPE-PEG-amine), DSPE-PEG, mPEG-DSPE, PEG-PE, ácido m-PEG-pentacosadinoico, bromoacetamido-PEG, amina-PEG, azida-PEG o una mezcla de los mismos. En algunas modalidades, la función de un PEG-lípido en la composición/nanopartícula lipídica puede ser provista por el compuesto de la presente divulgación, especialmente por modalidades de la presente divulgación donde el grupo de fijación de R₁ comprende una porción de PEG. En esas circunstancias, la composición no necesita comprender un PEG-lípido.

[0073] Ejemplos. La tabla de más adelante enumera algunas composiciones ejemplares de acuerdo con la presente divulgación. Sin embargo, la presente divulgación no se limita a las composiciones ejemplares o a las descritas en la especificación.

[0074] Tabla: Ejemplos de Modalidades de la Formulación de la Presente Divulgación

Modalidades	L1: Lipido ionizable	L2: Fosfatidilcolina	L3: Colesterol	L4: PEG-Lípido	L5: el compuesto de la presente divulgación
C1 (control)	SM-102 50% en mol	DSPC 10 mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	ninguno
C2-1	SM-102 45 mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG- PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 22 10 mol
C2-2	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG- PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 23 10 mol
C2-3	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG- PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 24 10 mol
C2-4	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG- PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 25 10 mol
C2-5	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG- PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 22 + Compuesto 23 10 mol
C2-6	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG- PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 24 + Compuesto 25 10 mol
C2-7	ALC-0315 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG- PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 22 10 mol
C2-8	ALC-0315 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG- PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 24 10 mol
C3-1	SM-102 47.5% en mol	DSPC 9.5% en mol	Colesterol 36.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 5 mol

C3-2	SM-102 47.5% en mol	DSPC 9.5% en mol	Colesterol 36.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 23 5 mol
C3-3	SM-102 47.5% en mol	DSPC 9.5% en mol	Colesterol 36.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 5 mol
C3-4	SM-102 47.5% en mol	DSPC 9.5% en mol	Colesterol 36.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 25 5 mol
C3-5	ALC-0315 47.5% en mol	DSPC 9.5% en mol	Colesterol 36.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 5 mol
C3-6	ALC-0315 47.5% en mol	DSPC 9.5% en mol	Colesterol 36.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 5% en mol
C4-1	SM-102 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 20% en mol
C4-2	SM-102 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 23 20% en mol
C4-3	SM-102 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 20% en mol
C4-4	SM-102 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 25 20% en mol
C4-5	SM-102 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 + Compuesto 23 20% en mol
C4-6	SM-102 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 + Compuesto 25 20% en mol
C4-7	ALC-0315 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 20% en mol
C4-8	ALC-0315 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 23 20% en mol
C5-1	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 10% en mol
C5-2	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 23 10 mol
C5-3	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 10% en mol
C5-4	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 25 10% en mol
C6-1	SM-102	DSPC	Colesterol	DMG-	Compuesto 22

	50% en mol	10% en mol	38.5% en mol	PEG2000 1,5 % en mol	10 % en mol
C6-2	SM-102 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 23 10 mol
C6-3	SM-102 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 10 mol
C6-4	SM-102 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 25 10 mol
C6-5	SM-102 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 + Compuesto 23 10% en mol
C6-6	SM-102 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 + Compuesto 25 10 mol
C6-7	ALC-0315 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 10 mol
C6-8	ALC-0315 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 25 10 mol

[0075] NANOPARTÍCULA LIPÍDICA (LNP)

[0076] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una nanopartícula lipídica (LNP). La nanopartícula lipídica de la presente divulgación comprende una membrana que define un espacio interior, en donde la membrana está formada por una pluralidad de componentes lipídicos que comprenden el compuesto de la presente divulgación. La membrana de la nanopartícula lipídica puede ser una estructura bicapa, que puede ser una estructura de una sola bicapa o una estructura de múltiples bicapas. En algunas modalidades, la pluralidad de componentes lipídicos puede comprender además un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una combinación de los mismos. El lípido ionizable y el lípido auxiliar pueden ser los descritos anteriormente. Sin querer apegarnos a teorías, la membrana se forma mediante la interacción hidrofóbica entre la pluralidad de componentes lipídicos, mientras que en algunas circunstancias puede haber una interacción electrostática implicada en la formación de la membrana.

[0077] En algunas modalidades, la pluralidad de componentes lipídicos no comprende glucolípidos C34 ni α -galactosilceramida (α -GalCer). En algunas modalidades, la pluralidad de compuestos lipídicos comprende glucolípidos C34 o α -galactosilceramida (α -GalCer), y el glucolípidos C34 o la α -galactosilceramida (α -GalCer) comprende menos del 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% de la relación molar de la pluralidad de compuestos lipídicos, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 100% al 5%, 90% a 5%, 70% al 5%, 70% al 5%, 60% al 5%, 50% al 5%, 40% al 5%, 30% al 5%, 25% al 5%, 20% al 5%, 15% al 5%, 10% al 5%, 100% al 10%, 90% al 10%, 70% al 10%, 70% al 10%, 60% al 10%, 50% al 10%, 40% al 10%, 30% al 10%, 25% al 10%, 20% al 10% o 15% al 10%.

[0078] En algunas modalidades, la pluralidad de componentes lipídicos de la membrana de LNP podría comprender un

primer compuesto de la presente divulgación y un segundo compuesto de la presente divulgación. En algunas modalidades, la pluralidad de componentes lipídicos podría comprender más de uno, dos o tres compuestos, cada uno de ellos independientemente de acuerdo con el compuesto de la presente divulgación. El primer compuesto, el segundo compuesto, o cualquiera, o cualquiera de los dos de los más de uno, dos o tres compuestos pueden diseñarse para tener la misma porción de direccionamiento del grupo R₁, diferentes porciones de direccionamiento del grupo R₁ que se dirigen al mismo objetivo, o diferentes porciones de direccionamiento del grupo R₁ que se dirigen a diferentes objetivos.

[0079] En algunas modalidades, el compuesto de la presente divulgación comprende al menos un 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% o 70% de la pluralidad de componentes lipídicos que forman la membrana de la LNP, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 0.1% al 70%, 0.1% al 60%, 0.1% al 50%, 0.1% al 40%, 0.1% al 35%, 0.1% al 30%, 0.1% al 25%, 0.1% al 20%, 0.1% al 15%, 0.1% al 10%, 0.1% al 5%, 0.1% al 4%, 0.1% al 3%, 0.1% al 2%, 0.1% al 1%, 0.1% al 0.5%, 0.5% al 70%, 0.5% al 60%, 0.5% al 50%, 0.5% al 40%, 0.5% al 35%, 0.5% al 30%, 0.5% al 25%, 0.5% al 20%, 0.5% al 15%, 0.5% al 10%, 0.5% al 5%, 0.5% al 4%, 0.5% al 3%, 0.5% al 2%, 0.5% al 1%, 1% al 70%, 1% al 60%, 1% al 50%, 1% al 40%, 1% al 35%, 1% al 30%, 1% al 25%, 1% al 20%, 1% al 15%, 1% al 10%, 1% al 5%, 1% al 4%, 1% al 3%, 1% al 2%, 5% al 70%, 5% al 60%, 5% al 50%, 5% al 40%, 5% al 35%, 5% al 30%, 5% al 25%, 5% al 20%, 5% al 15%, 5% al 10%, 10% al 70%, 10% al 60%, 10% al 50%, 10% al 40%, 10% al 35%, 10% al 30%, 10% al 25%, 10% al 20%, 10% al 15%, 20% al 70%, 20% al 60%, 20% al 50%, 20% al 40%, 20% al 30%, 30% al 70%, 30% al 60%, 30% al 50%, 30% al 40%, 50% al 70%, 50% al 65%, 50% al 60%, 60% al 70% o 60% al 65%.

[0080] **Tamaño de la LNP.**

[0081] En algunas modalidades, la LNP de la presente divulgación tiene un diámetro de 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 o 5 micrómetros, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 0.00 a 5, 0.01 a 4, 0.00 a 3, 0.01 a 2, 0.01 a 1, 0.01 a 0.8, 0.01 a 0.6, 0.01 a 0.4, 0.01 a 0.2, 0.01 a 0.1, 0.01 a 0.05, 0.01 a 0.01, 0.05 a 5, 0.05 a 4, 0.05 a 3, 0.05 a 2, 0.05 a 1, 0.05 a 0.8, 0.05 a 0.6, 0.05 a 0.4, 0.05 a 0.2, 0.05 a 0.1, 0.1 a 5, 0.1 a 4, 0.1 a 3, 0.1 a 2, 0.1 a 1, 0.1 a 0.8, 0.1 a 0.6, 0.1 a 0.4, 0.1 a 0.2, 0.5 a 5, 0.5 a 4, 0.5 a 3, 0.5 a 2, 0.5 a 1, 0.5 a 0.8, 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3 o 1 a 2 micrómetros. El tamaño de la LNP se puede determinar utilizando, pero sin estar limitado a, la dispersión dinámica de luz (DLS, Dynamic Light Scattering). En algunas modalidades, la LNP de la presente divulgación tiene un índice de polidispersidad (PDI, Polydispersity Index) de aproximadamente 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 o 1, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 0.01 a 1, 0.01 a 0.9, 0.01 a 0.8, 0.01 a 0.7, 0.01 a 0.6, 0.01 a 0.5, 0.01 a 0.4, 0.01 a 0.3, 0.01 a 0.2, 0.01 a 0.1, 0.01 a 0.05, 0.1 a 1, 0.1 a 0.9, 0.1 a 0.8, 0.1 a 0.7, 0.1 a 0.6, 0.1 a 0.5, 0.1 a 0.4, 0.1 a 0.3 o 0.1 a 0.2.

[0082] **Potencial zeta y peso molecular.**

[0083] Sin querer apegarnos a teorías, el potencial zeta y el peso molecular de una LNP pueden afectar a la absorción celular de la LNP. En algunas modalidades, la LNP de direccionamiento ejemplar de la presente divulgación comprende un potencial zeta de aproximadamente -50, -40, -30, -20, -15, -10, -5, 0, +5, +10, +15, +20, +30, +40 o +50, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como -50 a +50, -50 a +40, -50 a +30, -50 a +20, -50 a +15, -50

a +10, -50 a +5, -50 a -5, -50 a -10, -50 a -15, -50 a -20, -20 a +50, -20 a +40, -20 a +30, -20 a +20, -20 a +15, -20 a +10, -20 a +5, -20 a -5, -20 a -10, -20 a -15, -15 a +50, -15 a +40, -15 a +30, -15 a +20, -15 a +15, -15 a +10, -15 a +5, -15 a -5, -15 a -10, +5 a +50, +5 a +40, +5 a +30, +5 a +20, +5 a +15 o de +5 a +10. En algunas modalidades, la LNP de direccionamiento ejemplar de la presente divulgación comprende un peso molecular de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 kDa, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 1 a 50 kDa, 1 a 40 kDa, 1 a 30 kDa, 1 a 20 kDa, 1 a 15 kDa, 1 a 10 kDa, 1 a 5 kDa, 2 a 50 kDa, 2 a 40 kDa, 2 a 30 kDa, 2 a 20 kDa, 2 a 15 kDa, 2 a 10 kDa, 2 a 5 kDa, 5 a 50 kDa, 5 a 40 kDa, 5 a 30 kDa, 5 a 20 kDa, 5 a 15 kDa, 5 a 10 kDa, 8 a 50 kDa, 8 a 45 kDa, 8 a 40 kDa, 8 a 35 kDa, 8 a 30 kDa, 8 a 25 kDa, 8 a 20 kDa, 8 a 15 kDa, 8 a 10 kDa, 12 a 50 kDa, 12 a 45 kDa, 12 a 35 kDa, 12 a 25 kDa, 12 a 15 kDa, 25 a 50 kDa, 25 a 40 kDa o 25 a 30 kDa.

[0084] Carga útil

[0085] En algunas modalidades, la membrana de la LNP define un espacio interior configurado para encapsular o transportar una carga útil (es decir, una carga). Como se describe en este documento, “encapsular una carga útil” o “transportar una carga útil” se refiere a la condición en la que la carga útil se retiene dentro de la LNP por la membrana de la misma. La carga útil puede estar contenida dentro del espacio interior definido por la LNP o incrustada dentro de la membrana (por ejemplo, incrustada dentro de la estructura bicapa). La carga útil podría moverse libremente dentro del espacio interior o estar fijada covalentemente o no covalentemente a la membrana. La encapsulación puede ser sustancial, completa o parcial y no excluye la posibilidad de que parte de la carga útil pueda quedar expuesta al entorno exterior de la LNP. En las modalidades de encapsulación parcial, al menos el 1%, el 5%, el 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 95% de la carga útil queda retenida, encerrada o rodeada por la membrana de la LNP.

En algunas modalidades, la carga útil puede ser una biomolécula, tal como un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, una cabeza de glucano o una combinación de los mismos.

[0086] En algunas modalidades, la carga útil es un ácido ribonucleico (ARN, por ejemplo, un ARNm) o un ácido desoxirribonucleico (ADN, por ejemplo, un ADN de cadena doble o un ADN de cadena sencilla) que, tras ser administrado utilizando la LNP de la presente divulgación a una célula objetivo, puede codificar un polipéptido o una proteína *in vivo*. El ácido nucleico, tal como una molécula de ARNm utilizada en la presente divulgación, puede prepararse mediante transcripción *in vitro* a partir de un ácido nucleico de referencia. La transcripción *in vitro* puede realizarse como se describe en la publicación de patente PCT WO2014/152027, presentada el 13 de marzo de 2014, que se incorpora por referencia en su totalidad.

[0087] En algunas modalidades, el polipéptido o la proteína son inmunogénicos (por ejemplo, antigénicos) para un organismo al que se administra la LNP de direccionamiento ejemplar. En estas modalidades, la LNP de direccionamiento de la presente divulgación se utiliza para encapsular y transportar una proteína inmunogénica o un ácido nucleico configurado para codificar la proteína inmunogénica *in vivo*, tal como una molécula de ARNm en una vacuna de ARN. La proteína inmunogénica puede ser una proteína de un patógeno de origen viral (por ejemplo, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV, incluyendo el SARS-CoV-2), la influenza (gripe), el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de Epstein-Barr (VEB), el DENGUE, el virus de la varicela zóster (VVZ), el VIH, el ZIKA o el NIPAH), bacteriano o

fúngico. En algunas modalidades, una proteína inmunogénica puede ser una proteína de espícula de un virus. En ciertas modalidades, la proteína de espícula puede ser de origen del coronavirus (CoV), tal como el SARS-CoV, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2. En algunas modalidades, los ejemplos del coronavirus (CoV) descritos en este documento incluyen, pero sin estar limitados a, alfa-SARS-CoV2, beta-SARS-CoV2, gamma-SARS-CoV2, delta-SARS-CoV2, omicron-SARS-CoV2 y variantes de los mismos.

[0088] En algunas modalidades, la carga útil es un ácido nucleico, que puede ser un polinucleótido que tiene un marco abierto de lectura configurado para codificar un polipéptido o una proteína *in vivo*. Este polinucleótido podría modificarse con un bloqueo (*cap*) de terminal 5', que se genera durante una reacción de transcripción *in vitro* utilizando los siguientes análogos químicos del bloqueo de ARN: 3"-O-Me-m7G(5')ppp(5') G [la *cap* ARCA], G(5')ppp(5')A, G(5')ppp(5')G, m7G(5')ppp(5')A o m7G(5')ppp(5')G (New England BioLabs, Ipswich, Massachusetts). El 5' de bloqueo (*capping*) de un polinucleótido modificado puede completarse postranscripcionalmente utilizando una enzima de bloqueo del virus Vaccinia para generar la estructura "Cap 0": m7G(5')ppp(5')G (New England BioLabs, Ipswich, Massachusetts). La estructura Cap 1 puede generarse utilizando tanto la enzima de bloqueo del virus Vaccinia como una 2'-O metiltransferasa para generar m7G(5')ppp(5')G-2'-O-metilo. La estructura Cap 2 puede generarse a partir de la estructura Cap 1, seguida de la 2'-O-metilación del nucleótido antepenúltimo 5' utilizando una 2'-O metiltransferasa. La estructura Cap 3 puede generarse a partir de la estructura Cap 2, seguida de la 2'-O-metilación del nucleótido 5'-preantepenúltimo utilizando una 2'-O metiltransferasa. Las enzimas pueden derivarse de una fuente recombinante. Tras ser transfectados en células de mamíferos, los polinucleótidos modificados tienen una estabilidad de 12 a 18 horas, o más de 18 horas, por ejemplo, 24, 36, 48, 60, 72 o más de 72 horas.

[0089] En algunas modalidades, el ácido nucleico podría modificarse. En algunas modalidades, el ácido nucleico podría tener varias (más de una) modificaciones, iguales o diferentes entre sí. En algunas modalidades, el ácido nucleico contiene, en una región particular, uno, dos o más (opcionalmente diferentes) modificaciones de nucleósidos o nucleótidos. En algunas modalidades, un ácido nucleico modificado (por ejemplo, un polinucleótido de ARNm modificado) exhibe una reducción de la degradación en una célula u organismo con respecto a los no modificados. En algunas modalidades, un ácido nucleico modificado puede exhibir una reducción en la inmunogenicidad en un organismo, respectivamente (por ejemplo, una respuesta innata reducida).

[0090] En algunas modalidades, la modificación puede comprender modificaciones químicas. En algunas modalidades, la modificación puede ser natural, no natural o ambas. Algunas modificaciones ejemplares útiles en la presente divulgación incluyen, pero sin estar limitadas a, modificaciones de un azúcar, una base nucleica, un enlace internucleósido (por ejemplo, a un fosfato de enlace, a un enlace fosfodiéster o a la cadena principal de fosfodiéster), o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el ácido nucleico (por ejemplo, ARN) utilizado como carga útil de la presente divulgación puede estar optimizado por codones. Por ejemplo, el ácido nucleico puede modificarse para mejorar el contenido de G/C del mismo. El contenido de G/C de un ácido nucleico puede influir en la estabilidad del mismo. Un ácido nucleico que tiene una mayor cantidad de residuos de guanina (G) y/o citosina (C) puede ser funcionalmente más estable que aquellos que contienen una gran cantidad de nucleótidos de adenina (A) y timina (T) o uracilo (U). Por ejemplo,

WO2002/098443 divulga una composición farmacéutica que contiene un ARNm estabilizado por las modificaciones de secuencia en la región traducida. Debido a la degeneración del código genético, las modificaciones funcionan sustituyendo los codones existentes por otros que promueven una mayor estabilidad del ARN sin cambiar el aminoácido resultante.

[0091] En algunas modalidades, el ácido nucleico podría comprender además una secuencia que codifica un péptido señal. El péptido señal podría comprender tres regiones: (1) una región N-terminal de longitud variable, que suele comprender aminoácidos con carga positiva, (2) una región hidrofóbica y (3) una región peptídica carboxi-terminal corta. En los eucariotas, el péptido señal de una proteína precursora naciente (preproteína) dirige el ribosoma hacia la membrana del retículo endoplásmico (ER, Endoplasmic Reticulum) rugoso e inicia el transporte de la cadena peptídica en crecimiento a través de ella. Un péptido señal no suele ser responsable del destino final de la proteína madura, pero no está limitado en la presente divulgación. Los péptidos señal suelen ser escindidos de las proteínas precursoras por una peptidasa señal residente en el retículo endoplásmico (ER). Pueden permanecer sin escindir y funcionar como anclaje de una membrana. En algunas modalidades, un péptido señal puede diseñarse para fusionarse con el polipéptido o la proteína que se va a codificar con la carga útil en su extremo C-terminal o extremo N-terminal.

[0092] En algunas modalidades, la carga útil puede ser un reactivo terapéutico o profiláctico para tratar o prevenir una enfermedad (por ejemplo, cáncer o una enfermedad infecciosa). Por ejemplo, la carga útil puede ser un agente antiviral, incluyendo, pero sin estar limitado a, ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat, cloroquina, remdesivir (GS-5734) y favipiravir (T-705), interferón, adefovir, tenofovir, aciclovir, brivudina, cidofovir, fomivirsén, foscarnet, ganciclovir, amantadina, rimantadina, zanamivir, remdesivir, molnupiravir y paxlovid. En otros ejemplos, la carga útil puede ser un agente anticancerígeno. En ciertas modalidades, la carga útil es un ácido nucleico configurado para codificar un reactivo terapéutico o profiláctico.

[0093] En algunas modalidades, la relación N/P (amina con carga positiva (átomo de nitrógeno del lípido ionizable, N = nitrógeno) con respecto a los grupos de fosfato de ácido nucleico con carga negativa (P)) de la LNP de direccionamiento ejemplar que encapsula un ácido nucleico es de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 o 50, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, incluyendo o excluyendo, tal como 1 a 50, 1 a 40, 1 a 30, 1 a 20, 1 a 10, 1 a 5, 5 a 50, 5 a 40, 5 a 30, 5 a 20, 5 a 10, 10 a 50, 10 a 40, 10 a 30, 10 a 20, 8 a 40, 8 a 20, 8 a 12, 9 a 50, 9 a 30 o 9 a 15. En otra modalidad, la LNP de direccionamiento ejemplar que encapsula un ARNm tiene una relación nanopartícula/ARNm (N/P) de aproximadamente 10 o aproximadamente 20.

[0094] En algunas modalidades donde la carga útil de la LNP es un ácido nucleico configurado para codificar un polipéptido o una proteína en una célula objetivo, tras su absorción por la célula objetivo, la LNP está configurada para codificar *in vivo* 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 copias del polipéptido o proteína, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, incluidos o excluidos, tal como 1 a 50, 1 a 40, 1 a 30, 1 a 20, 1 a 10, 1 a 5, 2 a 50, 2 a 40, 2 a 30, 2 a 20, 2 a 15, 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6, 2 a 5, 2 a 4, 5 a 50, 5 a 40, 5 a 30, 5 a 20, 5 a 15, 5 a 10, 5 a 8, 4 a 50, 4 a 45, 4 a 35, 4 a 25, 4 a 15, 4 a 9, 4 a 6, 7 a 50, 7 a 45, 7 a 35, 7 a 25, 7 a 15 o 7 a 9 copias. En algunas modalidades, tras su absorción por la célula objetivo, la LNP está configurada para codificar *in vivo* el polipéptido o la

proteína de forma continua e instantánea hasta que el ácido nucleico (es decir, la carga útil) se desactiva *in vivo*.

[0095] Carga útil que codifica un péptido inmunogénico con bajo contenido en azúcar (Vacuna universal con bajo contenido en azúcar). Sin querer apegarnos a teorías, está documentado que la remoción de los escudos de

glucanos de un péptido inmunogénico puede exponer los epítomos del péptido enmascarados por los escudos de glucanos, aumentando de esta manera la presentación antigénica y las respuestas inmunitarias correspondientes inducidas por el péptido inmunogénico.

[0096] En comparación con las proteínas de espícula de tipo salvaje, tal como las cepas de Wuhan y las cepas delta (tal como los ID de SEC NO: 2, 16, 18 y 20), la proteína de espícula modificada descrita en este documento comprende uno o más deleciones o adiciones de aminoácidos en los *sequones* de glucosilación enlazados a N (N-X-S/T) para eliminar los *sequones* de glucanos enlazados a N. De manera alternativa, la proteína de espícula modificada descrita en este documento comprende una o más sustituciones de aminoácidos de S/T por alanina (A) en los sitios de glucosilación enlazados a O para eliminar los sitios de glucosilación enlazados a O.

[0097] En el primer aspecto, el ARNm ejemplar de una proteína de espícula del coronavirus puede utilizarse como vacuna ejemplar contra el coronavirus, que tiene una mutación de uno o más sitios de glucosilación (*glycosites*) en el dominio de unión al receptor (RBD, Receptor Binding Domain), el dominio de la subunidad 1 (S1) o de la subunidad 2 (S2), o una variante de los mismos. Cuando dicho ARNm se formula adecuadamente en la formulación LNP de direccionamiento de la presente divulgación, puede utilizarse efectivamente para la administración de direccionamiento a células dendríticas. La mutación del CoV o una variante del mismo, como se describe en este documento, puede ser una deleción, una adición o una sustitución. En algunas modalidades, el ARNm de la proteína de espícula del coronavirus tiene una o más mutaciones de los sitios de glucosilación en el RBD, S1 o S2 con uno o más reemplazos de N por Q o S/T por A, o una combinación de las mismas. La mutación de los sitios de glucosilación de N consiste en cambiar el *sequon* putativo N-X-S/T a Q-X-S/T y/o cambiar S/T del sitio de glucosilación de O a A. Los sitios de glucosilación con reemplazo de N por Q incluyen, pero sin estar limitados a, los siguientes:

una S-(deg-RBD), que es una proteína S con los dos sitios de glucosilación de N en RBD mutados de N a Q, y dos sitios de glucosilación de O mutados de S/T a A (tal como los ID de SEC NO: 4, 22, 24 o 26);

una S-(deg-S2), que es una proteína S con los 9 sitios de glucosilación en S2 mutados de N a Q (tal como los ID de SEC NO: 6, 28, 30 o 32);

una S-(deg-S2-1194), que es una proteína S con 8 sitios de glucosilación en S2 mutados de N a Q, excepto el sitio de glucosilación de 1194 (tal como los ID de SEC NO: 8 o 34);

una S-(deg-RBD-801), que es una proteína S con los dos sitios de glucosilación de N en RBD mutados de N a Q, y dos sitios de glucosilación de O mutados de S/T a A, y el sitio de glucosilación 801 mutado de N a Q (tal como los ID de SEC NO: 10 o 36));

una S-(deg-RBD-1194), que es una proteína S con los dos sitios de glucosilación de N en RBD mutados de N a Q, y dos sitios de glucosilación de O mutados de S/T a A, y el sitio de glucosilación 1194 mutado de N a Q (tal como los ID de SEC NO: 12 o 38); y

una S-(deg-RBD-122-165-234), que es una proteína S con los dos sitios de glucosilación de N en RBD mutados de N a Q, y dos sitios de glucosilación de O mutados de S/T a A, y los sitios de glucosilación 122, 165 y 234 mutados de N a Q (tal como los ID de SEC NO: 14 o 40).

[0098] En otra modalidad, el ARNm o ADN para S-(deg-RBD) tiene la secuencia de ID de SEC NO: 3, 21, 23 o 25, el ARNm o ADN para S-(deg-S2) tiene la secuencia de ID de SEC NO: 5, 27, 29 o 31, el ARNm o ADN para S-(deg-S2-1194) tiene la secuencia de ID de SEC NO: 7 o 33, el ARNm o ADN para S-(deg-RBD-801) tiene la secuencia de ID de SEC NO: 9 o 35, el ARNm o ADN para S-(deg-RBD-1194) tiene la secuencia de ID de SEC NO: 11 o 37, el ARNm o ADN para S-(deg-RBD-122-165-234) tiene la secuencia de ID de SEC NO: 13 o 39.

[0099] La presente divulgación también proporciona un ADN lineal que comprende un promotor, una región 5' no traducida, una región 3' no traducida, un plásmido de expresión con o sin S-2P y una secuencia de señal de cola poli(A), en donde el *sequon* putativo N-X-S/T se cambia a Q-X-S/T y el sitio glicosilado de O se cambió de S/T a A en el plásmido de expresión. En una modalidad, el plásmido de expresión S-2P comprende el gen S del SARS-CoV-2 que codifica el estado de prefusión del S que tiene sustituciones de prolina de K968 y V969.

[0100] En ciertas modalidades, la formulación que se dirige a células de la presente divulgación puede contener péptidos inmunogénicos ejemplares con escudos de glucanos removidos, que además pueden incluir, pero sin estar limitados a, un péptido inmunogénico, que comprende al menos una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en: TESIVRFPNITNL (ID de SEC NO: 41), NITNLCPFGEVFNATR (ID de SEC NO: 42), LYNSASFSTFK (ID de SEC NO: 43), LDSKVGGNYN (ID de SEC NO: 44), KSNLKPFERDIST (ID de SEC NO: 45), KPFERDISTEIYQAG (ID de SEC NO: 46), GPKKSTNLVKNKC (ID de SEC NO: 47), NCDVVIGIV[N]NTVY (ID de SEC NO: 48), PELDSFKEELDKYFK[N]HTS (ID de SEC NO: 49), VNIQKEIDRLNEVA (ID de SEC NO: 50), NL[N]ESLIDLQ (ID de SEC NO: 51) y LGKYEQYIKWP (ID de SEC NO: 52) o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con cualquiera de los ID de SEC NO: 41 a 52.

[0101] En algunas modalidades, la carga útil de la formulación que se dirige a células comprende un ARN que codifica una proteína modificada que comprende (1) una o más sustituciones de aminoácidos de asparagina (N) por glutamina (Q) en *sequones* de glucosilación enlazados a N (N-X-S/T), en donde X es cualquier residuo de aminoácido excepto prolina, y S/T denota un residuo de serina o treonina; y/o (2) una o más sustituciones de aminoácidos de S/T por alanina (A) en los sitios de glucosilación de O. En ciertas modalidades, la carga útil comprende un ARN que codifica un péptido inmunogénico, que comprende al menos una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en: TESIVRFPNITNL (ID de SEC NO: 41), NITNLCPFGEVFNATR (ID de SEC NO: 42), LYNSASFSTFK (ID de SEC NO: 43), LDSKVGGNYN (ID de SEC NO: 44), KSNLKPFERDIST (ID de SEC NO: 45), KPFERDISTEIYQAG (ID de SEC NO: 46), GPKKSTNLVKNKC (ID de SEC NO: 47), NCDVVIGIV[N]NTVY (ID de SEC NO: 48), PELDSFKEELDKYFK[N]HTS (ID de SEC NO: 49), VNIQKEIDRLNEVA (ID de SEC NO: 50), NL[N]ESLIDLQ (ID de SEC NO: 51) and LGKYEQYIKWP (ID de SEC NO: 52) o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con cualquiera de los ID de SEC NO: 41 a 52.

[0102] En algunas modalidades, la carga útil de la formulación que se dirige a células es un ácido nucleico que

comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 01, ID de SEC NO: 3, ID de SEC NO: 5, ID de SEC NO: 7, ID de SEC NO: 9, ID de SEC NO: 11, ID de SEC NO: 13, ID de SEC NO: 15, ID de SEC NO: 17, ID de SEC NO: 19, ID de SEC NO: 21, ID de SEC NO: 23, ID de SEC NO: 25, ID de SEC NO: 27, ID de SEC NO: 29, ID de SEC NO: 31, ID de SEC NO: 33, ID de SEC NO: 35, ID de SEC NO: 37, ID de SEC NO: 39, o al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con respecto a los mismos; o la carga útil está configurada para codificar un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 02, ID de SEC NO: 4, ID de SEC NO: 6, ID de SEC NO: 8, ID de SEC NO: 10, ID de SEC NO: 12, ID de SEC NO: 14, ID de SEC NO: 16, ID de SEC NO: 18, ID de SEC NO: 20, ID de SEC NO: 22, ID de SEC NO: 24, ID de SEC NO: 26, ID de SEC NO: 28, ID de SEC NO: 30, ID de SEC NO: 32, ID de SEC NO: 34, ID de SEC NO: 36, ID de SEC NO: 38, ID de SEC NO: 40, o al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con los mismos.

[0103] En el segundo aspecto, los péptidos inmunogénicos ejemplares con escudos de glucanos removidos incluyen, pero sin estar limitados a, un péptido inmunogénico que comprende al menos una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en: SSANNCTFEYVSQ (ID de SEC NO: 58), TESIVRFPNITNL (ID de SEC NO: 59), KPFERDISTEIQAG (ID de SEC NO: 60), GPKKSTNLVKNKC (ID de SEC NO: 61), TEVPVAIHADQ (ID de SEC NO: 62), RVYSTGSNVFQTR (ID de SEC NO: 63), RRARSVASQS (ID de SEC NO: 64), DPSKPSKRSF (ID de SEC NO: 65), FIKQYGDCLGDI (ID de SEC NO: 66), ENQKLIANQFNS (ID de SEC NO: 67), GKIQDSLSTA (ID de SEC NO: 68), NCDVVIGIVNNTVY (ID de SEC NO: 69), PELDSFKEELDKYFKNHTS (ID de SEC NO: 70), TSPDVLGDIGINA (ID de SEC NO: 71), VNIQKEIDRLNEVA (ID de SEC NO: 72), NLNESLIDLQ (ID de SEC NO: 73), y LGKYEQYIKWP (ID de SEC NO: 74).

[0104] En algunas modalidades, la carga útil de la formulación que se dirige a células comprende un ARN que codifica una proteína modificada que comprende (1) una o más sustituciones de aminoácidos de asparagina (N) por glutamina (Q) en *sequones* de glucosilación enlazados a N (N-X-S/T), en donde X es cualquier residuo de aminoácido excepto prolina, y S/T denota un residuo de serina o treonina; y/o (2) una o más sustituciones de aminoácidos de S/T por alanina (A) en los sitios de glucosilación de O. En ciertas modalidades, la carga útil comprende un ARN que codifica un péptido inmunogénico, que comprende al menos una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en: SSANNCTFEYVSQ (ID de SEC NO: 58), TESIVRFPNITNL (ID de SEC NO: 59), KPFERDISTEIQAG (ID de SEC NO: 60), GPKKSTNLVKNKC (ID de SEC NO: 61), TEVPVAIHADQ (ID de SEC NO: 62), RVYSTGSNVFQTR (ID de SEC NO: 63), RRARSVASQS (ID de SEC NO: 64), DPSKPSKRSF (ID de SEC NO: 65), FIKQYGDCLGDI (ID de SEC NO: 66), ENQKLIANQFNS (ID de SEC NO: 67), GKIQDSLSTA (ID de SEC NO: 68), NCDVVIGIVNNTVY (ID de SEC NO: 69), PELDSFKEELDKYFKNHTS (ID de SEC NO: 70), TSPDVLGDIGINA (ID de SEC NO: 71), VNIQKEIDRLNEVA (ID de SEC NO: 72), NLNESLIDLQ (ID de SEC NO: 73), y LGKYEQYIKWP (ID de SEC NO: 74).

[0105] En algunas modalidades, la carga útil de la formulación que se dirige a células está configurada para codificar un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en los ID de SEC NO: 53, 54, 55, 56 o 57, o al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con respecto a la misma.

[0106] Como se describe en este documento, la vacuna universal con bajo contenido de azúcar (LSUV, Low Sugar

Universal Vaccine) ejemplar también se describe en WO2022/221835 (donde el ARNm comprende una secuencia seleccionada de ID de SEC NO 1-52), WO2022/221837A2 (donde el ARNm comprende una secuencia seleccionada de ID de SEC NO 1-21) y US20200046826A1 (donde el ARNm comprende una secuencia seleccionada de ID de SEC NO 1-20), que se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

5 **[0107] Kit para Preparar una Nanopartícula Lipídica.**

10 **[0108]** Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un kit/mezcla de reactivos para preparar una formulación de LNP de direccionamiento de la presente divulgación. El kit comprende un primer reactivo y un segundo reactivo, en donde el primer reactivo comprende el compuesto de la presente divulgación, y el segundo reactivo comprende un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una mezcla de los mismos. El lípido ionizable y el lípido auxiliar pueden ser los descritos en este documento. En algunas modalidades, el segundo reactivo comprende el lípido ionizable y, en algunas modalidades, el kit comprende además un tercer reactivo que comprende el lípido auxiliar. En algunas modalidades, el kit comprende además un cuarto reactivo que comprende una carga útil, en donde la carga útil de direccionamiento a células puede ser como las descritas en este documento.

15 **[0109]** *Empaquetado.* Todos los componentes del kit de la presente divulgación pueden empaquetarse en un recipiente físico, respectivamente. En algunas modalidades, el primer reactivo y el segundo reactivo están contenidos en el mismo recipiente; en otras palabras, en un paquete listo para usar. En algunas otras modalidades, el primer reactivo y el segundo reactivo están contenidos en recipientes separados, de modo que un usuario puede decidir si mezclar el primer reactivo y el segundo reactivo y cuándo hacerlo.

20 **[0110] COMPOSICIONES/FORMULACIONES**

25 **[0111]** Un aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición de vacuna farmacéuticamente aceptable que comprende la LNP de direccionamiento de la presente divulgación. La LNP de la composición puede encapsular una carga útil y está configurada para administrar la carga útil a una región objetivo de un organismo. La carga útil puede ser como se describe en este documento, y comprender un ácido nucleico, un compuesto, un péptido, una proteína, una cabeza de glucano o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, la carga útil puede ser una proteína inmunogénica o un ácido nucleico configurado para codificar la proteína inmunogénica in vivo. En algunas modalidades, la formulación comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, la composición es una composición farmacéutica o una formulación farmacéutica.

30 **[0112]** En algunas modalidades, la composición comprende 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95% (p/p) de la LNP de la presente divulgación, que encapsula o no encapsula una carga útil, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como, incluidos o excluidos, 0.01% al 95% (p/p), 0.01% al 90% (p/p), 0.01% al 80% (p/p), 0.01% al 70% (p/p), 0.01% al 60% (p/p), 0.01% al 50% (p/p), 0.01% al 40% (p/p), 0.01% al 30% (p/p), 0.01% al 20% (p/p), 0.01% al 10% (p/p), 0.01% al 5% (p/p), 0.01% al 1% (p/p), 0.01% al 0.1% (p/p), 0.1% al 95% (p/p), 0.1% al 90% (p/p), 0.1% al 80% (p/p), 0.1% al 70% (p/p), 0.1% al 60% (p/p), 0.1% al 50% (p/p), 0.1% al 40% (p/p), 0.1% al 30% (p/p), 0.1% al 20% (p/p), 0.1% al 10% (p/p), 0.1% al 5% (p/p), 0.1% al 1% (p/p), 1% al 95% (p/p), 1% al 90% (p/p), 1% al 80% (p/p), 1% al 70% (p/p), 1% al 60% (p/p), 1% al 50% (p/p), 1% al 40% (p/p), 1% al 30% (p/p), 1% al 20%

(p/p), 1% al 10% (p/p), 1% al 5% (p/p), 5% al 95% (p/p), 5% al 90% (p/p), 5% al 80% (p/p), 5% al 70% (p/p), 5% al 60% (p/p), 5% al 50% (p/p), 5% al 40% (p/p), 5% al 30% (p/p), 5% al 20% (p/p) o 5% al 10% (p/p). El resto de los porcentajes de la composición pueden ser un excipiente como se describe en este documento.

[0113] En algunas modalidades, la composición es una vacuna de ARNm, en donde la LNP encapsula un ARNm configurado para codificar una proteína inmunogénica *in vivo*. La proteína inmunogénica puede ser una proteína de espícula del virus u otra molécula antigénica de un patógeno. En ciertas modalidades, la composición de la presente invención puede ser una vacuna de ARNm contra COVID-19.

[0114] Una vacuna de ARNm contra COVID-19 ejemplar, como se describe en este documento, puede diseñarse con base en una tecnología de ARNm para remover los escudos de glucanos de una proteína de espícula de coronavirus (por ejemplo, SARS-CoV-2) con el fin de exponer mejor las regiones conservadas de la proteína de espícula. La vacuna de ARNm de la proteína de espícula del coronavirus tiene una delección de los sitios de glucosilación en el dominio de unión al receptor (RBD) o el dominio de la subunidad 2 (S2) para exponer epitopos altamente conservados y provocar anticuerpos y una respuesta de células T CD8 con una protección más amplia contra las variantes alfa, beta, gamma, delta, ómicron y diferentes variantes, en comparación con el ARNm no modificado. La vacuna puede ser una vacuna universal con bajo contenido de azúcar (LSUV) como se describe en WO2022/221835 (donde el ARNm comprende una secuencia seleccionada de ID de SEC NO 1-52), WO2022/221837A2 (donde el ARNm comprende una secuencia seleccionada de ID de SEC NO 1-21) y US20200046826A1 (donde el ARNm comprende una secuencia seleccionada de ID de SEC NO 1-20), que se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

[0115] En algunas modalidades, la composición/formulación de la presente invención está configurada para tratar o prevenir una enfermedad (por ejemplo, cáncer). En estas modalidades, la carga útil transportada por la LNP puede ser un reactivo terapéutico, un reactivo profiláctico o un ácido nucleico configurado para codificar el reactivo terapéutico o el reactivo profiláctico *in vivo*. Por ejemplo, la composición puede ser una vacuna personalizada contra el cáncer (por ejemplo, melanoma), una vacuna del homólogo del oncogén viral del sarcoma en ratas de Kirsten (KRAS, Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) (impulsada por KRAS) o una vacuna de punto de control (*checkpoint*) (por ejemplo, relacionada con la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1, Programmed cell Death protein 1), ligando 1 de muerte celular programada (PDL-1, Programmed cell Death Ligand 1)).

[0116] En algunas modalidades, la composición/formulación de la presente invención puede administrarse junto con otra composición (por ejemplo, una vacuna o un medicamento). Ejemplos de otra composición pueden ser, pero sin estar limitados a, la vacuna contra la influenza (gripe), la vacuna contra el adenovirus, la vacuna contra el ántrax, la vacuna contra el cólera, la vacuna contra la difteria, la vacuna contra la hepatitis A o B, la vacuna contra el VPH, la vacuna contra el sarampión, la vacuna contra las paperas, la vacuna contra la viruela, la vacuna contra el rotavirus, la vacuna contra la tuberculosis, la vacuna neumocócica y la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b.

[0117] **Composiciones combinadas**

[0118] En algunas modalidades, la composición puede ser una composición de combinación (por ejemplo, una vacuna combinada) que comprende una primera LNP que encapsula una primera carga útil y una segunda LNP que encapsula

una segunda carga útil. La primera LNP y la segunda LNP pueden ser como las LNP descritas en este documento, pero son diferentes entre sí en términos de la estructura o las propiedades de los copolímeros de las mismas. Por ejemplo, en donde la primera LNP y la segunda LNP son diferentes en tamaño, copolímeros que forman la membrana de las mismas, la carga útil encapsulada dentro de la LNP o una combinación de los mismos.

5 [0119] Por ejemplo, la primera LNP comprende una cabeza de glucano configurada para unirse a DC-SIGN, mientras que la segunda LNP comprende una cabeza de glucano configurada para unirse al grupo de diferenciación 1d (CD1d, Cluster of Differentiation 1d). En otro ejemplo, la primera LNP comprende un glucano configurado para dirigirse hacia una célula presentadora de antígenos, mientras que la segunda LNP comprende un glucano configurado para dirigirse hacia una célula cancerosa.

10 [0120] En algunas modalidades, la primera carga útil y la segunda carga útil son diferentes entre sí. Por ejemplo, la primera carga útil puede ser una proteína o un péptido, mientras que la segunda carga útil puede ser un ácido nucleico. En ciertas modalidades, la primera carga útil y la segunda carga útil pueden ser ambas moléculas de ARNm, pero codifican proteínas diferentes. Por ejemplo, la primera carga útil puede ser un ARNm configurado para codificar una proteína de espícula del delta-SARS-CoV2, mientras que la segunda carga útil puede ser un ARNm configurado para codificar una proteína de espícula del omicron-SARS-CoV2.

15 [0121] **Componentes adicionales de la composición**

[0122] En algunas modalidades, la composición de la presente divulgación puede comprender además un adyuvante y/o una sustancia no activa, tal como un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades, el adyuvante puede ser, pero sin limitarse a, C34, Gluco-C34, 7DW8-5, C17, C23, C30, α -galactosilceramida (α -GalCer), sal de aluminio (por ejemplo, hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, alumbre (sulfato de potasio y aluminio), sales mixtas de aluminio), escualeno, MF59, QS-21, adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, AS03 (GlaxoSmithKline), MF59 (Seqirus), CpG 1018 (Dynavax) o una combinación de los mismos.

20 [0123] En ciertas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable podría comprender un disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, un dispersante, un coadyuvante de suspensión, un agente tensoactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservador, un polímero, un péptido, una proteína, una célula, una hialuronidasa o mezclas de los mismos. En la técnica se conocen diferentes excipientes para formular composiciones farmacéuticas y técnicas para preparar la composición (véase Remington: La Ciencia y la Práctica de la Farmacia (The Science and Practice of Pharmacy), 22.^a edición, editado por Allen, Loyd V., Jr, Pharmaceutical Press). El uso de un medio excipiente convencional puede contemplarse dentro del alcance de la presente divulgación, excepto en la medida en que cualquier

25 medio excipiente convencional pueda ser incompatible con una sustancia o sus derivados, tal como al producir cualquier efecto biológico indeseable o de otra manera interactuar de manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéutica. La formulación de excipientes estándar farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo utilizando métodos habituales en el ámbito farmacéutico (véase Ciencias Farmacéuticas de Remington (Remington's Pharmaceutical Sciences), 19.^a edición, Mack Publishing Company, Pennsylvania del Este, EE. UU.).

30 [0124] En algunas modalidades, la composición comprende además un conjugado de fosfato. Sin querer apegarnos a

35

teorías, el conjugado de fosfato puede aumentar los tiempos de circulación *in vivo* y/o aumentar la administración dirigida de la LNP de la presente divulgación. Los conjugados de fosfato para uso con la presente divulgación pueden fabricarse utilizando los métodos descritos en la publicación PCT No. WO2013/033438, presentada el 30 de agosto de 2012, o en la publicación de los Estados Unidos No. US2013/0196948, presentada el 23 de junio de 2011, cuyo contenido se incorpora en este documento por referencia en su totalidad. A modo de ejemplo no limitativo, los conjugados de fosfato pueden incluir un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la publicación PCT No. WO2013/033438, presentada el 30 de agosto de 2012, que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

[0125] En algunas modalidades, la composición comprende además un conjugado para mejorar la administración de la LNP de la presente divulgación. Sin querer apegarnos a teorías, el conjugado seleccionado que se va a utilizar puede inhibir la eliminación fagocítica de la LNP en un sujeto. En algunos ejemplos, el conjugado puede ser una proteína de membrana humana CD47 o un péptido “propio” (*self*) derivado de la misma (por ejemplo, las partículas “propias” descritas por Rodríguez et al. (Science 2013, 339, 971-975), que se incorporan en este documento por referencia en su totalidad).

[0126] En algunas modalidades donde la carga útil es un agente inmunogénico o un ácido nucleico configurado para codificar el agente inmunogénico, la composición comprende además un agente inmunoestimulador para potenciar la respuesta inmunitaria inducida por el agente inmunogénico. Como ejemplo no limitativo, la composición puede comprender un agente inmunoestimulador de células T auxiliares de tipo 1 (Th1, T Helper 1) que puede potenciar una respuesta del sistema inmunitario basada en Th1 (véase la publicación PCT No. WO2010/123569 y la publicación de los Estados Unidos No. 2011/0223201, cada una de las cuales se incorpora en este documento por referencia en su totalidad).

[0127] En algunas modalidades, la composición no incluye componentes virales (por ejemplo, cápsides virales, enzimas virales u otras proteínas virales, por ejemplo, las necesarias para la replicación basada en virus), ni está empaquetada dentro de, encapsulada dentro de, ligada a o de otro modo asociada con un virus o una partícula viral.

[0128] **MÉTODOS DE USO**

[0129] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a métodos de uso de la LNP o la formulación de direccionamiento de la presente divulgación. Particularmente, los métodos se llevan a cabo para obtener un efecto deseado, tal como la administración dirigida de una carga útil, prevención o tratamiento de una enfermedad, o el refuerzo de una respuesta inmunitaria adaptativa en un sujeto. En algunas modalidades, el sujeto puede ser, pero sin estar limitado a, un animal o un ser humano, para quien la carga útil está diseñada para exhibir su eficacia, para quien es necesario el tratamiento o la prevención de una enfermedad, o para quien es necesario el refuerzo de la respuesta inmunitaria adaptativa.

[0130] **Métodos de administración dirigida de carga útil en un sujeto**

[0131] En algunas modalidades, se proporciona un método de administración dirigida de una carga útil en un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de la LNP al sujeto o la formulación de direccionamiento de la presente divulgación. La LNP y la carga útil son las descritas en este documento, y la carga útil está encapsulada por la LNP. Sin querer apegarnos a teorías, la administración dirigida se lleva a cabo mediante el compuesto de la presente divulgación. Particularmente, el grupo R₁ del compuesto de la presente divulgación proporciona la afinidad/especificidad de unión deseada que se dirige a una región deseada del sujeto a través del grupo glicosilo del mismo.

[0132] **Métodos para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto**

[0133] En algunas modalidades, se proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de la LNP al sujeto o la formulación de la presente divulgación. La LNP de este método encapsula una carga útil, y la carga útil es un agente terapéutico o deriva un agente terapéutico configurado para prevenir y/o tratar la enfermedad.

[0134] Sin querer apegarnos a teorías, la LNP o la formulación de la presente divulgación proporciona una administración dirigida a través del compuesto de la presente divulgación. Por lo tanto, al utilizar la LNP de la presente divulgación para administrar la carga útil, la eficacia de la carga útil se puede llevar a cabo de manera más efectiva. Por ejemplo, en las modalidades en las que el grupo R₁ del compuesto comprende una estructura que se une específicamente al DC-SIGN en las células dendríticas, se puede administrar efectivamente una carga útil antigénica o inmunogénica a las células dendríticas para provocar respuestas inmunitarias para prevenir la enfermedad en cuestión. Esta estrategia es beneficiosa para administrar un antígeno o un ácido nucleico que codifica un antígeno de una vacuna. Algunos otros ejemplos incluyen tener un grupo R₁ diseñado para dirigirse a células cancerosas, de modo que se pueda administrar eficazmente un reactivo antitumoral al microambiente del cáncer. Esta estrategia puede aumentar la eficacia del reactivo antitumoral y reducir los efectos secundarios del tratamiento.

[0135] En algunas modalidades, la enfermedad se caracteriza por una actividad proteica o polipeptídica disfuncional o aberrante. Por ejemplo, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedades raras, enfermedades infecciosas, cáncer y enfermedades proliferativas, enfermedades genéticas (por ejemplo, fibrosis quística), enfermedades autoinmunes, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardio y renovasculares, y enfermedades metabólicas.

[0136] En algunas modalidades, la enfermedad puede ser cáncer o enfermedades infecciosas. En ciertas modalidades, la enfermedad puede ser una infección asociada a virus, incluyendo, pero sin estar limitado a, el virus parainfluenza humano 3, el virus respiratorio sincitial (VRS), el citomegalovirus (CMV), el metapneumovirus humano (hMPV) o las infecciones asociadas al SARS-CoV-2 (COVID-19).

[0137] **Métodos para reforzar una respuesta inmunitaria adaptativa**

[0138] En algunas modalidades, se proporciona un método para reforzar una respuesta inmunitaria adaptativa, que comprende administrar una cantidad efectiva de la LNP de la presente divulgación a un sujeto. La LNP de este método encapsula una carga útil dentro de un espacio interior definido por una membrana de la LNP, y la carga útil es un agente terapéutico o deriva un agente terapéutico configurado para provocar una respuesta inmunitaria adaptativa en el sujeto.

[0139] Sin querer apegarnos a teorías, la LNP de la presente divulgación proporciona una administración dirigida a una célula inmunitaria a través del compuesto de la presente divulgación. En algunas modalidades, el grupo R₁ del compuesto comprende una estructura que se une a una célula presentadora de antígenos con la especificidad o afinidad deseadas. Por ejemplo, el grupo R₁ podría comprender una estructura que se une específicamente al DC-SIGN en las células dendríticas, de modo que la LNP sea capaz de administrar la carga útil inmunogénica específicamente a las células dendríticas para facilitar el inicio de una respuesta inmunitaria adaptativa.

[0140] En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria adaptativa reforzada es contra una enfermedad, incluyendo, pero sin estar limitada a, el cáncer o una enfermedad infecciosa. La enfermedad infecciosa, por ejemplo, puede ser una infección asociada a un virus, incluyendo, pero sin estar limitada a, el virus parainfluenza humano 3, el virus respiratorio sincitial (VRS), el citomegalovirus (CMV), el metapneumovirus humano (hMPV) o las infecciones asociadas al SARS-CoV-2 (COVID-19).

[0141] **Administración**

[0142] En cuanto a los métodos de la presente divulgación, en algunas modalidades, se administra al sujeto una dosis única de la LNP o de la formulación de direccionamiento de la presente divulgación, que encapsula o no encapsula una carga útil. Sin embargo, en algunas modalidades, se administra al sujeto la LNP en una dosis inicial seguida de al menos una dosis de estimulación, por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte o más dosis de seguimiento, con un intervalo entre cada dosis de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas, o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como, incluidos o excluidos, 1 a 7 días, 1 a 5 días, 1 a 3 días, 1 a 10 semanas, 1 a 8 semanas, 1 a 6 semanas, 1 a 4 semanas, 1 a 2 semanas, 1 a 12 meses, 1 a 8 meses, 1 a 6 meses, 1 a 4 meses, 1 a 2 meses o 6 a 12 meses. En ciertas modalidades, la LNP de la presente divulgación que encapsula una carga útil se administra dos veces en dosis iguales o diferentes, y las dos administraciones están separadas por 1 día, 3 días, 5 días, 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 1 año, 1 a 5 días, 1 a 2 semanas, 1 a 3 meses, 1 a 6 meses, 1 mes a 1 año, 3 meses a 1 año o 6 meses a 1 año.

[0143] *Vía de administración.* La LNP o la formulación descritas en este documento pueden administrarse por cualquier vía. Las vías adecuadas incluyen, pero sin estar limitadas a, vías oral, nasal, mucosa, submucosa, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, intradérmica, transdérmica y bucal. Algunas aplicaciones tópicas prácticas incluyen, pero sin estar limitadas a, gotas, aerosoles, geles o pomadas para el epitelio mucoso de los ojos, la nariz, la boca, el ano o la vagina. Otras vías de administración posibles son la aplicación de aerosoles o polvos mediante inhalación a través de las vías respiratorias.

[0144] *Cantidad de administración efectiva.* La cantidad efectiva descrita en este documento se refiere a la cantidad suficiente para proporcionar un efecto deseado. En las modalidades donde el propósito de administrar la LNP de la presente divulgación es tratar una enfermedad, la cantidad efectiva se refiere a una cantidad terapéuticamente efectiva, mientras que en algunas otras modalidades donde el propósito es prevenir una enfermedad, la cantidad efectiva se refiere a una cantidad profilácticamente efectiva.

[0145] Sin embargo, en algunas otras modalidades donde el propósito de administrar la LNP con carga útil es el refuerzo de una respuesta inmunitaria adaptativa, la cantidad efectiva puede determinarse como una cantidad suficiente para inducir una respuesta inmunitaria específica del antígeno en un sujeto al que se le administra la LNP y la carga útil. La respuesta inmunitaria específica del antígeno puede caracterizarse midiendo el título de anticuerpos contra el polipéptido antigénico (es decir, la carga útil o el producto de la carga útil) producido en un sujeto al que se le administran la LNP y la

carga útil. En algunas modalidades, la medición puede realizarse utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

[0146] En algunas modalidades, se utiliza un título de anticuerpos para evaluar si un sujeto ha tenido una infección o para determinar si se requieren inmunizaciones. En algunas modalidades, se utiliza un título de anticuerpos para determinar la fuerza de una respuesta autoinmune, para determinar si se necesita una inmunización de estímulo o si se ha aplicado un estímulo a una inmunización, para determinar si una vacuna anterior fue eficaz y/o para identificar cualquier infección reciente o anterior.

[0147] La cantidad efectiva de los métodos de la presente divulgación puede determinarse con base en varios factores, incluyendo, pero sin estar limitados a, las condiciones de los sujetos (edad, sexo, especie, peso corporal, estado de salud, etc.), la evolución de la enfermedad que se va a tratar, la vía de administración, la dosis y el intervalo de administración, y la naturaleza de la carga útil. En cuanto a la naturaleza de la carga útil, por ejemplo, en las modalidades donde se utiliza la LNP de la presente divulgación para transportar un ARNm como en una vacuna de ARNm, la cantidad efectiva puede determinarse con base en la cantidad efectiva de ARNm necesaria para provocar una respuesta inmunitaria suficiente en el sujeto. En consecuencia, en algunas modalidades en las que la carga útil es ARNm, la cantidad efectiva de los métodos de la presente divulgación es de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 microgramos (µg o ug), o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como incluir o excluir, 5 microgramos a 1000 microgramos, 5 microgramos a 900 microgramos, 5 microgramos a 800 microgramos, 5 microgramos a 700 microgramos, 5 microgramos a 600 microgramos, 5 microgramos a 500 microgramos, 5 microgramos a 400 microgramos, 5 microgramos a 300 microgramos, 5 microgramos a 200 microgramos, 5 microgramos a 175 microgramos, 5 microgramos a 150 microgramos, 5 microgramos a 125 microgramos, 5 microgramos a 100 microgramos, 5 microgramos a 90 microgramos, 5 microgramos a 80 microgramos, 5 microgramos a 70 microgramos, 5 microgramos a 60 microgramos, 5 microgramos a 50 microgramos, 5 microgramos a 40 microgramos, 5 microgramos a 30 microgramos, 5 microgramos a 20 microgramos, 5 microgramos a 10 microgramos, 10 microgramos a 1000 microgramos, 10 microgramos a 900 microgramos, 10 microgramos a 800 microgramos, 10 microgramos a 700 microgramos, 10 microgramos a 600 microgramos, 10 microgramos a 500 microgramos, 10 microgramos a 400 microgramos, 10 a 300 microgramos, 10 a 200 microgramos, 10 a 175 microgramos, 10 a 150 microgramos, 10 a 125 microgramos, 10 a 100 microgramos, 10 microgramos a 90 microgramos, 10 microgramos a 80 microgramos, 10 microgramos a 70 microgramos, 10 microgramos a 60 microgramos, 10 microgramos a 50 microgramos, 10 microgramos a 40 microgramos, 10 microgramos a 30 microgramos, 10 microgramos a 20 microgramos, 50 microgramos a 1000 microgramos, 50 microgramos a 900 microgramos, 50 microgramos a 800 microgramos, 50 microgramos a 700 microgramos, 50 microgramos a 600 microgramos, 50 microgramos a 500 microgramos, 50 microgramos a 400 microgramos, 50 microgramos a 300 microgramos, 50 microgramos a 200 microgramos, 50 microgramos a 175 microgramos, 50 microgramos a 150 microgramos, 50 microgramos a 125 microgramos, 50 microgramos a 100 microgramos, 50 microgramos a 90 microgramos, 50 microgramos a 80 microgramos, 50 microgramos a 70 microgramos o 50 microgramos a 60 microgramos. 100

microgramos a 1000 microgramos, 100 microgramos a 900 microgramos, 100 microgramos a 800 microgramos, 100 microgramos a 700 microgramos, 100 microgramos a 600 microgramos, 100 microgramos a 500 microgramos, 100 microgramos a 400 microgramos, 100 microgramos a 300 microgramos, 100 microgramos a 200 microgramos, 100 microgramos a 175 microgramos, 100 microgramos a 150 microgramos, 300 microgramos a 1000 microgramos, 300 microgramos a 900 microgramos, 300 microgramos a 800 microgramos, 300 microgramos a 700 microgramos, 300 microgramos a 600 microgramos, 300 microgramos a 500 microgramos, 300 microgramos a 400 microgramos, 500 microgramos a 1000 microgramos, 500 microgramos a 900 microgramos, 500 microgramos a 800 microgramos, 500 microgramos a 700 microgramos, 500 microgramos a 600 microgramos, 600 microgramos a 800 microgramos, o 700 a 900 microgramos.

- 10 **[0148]** No obstante, dada la administración dirigida que proporciona la LNP de la presente divulgación, cabe esperar que la cantidad efectiva necesaria en los métodos de la presente divulgación sea inferior a la cantidad efectiva necesaria en otros métodos de administración no dirigida. Por ejemplo, la cantidad efectiva requerida en los métodos de la presente divulgación podría ser inferior a la cantidad efectiva requerida en otros métodos de administración no dirigida en al menos un 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 99%, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como, incluidos o excluidos, 1 al 99%, 1 a 95%, 1 al 90%, 1 al 80%, 1 al 70%, 1 al 60%, 1 al 50%, 1 al 40%, 1 al 30%, 1 al 20%, 1 al 10%, 1 al 5%, 5 al 99%, 5 al 95%, 5 al 90%, 5 al 80%, 5 al 70%, 5 al 60%, 5 al 50%, 5 al 40%, 5 al 30%, 5 al 20%, 5 al 10%, 10 al 90%, 10 al 80%, 10 al 70%, 10 al 60%, 10 al 50%, 10 al 40%, 10 al 30%, 10 al 20%, 30 al 99%, 30 al 95%, 30 al 90%, 30 al 80%, 30 al 70%, 30 al 60%, 30 al 50%, 30 al 40%, 50 al 99%, 50 al 95%, 50 al 90%, 50 al 80%, 50 al 70%, 50 al 60%, 70 al 99%, 70 al 95%, 70 al 90%, 70 al 80%, 80 al 99%, 80 al 95%, 80 al 90%, 90 al 99% o 95 al 99%.

- 20 **[0149]** Además, en algunas modalidades donde se utiliza la LNP de la presente divulgación para administrar un agente antigénico o un ácido nucleico que codifica el agente antigénico para inducir anticuerpos contra el agente antigénico, el título del anticuerpo inducido por la presente divulgación, en comparación con el título del anticuerpo inducido por métodos de administración no dirigida, aumenta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 logaritmos, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como, incluidos o excluidos, 1 a 10 logaritmos, 1 a 8 logaritmos, 1 a 6 logaritmos, 1 a 4 logaritmos, 2 a 9 logaritmos, 2 a 7 logaritmos, 2 a 5 logaritmos, 3 a 10 logaritmos, 3 a 8 logaritmos, 3 a 5 logaritmos o 4 a 6 logaritmos.

- 25 **[0150]** En algunas otras modalidades, donde se utiliza la LNP de la presente divulgación para administrar un agente antigénico o un ácido nucleico que codifica el agente antigénico para inducir una respuesta inmunitaria contra el agente antigénico, el título de anticuerpos contra el agente antigénico inducido por la presente divulgación, en comparación con el de los métodos de administración no dirigida, es 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces mayor, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como, incluidos o excluidos, 0.1 a 10, 0.1 a 9, 0.1 a 8, 0.1 a 7, 0.1 a 6, 0.1 a 5, 0.1 a 4, 0.1 a 3, 0.1 a 2, 0.1 a 1, 0.1 a 0.5, 0.5 a 10, 0.5 a 9, 0.5 a 8, 0.5 a 7, 0.5 a 6, 0.5 a 5, 0.5 a 4, 0.5 a 3, 0.5 a 2, 0.5 a 1, 1 a 10, 1 a 9, 1 a 8, 1 a 7, 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, 3 a 10, 3 a 9, 3 a 8, 3 a 7, 3 a 6, 3 a 5, 3 a 4, 5 a 10, 5 a 9, 5 a 8, 5 a 7, 5 a 6, 7 a 10, 7 a 9, 7 a 8, u 8 a 10.

- 35 **[0151]** Sin embargo, en algunas modalidades donde se utiliza la LNP de la presente divulgación para administrar un

agente antigénico o un ácido nucleico que codifica el agente antigénico para inducir una respuesta inmunitaria contra el agente antigénico, la respuesta inmunitaria se induce 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 días antes de que la respuesta inmunitaria inducida por métodos de administración no dirigida, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como, incluidos o excluidos, 1 a 20, 1 a 18, 1 a 14, 1 a 10, 1 a 6, 2 a 20, 2 a 18, 2 a 14, 2 a 10, 2 a 6, 5 a 20, 5 a 18, 5 a 14 o 5 a 10 días antes.

[0152] En algunas modalidades, la LNP, Como se describe en este documento en los métodos de la presente divulgación, se administra en un nivel de dosis suficiente para administrar una carga útil de aproximadamente 0.0001 mg/kg a 100 mg/kg, de aproximadamente 0.001 mg/kg a 0.05 mg/kg, de aproximadamente 0.005 mg/kg a 0.05 mg/kg, de aproximadamente 0.001 mg/kg a 0.005 mg/kg, de aproximadamente 0.05 mg/kg a 0.5 mg/kg, de aproximadamente 0.01 mg/kg a 50 mg/kg, de aproximadamente 0.1 mg/kg a 40 mg/kg, de aproximadamente 0.5 mg/kg a 30 mg/kg, de aproximadamente 0.01 mg/kg a 10 mg/kg, de aproximadamente 0.1 mg/kg a 10 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg a 25 mg/kg, por peso corporal del sujeto por día, uno o más veces al día, para obtener el efecto *in vivo* deseado.

[0153] DEFINICIÓN

[0154] A menos que se defina específicamente lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entendería comúnmente una persona experimentada en la materia a la que pertenece esta divulgación. A menos que se indique lo contrario, las técnicas empleadas o contempladas en este documento son metodologías estándar bien conocidas por los experimentados en la materia. La práctica de la presente divulgación empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de microbiología, cultivo de tejidos, biología molecular, química, bioquímica y tecnología de ADN recombinante, que se encuentran dentro de los conocimientos técnicos del campo. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no limitativos. Lo siguiente se presenta a modo de ilustración y no pretende limitar el alcance de la divulgación.

[0155] Debe entenderse que los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tal como el peso molecular, las condiciones de reacción y los resultados, etc., utilizados para describir y reclamar ciertas modalidades de la presente divulgación en algunas instancias son modificados por el término "aproximadamente". Un experimentado en la materia comprendería el significado del término "aproximadamente" en el contexto del valor que califica. Los valores numéricos presentados en algunas modalidades de la presente divulgación pueden contener ciertos errores resultantes de la desviación estándar en sus respectivas mediciones de prueba. Por ejemplo, el término "aproximadamente", Como se utiliza en este documento, se refiere a un valor medible, tal como una cantidad, una duración temporal y similares, y pretende abarcar variaciones de $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ o $\pm 0.1\%$ con respecto al valor especificado, ya que estas variaciones son apropiadas.

[0156] Como se utiliza en este documento, "sustancialmente" significa suficiente para funcionar con el fin previsto. Por lo tanto, el término "sustancialmente" permite variaciones menores e insignificantes con respecto a un estado, dimensión, medición, resultado o similar absoluto o perfecto, Como lo esperaría una persona experimentada en la materia, pero que no afectan de manera apreciable al rendimiento general. Cuando se utiliza con respecto a valores numéricos o parámetros o características expresados como valores numéricos, "sustancialmente" significa dentro del diez por ciento.

[0157] Como se utiliza en este documento, “tratar”, “tratamiento” y “tratando” hacen referencia a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, por ejemplo, resultados clínicos. A los efectos de esta divulgación, los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir la inhibición o supresión del inicio o la progresión de una infección o una enfermedad; la mejora o la reducción del desarrollo de los síntomas de una infección o enfermedad; o una combinación de los mismos.

[0158] Como se utilizan en este documento, “prevenir” y “prevención” se utilizan de manera intercambiable con “profilaxis” y pueden significar la prevención completa de la infección o la prevención del desarrollo de los síntomas de esa infección, un retraso en la aparición de una enfermedad o sus síntomas, o una disminución de la gravedad de una infección desarrollada posteriormente o de sus síntomas.

[0159] Como se utiliza en este documento, “glucano” o “grupo glicosilo” se refiere a un polisacárido, oligosacárido o monosacárido. Los glucanos pueden ser monómeros o polímeros de residuos de azúcar y pueden ser lineales o ramificados. Un glucano puede incluir residuos de azúcar natural (por ejemplo, glucosa, N-acetilglucosamina, ácido N-acetilneuramínico, galactosa, manosa, fucosa, hexosa, arabinosa, ribosa, xilosa, etc.) y/o azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluororribosa, 2'-desoxirribosa, fosfomanosa, 6'-sulfo N-acetilglucosamina, etc.).

[0160] Como se utiliza en este documento, “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, saturada o insaturada, que contiene un número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₁₋₆ indica que el grupo puede tener de 1 a 6 (incluidos los extremos) átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos incluyen metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo y n-hexilo. Un grupo “heteroalquilo” es un grupo alquilo en el que al menos un carbono de la cadena ha sido reemplazado por un heteroátomo. En algunas modalidades, el grupo heteroalquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono. El término “alcoxi” se refiere a la porción —OR, donde R es alquilo. El término “ariloxi” se refiere a la porción —OR, donde R es arilo.

[0161] Como se utiliza en este documento, “alqueno” se refiere a una cadena de hidrocarburos que incluye al menos un doble enlace, que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, y que contiene un número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₂₋₆ indica que el grupo puede tener 2 a 6 (incluidos los extremos) átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos incluyen etenilo y prop-1-en-2-ilo.

[0162] Como se utiliza en este documento, “alquino” se refiere a una cadena de hidrocarburos que incluye al menos un triple enlace, que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, y que contiene un número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₂₋₆ indica que el grupo puede tener 2 a 6 (incluidos los extremos) átomos de carbono. Ejemplos no limitativos incluyen etinilo y 3,3-dimetilbut-1-in-1-ilo.

[0163] Como se utiliza en este documento, “cicloalquilo” se refiere a un radical hidrocarburo no aromático cíclico, bicíclico, fusionado o espiránico que tiene 3 a 10 carbonos, tal como 3 a 8 carbonos, tal como 3 a 7 carbonos, en donde el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Entre los ejemplos de cicloalquilos se incluyen los anillos de cinco, seis y siete miembros. Un cicloalquilo puede incluir uno o más elementos de insaturación; un cicloalquilo que incluye un elemento de insaturación también se denomina en este documento “cicloalqueno”. Algunos ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

[0164] Como se utiliza en este documento, "heterocicloalquilo" se refiere a un radical no aromático de sistema de anillo monocíclico de 5 a 8 miembros, bicíclico de 8 a 12 miembros o tricíclico de 11 a 14 miembros fusionados o espiránicos que tiene 1 a 3 heteroátomos si es monocíclico, 1 a 6 heteroátomos si es bicíclico o 1 a 9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1 a 3, 1 a 6 o 1 a 9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden ser sustituidos por un sustituyente. Los heterocicloalquilos también pueden incluir miembros de anillo oxidados, tal como —N(O)—, —S(O)— y —S(O)₂—. Ejemplos de heterocicloalquilos incluyen anillos heterocíclicos de cinco, seis y siete miembros. Algunos ejemplos son piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofurano y similares.

[0165] Como se utiliza en este documento, "arilo" o "grupo arilo" se refiere a una porción formada por la remoción de uno o más átomos de hidrógeno (H) o deuterio (D) de un compuesto aromático. El grupo arilo puede ser un solo anillo (monocíclico) o tener múltiples anillos (bicíclicos o más) fusionados entre sí o enlazados covalentemente. Un "arilo carbocíclico" solo tiene átomos de carbono en el(los) anillo(s) aromático(s). Por "heteroarilo" se entiende un sistema de anillos aromáticos que contiene 5 a 14 átomos de anillo aromático, que puede ser un solo anillo, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados, en donde al menos un átomo de anillo aromático es un heteroátomo seleccionado de, pero sin estar limitado a, el grupo que consiste en O, S y N. Los heteroarilos también pueden incluir miembros de anillo oxidados, tal como —N(O)—, —S(O)— y —S(O)₂—. Ejemplos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares. Ejemplos también incluyen carbazolilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 1H-benzimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, isobenzofurano y similares.

[0166] Como se utiliza en este documento, "amina" se refiere a un compuesto que contiene un átomo de nitrógeno básico con un par solitario. El término "amino" se refiere al grupo funcional o porción —NH₂, —NHR o —NR₂, donde R es igual o diferente en cada caso y puede ser un grupo alquilo o un grupo arilo.

[0167] Como se utiliza en este documento, "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro o yodo. En particular, se refiere en general a flúor o a cloro cuando está fijado a un grupo alquilo y, además, incluye bromo o yodo cuando se encuentra en un grupo arilo o heteroarilo.

[0168] Como se utiliza en este documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define en este documento, que está sustituido por uno o más grupos halógenos. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un cloro o un fluoro dentro del grupo alquilo. El cloro y el fluoro a menudo están presentes como sustituyentes en grupos alquilo o cicloalquilo; fluoro, cloro y bromo a menudo están presentes en grupos arilo o heteroarilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos halógenos iguales o una combinación de diferentes grupos halógenos en el alquilo. En general, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3 o 2 grupos halógenos. Ejemplos no limitativos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo,

pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos halógenos, por ejemplo, trifluorometilo.

[0169] Como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, el término “heteroátomo” se refiere a un átomo de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

[0170] **EJEMPLO**

[0171] **Ejemplo 1: Síntesis de compuestos ejemplares de la presente divulgación**

[0172] **Materiales químicos y métodos**

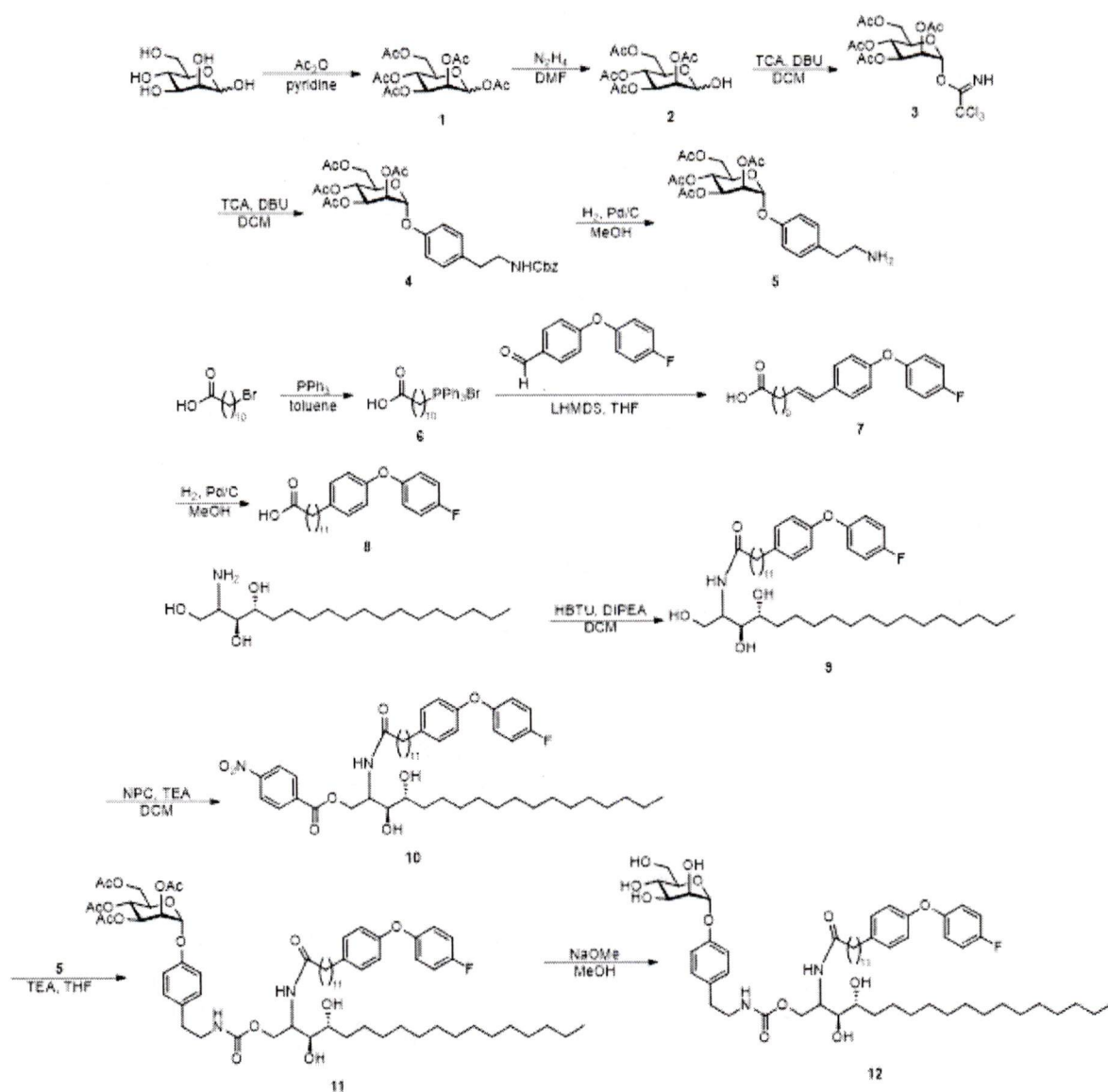
[0173] Para la síntesis química, todos los materiales de inicio y reactivos obtenidos comercialmente se compraron a Sigma-Aldrich y se utilizaron como se recibieron, salvo que se indique lo contrario. Todas las reacciones se llevaron a cabo en material de vidrio secado al horno, en atmósfera de nitrógeno y utilizando disolventes secos. Se registraron espectros de ¹H y ¹³C RMN en un espectrómetro Bruker AV-600 y se referenciaron al disolvente utilizado (CDCl₃ a δ 7.24 y 77.23, CD₃OD a δ 3.31 y 49.2, y D₂O a δ 4.80, y DMSO-d₆ a δ 2.5 y 39.51 para ¹H y ¹³C, respectivamente). Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm utilizando la siguiente convención: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete), integración y constantes de acoplamiento (J), con J reportado en Hz. Espectros de masas de alta resolución se registraron en condiciones de espectroscopia de masas con ionización por electrospray y analizador de tiempo de vuelo (ESI-TOF, Electrospray Ionization Time of Flight). Se utilizó gel de sílice (E, Merck) para la cromatografía flash. El sistema de purificación mediada por inteína con etiqueta de afinidad de unión a quitina (IMPACTTM, Intein Mediated Purification with Affinity Chitinbinding Tag) se adquirió de New England Biolabs. La resina de purificación con etiqueta His (His-tag) se adquirió de Roche. La columna HiTrap IMAC (5 ml) se adquirió de GE Healthcare Life Sciences. Se utilizó cromatografía de permeación en gel (GPC, Gel Permeation Chromatography) equipada con cromatografía líquida Ultimate 3000 asociada a un detector de índice de refracción 101 y columnas Shodex para analizar los productos poliméricos utilizando tetrahidrofurano (THF) como eluyente a 30°C con un caudal de 1 ml min⁻¹. La calibración se realizó con base en el estándar Shodex de poliestireno lineal estrecho (SM-105). El peso molecular (Mw, Molecular Weight) y la dispersión de los productos poliméricos se calcularon utilizando el software DIONEX Chromeleon. Las imágenes de microscopía electrónica de transmisión (TEM, Transmission Electron Microscopy) se obtuvieron mediante un FEI Tecnai G2 F20 S-Twin.

[0174] Los materiales químicos y los métodos descritos en este documento se aplican a todos los ejemplos descritos en la presente divulgación.

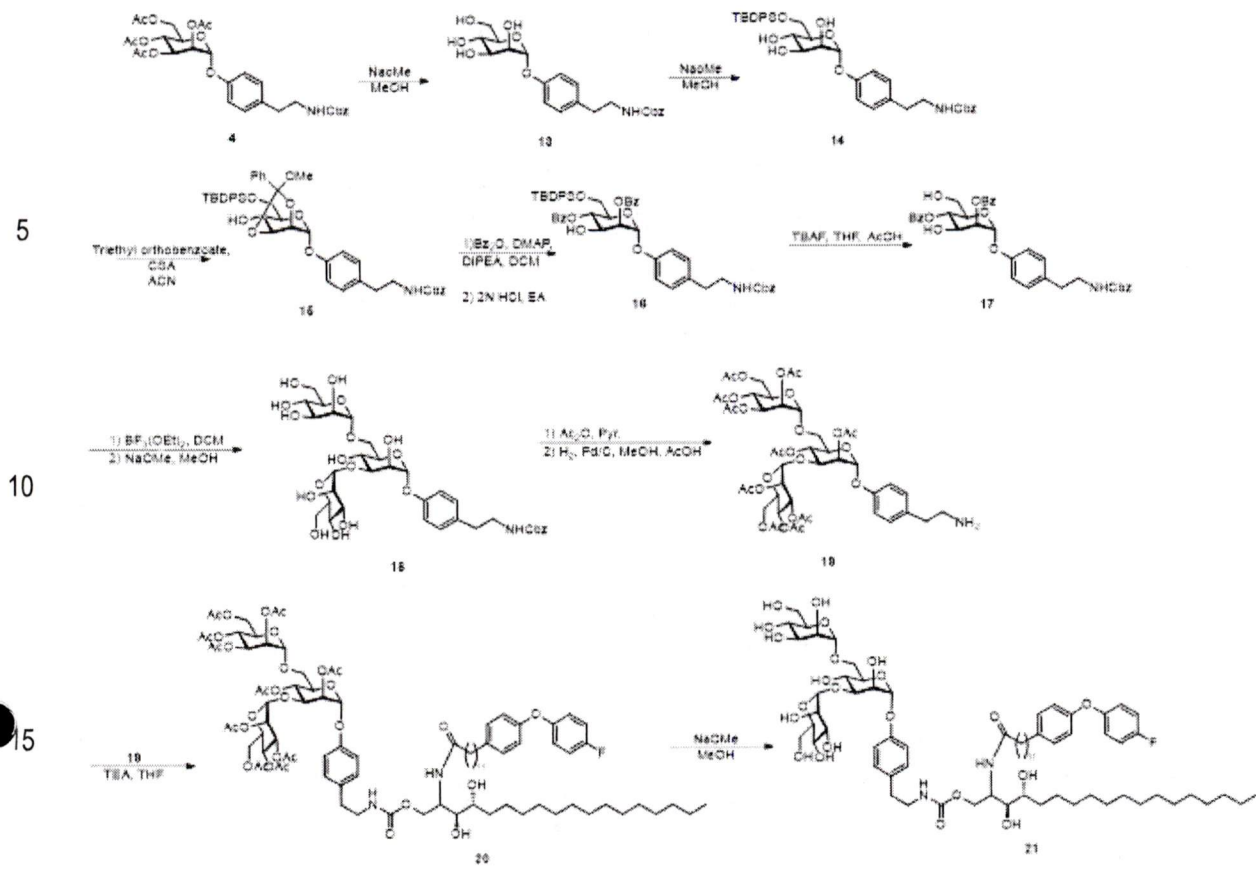
[0175] **Síntesis y Resultados**

[0176] Los compuestos ejemplares descritos aquí se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 1, Esquema 2 y Esquema 3 de síntesis de más adelante. Los procedimientos de síntesis detallados se describen más adelante.

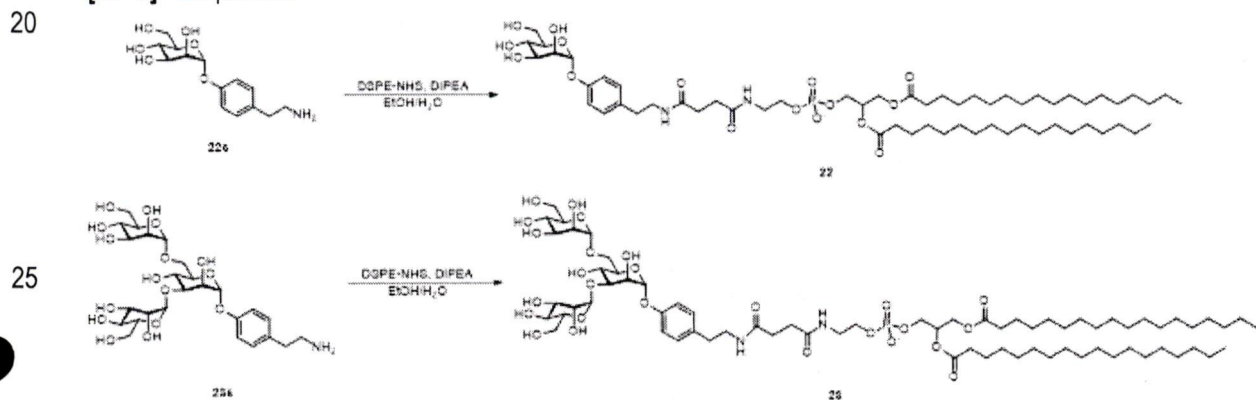
[0177] Esquema 1



[0178] Esquema 2



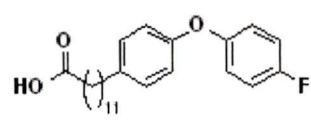
[0179] Esquema 3



[0180] Compuestos 1 a 5

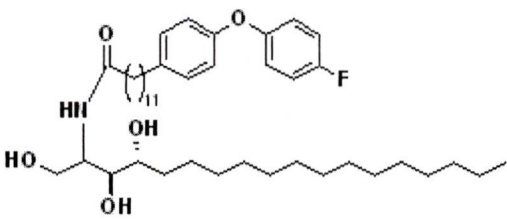
[0181] Los compuestos 1-5 se sintetizaron y caracterizaron de acuerdo con un protocolo publicado (ACS Nano 2021, 15, 309-321).

[0182] Compuesto 8



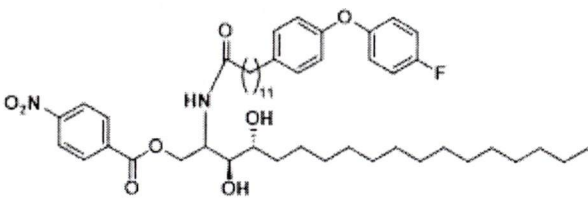
[0183] Se preparó bromuro de (11-carboxinonil)trifenilfosfonio **6** (2.5 g, 10 mmol) mediante reflujo de trifenilfosfina (10 mmol) y ácido 11-bromoundecanoico (10 mmol). Luego se disolvió en 50 ml de tetrahidrofurano (THF) y enfrió a 0°C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio ((LHMDS, lithium bis(trimethylsilyl)amide); 1 M en THF, 20 mmol) a la solución para producir un iluro naranja. Después de esto, se añadió gota a gota 4-(4-fluorofenoxi)benzaldehído (12 mmol) en 20 ml de THF a la solución y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con metanol y se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo (EA, Ethyl Acetate) y salmuera y, luego se secó sobre MgSO₄. Tras la remoción del disolvente, la mezcla se cromatografió en gel de sílice (EA-Hex =1:2) para obtener el ácido graso insaturado **7**. El ácido graso saturado se preparó mediante hidrogenación catalítica en 50 ml de metanol que contenía un 10% en mol de paladio al 10% sobre carbón (Pd/C). La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto hidrogenado se filtró a través de Celite y la solución resultante se concentró y se cromatografió en gel de sílice (EA-Hex = 1:2) para obtener el producto como un sólido amarillo (66%).

[0184] **Compuesto 9**



[0185] **Compuesto 9**. Al compuesto **8** (1 mmol) en THF (10 ml) se añadió EDC (1.5 mmol), HOBT (1.5 mmol), DMAP (0.1 mmol), trimetilamina (2 mmol) y fiteosfingosina (1.2 mmol) y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. Luego se removió el disolvente por evaporación, seguido de una extracción con EA/H₂O. La capa orgánica recogida se lavó con NaHCO₃(ac) saturado, agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/Hex 1:1) para obtener el compuesto **9** (74%).

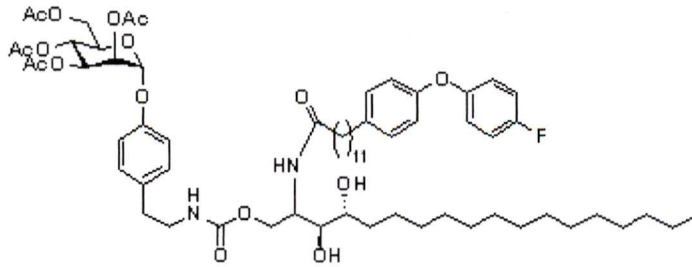
[0186] **Compuesto 10**



[0187] Se añadió 4-nitrofenilcloroformiato (2 mmol) y trimetilamina (2 mmol) al compuesto **9** (1 mmol) en THF (10 ml), y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. Luego se removió el disolvente por evaporación y el compuesto bruto se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

[0188] **Compuesto 11**

5

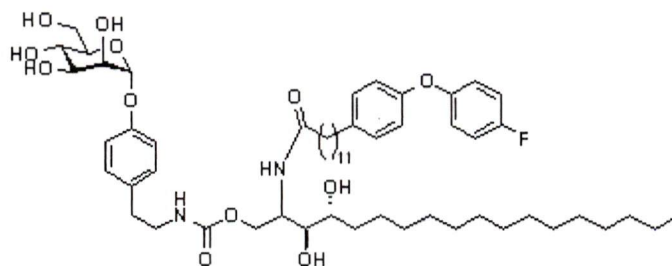


10

[0189] Se añadió el compuesto 10 (1 mmol) y trimetilamina (2 mmol) al compuesto 5 (1 mmol) en THF (10 ml), y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se removió el disolvente por evaporación, seguido de una extracción con EA/H₂O. La capa orgánica recogida se lavó con NaHCO₃(ac) saturado, agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/Hex 1:1+10% MeOH) para obtener el compuesto 11 (59%).

[0190] **Compuesto 12**

15

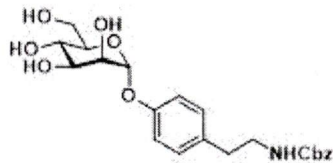


20

[0191] Se añadió NaOMe (0.2 eq) al compuesto 11 en MeOH y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con resina de intercambio iónico (IR-120) y luego se filtró y se concentró hasta secarse al vacío para obtener el compuesto 12 (cant.).

[0192] **Compuesto 13**

25

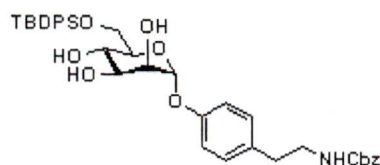


30

[0193] Se añadió NaOMe (0.2 eq) al compuesto 4 en MeOH y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con IR-120 y luego se filtró y se concentró hasta secarse al vacío para obtener el compuesto 13 (cant.).

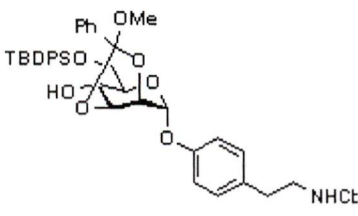
[0194] **Compuesto 14**

35



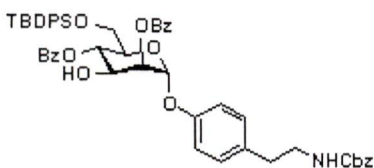
[0195] Se añadió NaOMe (0.2 eq) al compuesto 13 (1 mmol) en MeOH y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con IR-120 y luego se filtró y se concentró hasta secarse al vacío. Después se disolvió en diclorometano (DCM) anhidro (10 ml) y se trató con imidazol (1.5 mmol) a 0°C, seguido de la adición de cloruro de tertbutil difenil sililo (TBDPSCI) (1.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se detuvo con la adición de MeOH. Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se removió el disolvente a presión reducida para obtener un residuo seco que se purificó mediante cromatografía en columna con MeOH/DCM (1/10) para obtener el compuesto 14 (82%).

[0196] Compuesto 15



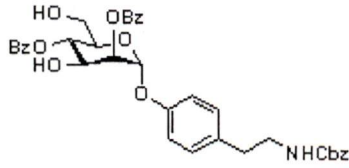
[0197] A una solución del compuesto 14 (1 mmol) y una cantidad catalítica de ácido canforsulfónico (CSA) (0.1 mmol) en CH₃CN (20 ml) se añadió ortobenzoato de trimetilo (3 mmol) a temperatura ambiente bajo presión atmosférica de nitrógeno. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió trietilamina (Et₃N) para detener la reacción y la mezcla resultante se secó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con EA/Hex (1/2) para obtener el compuesto 15 (79%).

[0198] Compuesto 16



[0199] Se disolvió el compuesto 15 (1 mmol) en DCM (10 ml) y se mezcló secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (2 mmol), anhídrido benzoico (2 mmol) y DMAP (0.1 mmol). Después de agitar durante 2 horas, se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un residuo seco y luego se vertió en EA (20 ml) y HCl 2 N (10 ml) con agitación vigorosa durante 30 minutos. Luego se removió el disolvente por evaporación, seguido de una extracción con EA/H₂O. La capa orgánica recogida se lavó con NaHCO₃(ac) helado saturado, agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El residuo seco se purificó mediante cromatografía en columna con EA/Hex (1/2) para obtener el compuesto 16 (71%).

[0200] Compuesto 17

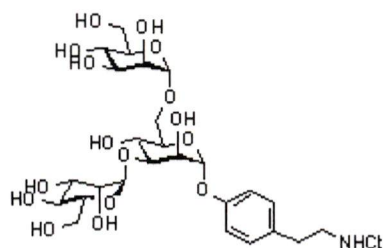


[0201] Se añadió al compuesto 16 (1 mmol) ácido acético (AcOH) (4 mmol) y 1 M de fluoruro de tetraburilamonio (TBAF)

(2.4 mmol en THF) a 0°C. La mezcla resultante se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente, se agitó durante otras 2 h y, luego, se diluyó con EA. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃(ac) saturado, agua y salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo seco se purificó mediante cromatografía en columna con EA/Hex (1/2) para obtener el compuesto 17 (88%).

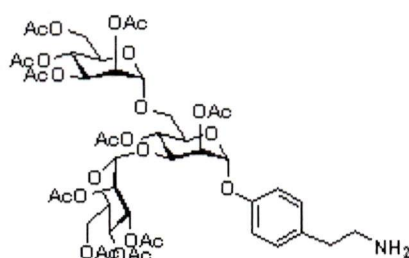
[0202]

[0203] **Compuesto 18**



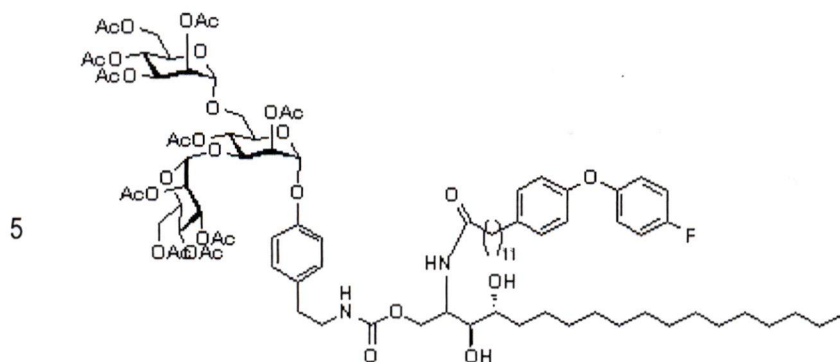
[0204] Se enfrió a -40°C una solución agitada del compuesto 17 (1 mmol) y tamiz molecular 4A (0.1 g) en DCM anhidro (10 ml) y, luego, se añadió gota a gota trifluoro de boro dietil éterato (BF₃(OEt)₂)(0.1 mmol) a la solución. Se añadió gota a gota una solución del compuesto 3 en DCM anhidro a la mezcla anterior y se agitó durante 1 h a -40°C. Después de esto, la reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. La solución se enfrió añadiendo trietilamina, luego se realizó una filtración y se añadió NaHCO₃(ac) saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para obtener un producto trisacárido. Luego el producto se disolvió en MeOH, se añadió NaOMe (0.2 eq) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con IR-120 y luego se filtró y se concentró hasta secarse al vacío. La mezcla desacetilada se purificó mediante Bio-Gel P-2 Gel (Biorad) con H₂O como eluyente para obtener un trisacárido puro. El compuesto se liofilizó hasta secarse para obtener el compuesto 18 (39%).

[0205] **Compuesto 19**



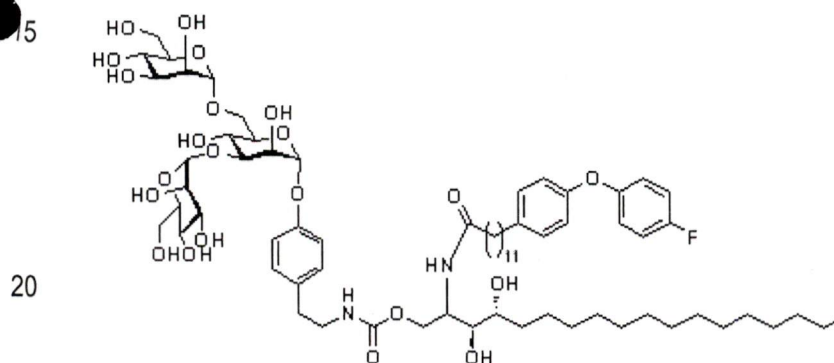
[0206] Se añadió NaOMe (0.2 eq) al compuesto 13 (1 mmol) en MeOH y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con IR-120 y luego se filtró y se concentró hasta secarse al vacío.

[0207] **Compuesto 20**



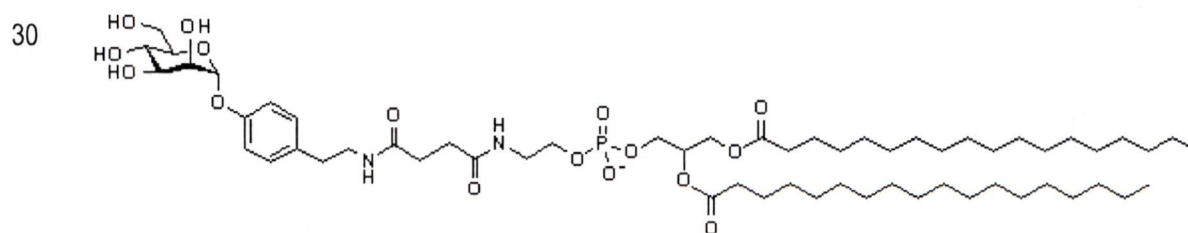
10 [0208] Se añadió el compuesto 10 (1 mmol) y trimetilamina (2 mmol) al compuesto 19 (1 mmol) en THF (10 ml), y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se removió el disolvente por evaporación, seguido de una extracción con EA/H₂O. La capa orgánica recogida se lavó con NaHCO₃(ac) saturado, agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/Hex 1:1+10% MeOH) para obtener 20.

[0209] **Compuesto 21**



25 [0210] Se añadió NaOMe (0.2 eq) al compuesto 20 en MeOH y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con IR-120 y luego se filtró y se concentró hasta secarse al vacío para obtener el compuesto 21 (cant.). El compuesto 21 resultante se examinó utilizando espectro LCMS, que muestra picos a 1236.13, 1245.16, 1247.64, 1268.77, 1279.86, 1305.99, 1308.13, 1311.57, 1313.93, 1343.46, 1354.29, 1355.60, 1358.33, 1379.12, 1403.82, 1408.57, 1425.66, 1448.31, 1453.30, 1458.39, 1467.71, 1471.33, y 1491.66 (**Figura 12**).

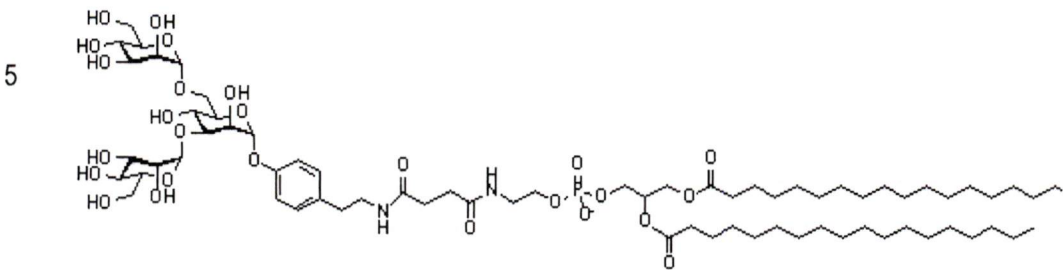
[0211] **Compuesto 22**



35 [0212] Se añadió arilmanósida 22s (0.1 mmol) en EtOH/H₂O (0.5/0.5 ml) a DSPE-NHS (0.1 mmol) y trimetilamina (2

mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se removió por evaporación y el producto bruto se purificó con Bio-Gel P-2 Gel con H₂O como eluyente para obtener el compuesto 22 (79%).

[0213] **Compuesto 23**



10 [0214] Se añadió ariltramanósido 23s (0.1 mmol) en EtOH/H₂O (0.5/0.5 ml) a DSPE-NHS (0.1 mmol) y trimetilamina (2 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se removió por evaporación y el producto bruto se purificó con gel Bio-Gel P-2 con H₂O como eluyente para obtener el compuesto 23 (76%).

[0215] **Ejemplo 2: Preparación y caracterización de la LNP de la presente divulgación**

[0216] **Preparación de LNP**

15 [0217] Se preparó una solución de mezcla lipídica en EtOH (10 mg/ml) con una relación molar del 50% de SM-102, 10% de DSPC, 38.5% de colesterol y 1.5% de DMG-PEG2000. Se preparó una formulación de LNP mezclando el compuesto de la presente divulgación con la solución de mezcla lipídica (con una relación molar de 45% de SM-102, 9% de DSPC, 34.5% de colesterol, 1.5% de DMG-PEG2000 y 10% de compuesto de la presente divulgación). La formulación de LNP se añadió a un tubo de 1.5 ml. Luego se añadió al tubo una carga útil de ARNm, diluida con tampón citrato antes de su

20 uso (10 mM, pH 4), a una concentración final de 0.18 ug/uL. Luego la solución acuosa de ARNm e del tubo se añadió rápidamente a una solución de etanol y se mezcló bien con un vórtex durante 1 minuto. Luego la solución resultante se dializó con micro float-A-Lyzer (8-10 K_D) contra una solución salina tamponada con fosfato (PBS, Phosphate Buffered Saline) a 4°C durante toda la noche para obtener la LNP de este ejemplo. La LNP resultante puede almacenarse a 4°C durante unos días antes de su uso.

25 [0218] **Caracterización de la LNP**

[0219] *Medición del tamaño.* La LNP preparada anteriormente se examinó utilizando dispersión dinámica de luz (DNP) para medir su tamaño. En primer lugar, se transfirieron 5 µl de la solución de LNP a un tubo limpio de 1.5 ml y se diluyeron con 95 µl de PBS. Luego se transfirió la mezcla a una cubeta y se midió el tamaño de las partículas de la LNP utilizando una máquina Nano ZS. La siguiente tabla muestra los tamaños y el índice de polidispersidad (PDI) de las muestras de

30 LNP preparadas.

[0220] Tabla: medición del tamaño y el PDI

Muestra	Tamaño (nm)_Media ± DE	PDI_Media ± DE
Compuesto 24-LNP	138.5 ± 0.7074	0.1498 ± 0.002694
Compuesto 25-LNP	161 ± 0.3246	0.1221 ± 0.02095
Compuesto 12-LNP	177.5 ± 1.79	0.1381 ± 0.02234
Compuesto 22-LNP	191.7 ± 1.617	0.1625 ± 0.0294

Compuesto 23-LNP	170.7 ± 1.353	0.1109 ± 0.01918
------------------	---------------	------------------

[0221] *Potencial zeta y eficiencia de encapsulación.* A continuación, se evaluó la eficiencia de encapsulación de la LNP de la presente divulgación utilizando un ensayo Quant-it Ribogreen. Se preparó un reactivo Quant-it Ribogreen diluido 2000 veces con 1 X TE (Tris-EDTA) (solución de trabajo). Luego se preparó una serie de diluciones estándar de ARN de 0 a 50 ng/mL (100 µL) para obtener una curva estándar. Se transfirieron 5 µl de la solución de LNP preparada anteriormente a un tubo limpio y se diluyó hasta un volumen final de 100 µl. Luego se añadió la solución de trabajo del reactivo Quant-it Ribogreen (100 µl) a la muestra de LNP. Luego se detectó la señal de fluorescencia de la muestra utilizando un lector de microplacas (ex/em 485/535). De acuerdo con la curva estándar, la señal de fluorescencia se utilizó para calcular la concentración de ARNm no encapsulado en la solución (ng/mL). Para la medición del potencial zeta, se introdujeron 0.75 mL de DP-intermedio en células capilares y se midió a 25°C utilizando el equipo Malvern Zetasizer Pro.

[0222] Tabla: Potencial zeta y eficiencia de encapsulación

Muestra	Potencial zeta (mV)	Eficiencia de encapsulación (%)	de
Compuesto 24-LNP	0.113	92.15	
Compuesto 25-LNP	-4.382	86.69	
Compuesto 12-LNP	0.932	81.47	
Compuesto 22-LNP	-0.5107	82.86	
Compuesto 23-LNP	0.3875	90.00	

[0223] **Ejemplo 3: Absorción *in vitro* y transfección de ARNm-LNP en células Dendríticas.**

[0224] **Experimento 3-1**

[0225] *Preparación de células esplénicas y cultivo de BMDC.* En este ejemplo se probó la absorción de varias LNP ejemplares (como se muestra en la tabla de más adelante) de acuerdo con las modalidades de la presente divulgación en células dendríticas derivadas de la médula ósea (BMDC, Bone Marrow-Derived Dendritic Cell) y células esplénicas. Para preparar las células esplénicas, se homogeneizó el bazo de ratón con el extremo esmerilado de un portaobjetos de vidrio y se trató con tampón de lisis de glóbulos rojos (Sigma) para eliminar los glóbulos rojos (RBC, Red Blood Cell), seguido de un paso por el filtro celular (BD Biosciences). La médula ósea se aisló de los fémures y tibias de ratones y se trató con tampón de lisis de RBC (Sigma-Aldrich) para eliminar los RBC. Luego las células se cultivaron en RPMI-1640 que contenía un 10% de suero fetal bovino (FBS, Fetal Bovine Serum) inactivado por calor (Thermo Fisher Scientific), 1% de penicilina/estreptomicina (Thermo Fisher Scientific), 50 µM de 2-mercaptoetanol (Thermo Fisher Scientific) y 20 ng/ml de factor de estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) recombinante de ratón (eBioscience) en una densidad de 2 × 10⁵ células/ml. Las células se suplementaron con un volumen igual de medio de cultivo completo (RPMI-1640, 100 U/ml de Pen/Strep, 55 µM de 2-mercaptoetanol y 10% de FBS) el día 3 y se renovaron con la mitad del volumen del medio el día 6. El día 8, se recogieron las células en suspensión.

[0226] Tabla de las LNP ejemplares probados en este experimento.

5

10

Ejemplo	L1: Lípido ionizable	L2: Fosfatidilcolina	L3: Colesterol	L4: PEG-lípido	L5: el compuesto de la presente divulgación
1	45% en mol	9 mol	34.5% molar	1.5% en mol	Compuesto 24 10% en mol
2	45% en mol	9% en mol	34.5% molar	1.5% en mol	Compuesto 25 10% en mol
3 Control Negativo (C.N.) (sin LNP)	ninguno	ninguno	ninguno	Ninguno	ninguno
4 Control Positivo (C.P.)	50 mol%	10% en mol	38.5% molar	1.5% en mol	ninguno

15

[0227] *Tratamiento de LNP en células esplénicas y BMDC.* Las células esplénicas o BMDC se incubaron con diferentes formulaciones de LNP etiquetadas con FITC en RPMI-1640 a 37°C durante 1 hora. Las células se bloquearon con un inhibidor de unión al receptor Fc (clon: 93, eBioscience) durante 20 minutos. Los esplenocitos se tiñeron con anticuerpos contra CD3 (clon: 17A2, conjugado con BV421, Biolegend) y CD19 (clon: 1D3, conjugado con PECy7, BD Biosciences). Las BMDC se tiñeron con anticuerpos contra CD11c (clon N418 conjugado con APC, Biolegend). Las células etiquetadas se analizaron utilizando FACSC y un citómetro de flujo (BD Biosciences).

20

[0228] *Citometría de flujo.* Tras la incubación con diferentes ARNm-LNP, las células de BMDC se lavaron con tampón FACS helado (1% de FBS en 1 × DPBS con 0.1% de azida sódica) y se incubaron con anticuerpo purificado anti-CD16/32 de ratón (BioLegend) en tampón FACS en hielo durante 20 minutos, seguido de un lavado con tampón FACS. Las BMDC se tiñeron con anticuerpo de alofococianina (APC) anti-CD11c de ratón (BioLengend) a 4°C durante 30 minutos y se lavaron con tampón FACS. Por último, las BMDC se tiñeron con yoduro de propidio (Sigma-Aldrich). La citometría de flujo se realizó en un citómetro de flujo FACS Canto™ (BD Bioscience).

25

[0229] *Resultados.* Los resultados de FACS se muestran en la **Figura 1** y en la **Figura 2** y en la tabla de más adelante. La **Figura 1** muestra que las BMDC mostraron una absorción específica de las LNP fabricadas utilizando compuestos de la presente divulgación en comparación con las no BMDC. Una LNP tradicional (es decir, sin utilizar el compuesto de la presente divulgación) mostró una absorción ligeramente superior por parte de las BMDC que las no BMDC, pero la especificidad fue insignificante en comparación con la de las LNP de la presente divulgación (56.1/8.62 o 55.2/6.64 frente a 0.48/0.12). Similarmente, en la **Figura 2**, las células dendríticas (DC) mostraron una absorción específica de las LNP de la presente divulgación al menos 3 veces mayor que la células B (30.6/10.7 y 38.3/11.9) y al menos 6 veces mayor que las células T (30.6/0.5 y 38.3/0.68). Las DC mostraron una mayor absorción de las LNP tradicionales, pero la inclinación fue menos significativa que la de las LNP de la presente divulgación.

30

[0230] Tabla de los resultados de absorción (unidad arbitraria de las señales de FITC)

35

Experimento 3-1	L5: el compuesto de la	Señal de FITC (U.A.)
--------------------	---------------------------	----------------------

	presente divulgación	BMDC	No BMDC	DC	Células B	Células T
Ejemplo 1	Compuesto 24	56.1	8.62	30.6	10.7	0.50
Ejemplo 2	Compuesto 25	55.2	6.64	38.3	11.9	0.68
Ejemplo 3	Control negativo	0.17	0.18	0.26	0.016	0.022
Ejemplo 4	Control positivo	0.48	0.12	16.9	1.46	0.26

[0231] Experimento 3-2

[0232] En este experimento se analizaron LNP ejemplares (como se muestra en la tabla de más adelante) fabricadas utilizando diferentes formulaciones de acuerdo con las modalidades de la presente divulgación. Se evaluaron tanto la absorción como la transfección para determinar si la carga útil administrada por las LNP de la presente divulgación puede expresarse adecuadamente en las células objeto de direccionamiento. Se aislaron células dendríticas derivadas de la médula ósea (BMDC) de tibia y fémures de ratones 57BL/6. Las células de la médula ósea se estimularon durante 8 días con 20 ng/mL de GM-CSF en medio RPMI (RPMI-1640, 100 U/ml de Pen/Strep, 55 uM de 2-mercaptoetanol y 10% de FBS). Tras 8 días de cultivo, se sembraron 1X10⁶ BMDC (centrifugar a 400 g, 5 minutos y reemplazar el medio por 1 ml de Opti-MEM) en placas de 6 pocillos, y se diluyeron diferentes muestras de LNP que encapsulaban ARNm en 0.25 ml de Opti-MEM y se incubaron con BMDC.

[0233] Para el análisis de la absorción, se incubaron LNP etiquetadas con FITC que encapsulaban ARNm que codifica una proteína Espícula del SARS COV2 con las BMDC a 37°C durante 2 horas. Para el análisis de la transfección, se incubaron las LNP que encapsulaban ARNm eGFP con las BMDC a 37°C durante 4 horas. Tras 4 horas de transfección, se suplementaron las BMDC con 1,25 ml de medio RPMI completo y se incubaron a 37°C durante 48 horas. Los experimentos se llevaron a cabo utilizando FACS, similar a lo descrito anteriormente.

[0234] Tabla de las LNP ejemplares probadas en este experimento.

Ejemplo	L1: Lípido ionizable	L2: Fosfatidilcolina	L3: Colesterol	L4: PEG-lípido	L5: el compuesto de la presente divulgación
1	47.5% en mol	9.5% en mol	36.5% en mol	1.5% en mol	5% en mol Compuesto 22
2	45% en mol	9% en mol	34.5% en mol	1.5% en mol	10% en mol Compuesto 22
3	40% en mol	8% en mol	30.5% en mol	1.5% en mol	20% en mol Compuesto 22
4	47.5% en mol	9.5% en mol	36.5% en mol	1.5% en mol	5% en mol Compuesto 23
5	45% en mol	9% en mol	34.5% en mol	1.5% en mol	10 mol Compuesto 23
6	40% en mol	8% en mol	30.5% en mol	1.5% en mol	20% en mol Compuesto 23
7 (control)	50% en mol	10% en mol	38.5% en mol	1.5% en mol	ninguno

[0235] **Resultados.** Los resultados del FACS se muestran en la **Figura 3** y la **Figura 4** y en la tabla de más adelante. Las LNP fabricadas utilizando los compuestos de la presente divulgación en diferentes relaciones molares mostraron todas una mayor absorción que el control negativo (LNP “tradicional” sin utilizar el compuesto de la presente divulgación). Los datos también confirman que las LNP de la presente divulgación no solo pueden administrar la carga útil en las células objeto de direccionamiento, sino que también pueden transfectar y permitir que las células objeto de direccionamiento expresen la carga útil. Dada la mayor especificidad hacia las células objeto de direccionamiento, las señales de transfección detectadas en los grupos que utilizaron las LNP de la presente divulgación también fueron significativamente más altas que las detectadas en el grupo tradicional. Este resultado sugiere que el uso de las LNP de la presente divulgación permite una dosis menor de la carga útil para obtener un resultado similar.

[0236] Tabla que muestra los resultados de la absorción y la transfección (unidad arbitraria de las señales FITC)

Experimento 3-2	L5: el compuesto de la presente divulgación	Intensidad de la señal FITC (U.A.) derivada de la absorción	Intensidad de la señal FITC (U.A.) derivada de la transfección
Ejemplo 1	5% en mol Compuesto 22	12.,0	1.58
Ejemplo 2	10% en mol Compuesto 22	6.11	2.35
Ejemplo 3	20% en mol Compuesto 22	11.0	1.88
Ejemplo 4	5% en mol Compuesto 23	13.4	2.11
Ejemplo 5	10% en mol Compuesto 23	13.6	1.67
Ejemplo 6	20% en mol Compuesto 23	23.6	2.30
Ejemplo 7 (control)	Ninguno (LNP tradicional)	0.38	0.71

[0237] **Experimento 3-3**

[0238] Para evaluar la unión de DC-SIGN a las LNP de la presente divulgación, se recubrieron placas ELISA con LNP ejemplares en PBS a 4°C durante toda la noche, respectivamente. Las placas se incubaron con DC-SIGN ECD diluido (15 a 0.075 nM en tampón de Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetano-sulfónico (HEPES) que contenía 20 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, 10 mM de CaCl₂, 0.1% de albúmina de suero bovino (BSA, Bovine Serum Albumin)) con pH 7.4, 6.0 y 5.0 durante 1 hora a temperatura ambiente. El DC-SIGN ECD unido se detectó utilizando anticuerpo de IgG anti-DC-SIGN (B2) conjugado con HRP (Santa Cruz Biotechnology). Tras 1 hora de incubación a temperatura ambiente, las placas se trataron con tetrametilbencidina (TMB) durante 10 minutos. Se midió la densidad óptica a 450 nm tras añadir ácido sulfúrico 0.5 M a las placas utilizando un lector de microplacas. Se calculó el K_D aparente utilizando una curva de regresión no lineal ajustada para la unión total con GraphPad Prism.

[0239] **Ejemplo 4: Administración in vivo de ARNm de luciferasa-LNP**

[0240] Este experimento evaluó la administración dirigida de las LNP de la presente divulgación (que se muestran en la tabla de más adelante) *in vivo*. Las LNP evaluadas en este experimento transportaban ARNm que codifica luciferasa. Se inyectó a los ratones por vía intravenosa las LNP (200 µl) y se les mantuvo durante una hora o seis horas antes de la medición con el sistema de generación de imágenes *in vivo* (IVIS®). Para la medición con IVIS, primero se anestesió a los animales utilizando el sistema de anestesia para roedores con isoflurano (2.5% (vol/vol) en un flujo de O₂ de 0.2 L/min).

Luego se inyectó a los animales por vía intravenosa una solución de D-luciferina (disuelta en 1X PBS; 150 mg/kg de peso corporal). Tres minutos después de la inyección, se escaneó a los animales utilizando el sistema de generación de imágenes IVIS (datos no mostrados). Tras la generación de las imágenes, se sacrificó a los animales en una cámara de CO₂. Se recogieron los órganos (corazón, pulmones, hígado, bazo, riñones y ganglios linfáticos) de los animales y se detectó y cuantificó la luminiscencia utilizando el sistema IVIS.

[0241] Tabla de los LNP ejemplares probados en este experimento.

Ejemplo	L1: Lípido ionizable	L2: Fosfatidilcolina	L3: Colesterol	L4: PEG-lípido	L5: el compuesto de la presente divulgación
1	45% en mol	9 mol	34.5% en mol	1.5% en mol	10% en mol Compuesto 22
2	45% en mol	9% en mol	34.5% en mol	1.5% en mol	10% en mol Compuesto 12
7 (control)	50 mol	10 mol	38.5% en mol	1.5% en mol	ninguno

[0242] Resultados. Los resultados (Figura 5) muestran que tanto el compuesto 22-LNP como el compuesto 12-LNP tienden a acumularse en el bazo y los ganglios linfáticos. Mientras que el compuesto 12-LNP también se acumuló en el hígado, el compuesto 22-LNP mostró un alto nivel de especificidad dirigida específicamente al bazo y a los ganglios linfáticos. Los resultados demuestran las funcionalidades de administración dirigida de las formulaciones de nanopartículas lipídicas de la presente divulgación, lo que coincide con las observaciones de los experimentos anteriores.

[0243] Adicionalmente, las LNP ejemplares, de acuerdo con la presente divulgación, se preparan para transportar no solo los ARNm que codifican la luciferasa, sino también un ARNm que codifica proteínas de espícula del SARS-CoV-2 de tipo amplio o un ARNm que codifica proteínas de espícula del SARS-CoV-2 con un perfil de bajo contenido de azúcar. Se inyecta a los ratones por vía intravenosa las LNP (200 µL) y se les mantiene durante una hora o seis horas antes de la medición con el sistema de generación de imágenes *in vivo* (IVIS®). Para la medición con IVIS, primero se anestesia a los animales utilizando el sistema de anestesia para roedores con isoflurano (2.5% (vol/vol) en un flujo de O₂ de 0.2 L/min). Luego se inyecta a los animales por vía intravenosa una solución de D-luciferina (disuelta en 1X PBS; 150 mg/kg de peso corporal). Tres minutos después de la inyección, se escanea a los animales utilizando el sistema de generación de imágenes IVIS (datos no mostrados). Tras la generación de las imágenes, se sacrifica a los animales en una cámara de CO₂. Se recogen los órganos (corazón, pulmones, hígado, bazo, riñones y ganglios linfáticos) de los animales y se detecta y cuantifica la luminiscencia utilizando el sistema IVIS.

[0244] Ejemplo 6: Inmunización

[0245] Animales. Se adquirieron ratones Balb/c (8 semanas) del Centro Nacional de Animales de Laboratorio de Taiwán. Todos los ratones se mantuvieron en un entorno libre de patógenos específicos. Los ratones Balb/c de ocho semanas de edad fueron inmunizados por vía intramuscular dos veces con intervalos de dos semanas. Cada vacuna contiene PBS (100 µl). Las muestras de suero recogidas de los ratones inmunizados se sometieron a análisis ELISA 10 días después

de la última inmunización. El protocolo experimental fue aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Academia Sinica (No. de aprobación 22-08-1901).

[0246] *LNP*. Para el ensayo de neutralización, se prepararon LNP para este experimento, de acuerdo con una modalidad de la presente divulgación. También se prepararon dos LNP de control para comparar el desempeño de las LNP de la presente divulgación. La primera LNP de control se formó utilizando SM-102 y DSPC (L1+L2) sin utilizar el compuesto de la presente divulgación. La segunda LNP de control era un producto de Moderna para Espiculavax (LNP(M)). Todas las LNP analizadas transportaban carga de ARNm que codificaba la proteína de espícula del SARC-CoV-2. Para el ensayo de títulos de IgG, se preparó una LNP de la presente divulgación para transportar ARNm que codificaba la proteína de espícula del SARC-CoV-2 de tipo salvaje o una ARNm que codificaba la proteína de espícula del SARC-CoV-2 de tipo salvaje con modificación de bajo contenido en azúcar.

[0247] *Inmunizaciones en animales*. Se inmunizó por vía intramuscular a ratones BALB/c de 6 a 8 semanas de edad (n = 5) con 15 µg de LNP en solución salina tamponada con fosfato (PBS). Se inmunizó a los animales en la semana 0 y se les administró un refuerzo con una segunda vacuna en la semana 2, y se recogieron muestras de suero de cada ratón 2 semanas después de la segunda inmunización.

[0248] *Ensayo de neutralización de pseudovirus*. El pseudovirus fue construido por el Centro de Investigación de ARN de Interferencia (RNAi Core Facility) de la Academia Sinica utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente. En resumen, el lentivirus pseudotipado que portaba la proteína de espícula del SARS-CoV-2 se generó mediante la transfección transitoria de células HEK-293T con pCMV-ΔR8.91, pLAS2w.Fluc.Ppuro. Las células HEK-293T se sembraron un día antes de la transfección y los plásmidos indicados se administraron a las células utilizando el reactivo de transfección TransITR-LT1 (Mirus). El medio de cultivo se renovó a las 16 horas y se recogió a las 48 y 72 horas después de la transfección. Los restos celulares se removeron mediante centrifugación a 4000 xg durante 10 minutos, y el sobrenadante se pasó a través de un filtro de jeringa de 0.45-µm (Pall Corporation). El lentivirus pseudotipado se dividió en alícuotas y se almacenó a -80°C. Para estimar el título lentiviral mediante el ensayo AlarmaBlue (Thermo Scientific), se estimó la unidad de transducción (TU, Transduction Unit) del lentivirus pseudotipado SARS-CoV-2 utilizando un ensayo de viabilidad celular en respuesta a la dilución limitada del lentivirus. En resumen, se sembraron células HEK-293T que expresaban de forma estable el gen ACE2 humano en una placa de 96 pocillos un día antes de la transducción del lentivirus. Para el titulado del lentivirus pseudotipado, se añadieron diferentes cantidades de lentivirus al medio de cultivo que contenía polibreno (concentración final de 8 µg/ml). La infección por centrifugación se llevó a cabo a 1100 xg en una placa de 96 pocillos durante 30 minutos a 37°C. Tras incubar las células a 37°C durante 16 horas, se removió el medio de cultivo que contenía el virus y el polibreno y se reemplazó por DMEM completo fresco que contenía 2.5 µg/ml de puromicina. Tras tratar con puromicina durante 48 horas, se removió el medio de cultivo y se detectó la viabilidad celular utilizando reactivos AlamarBlue al 10% de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La tasa de supervivencia de las células no infectadas (sin tratamiento con puromicina) se estableció en el 100%. El título del virus (unidades de transducción) se determinó representando gráficamente las células supervivientes frente a la dosis viral diluida. Para el ensayo de neutralización, se diluyeron en serie sueros o anticuerpos inactivados por calor y se incubaron con 1000 TU de

lentivirus pseudotipado SARS-CoV-2 en DMEM durante 1 hora a 37°C. Luego la mezcla se inoculó con 10,000 células HEK-293T que expresaban de forma estable el gen ACE2 humano en una placa de 96 pocillos. El medio de cultivo se reemplazó por DMEM completo fresco (suplementado con un 10% de FBS y 100 U/ml de penicilina/estreptomicina) 16 horas después de la infección y se cultivó de forma continua durante otras 48 horas. El nivel de expresión del gen de la luciferasa se determinó utilizando el sistema de ensayo Bright-Glo Luciferase Assay System (Promega). La unidad de luz relativa (RLU, Relative Light Unit) se detectó mediante Tecan i-control (Infinite 500). El porcentaje de inhibición se calculó como la relación entre la reducción de RLU en presencia de suero diluido y el valor de RLU del control sin suero utilizando la fórmula $(RLU_{control} - RLU_{suero}) / RLU_{control}$.

[0249] *Medición del título de IgG en suero.* Se utilizó ELISA para determinar el título de IgG del suero de ratón. Los pocillos de una placa ELISA de 96 pocillos (Greiner Bio-One) se recubrieron con 100 ng de proteína de espícula del SARS-CoV-2 (ACROBiosystems, tipo salvaje, Delta u Omicron, respectivamente) en 100 mM de bicarbonato sódico con pH 8.8 a 4°C durante toda la noche. Los pocillos se bloquearon con 200 µl de leche desnatada al 5% en 1X PBS a 37°C durante 1 hora y se lavaron tres veces con 200 µl de PBST (1X PBS, Tween 20 al 0.05%, pH 7.4). Se añadieron muestras de suero de ratón con dilución en serie doble a los pocillos para incubarlas a 37°C durante 2 horas y se lavaron con 200 µl de PBST seis veces. Los pocillos se incubaron con 100 µl de anticuerpo secundario anti-ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP, Horseradish Peroxidase) (1:10000, en PBS) a 37°C durante 1 hora y se lavaron con 200 µl de PBST seis veces. Se añadieron 100 µl de sustrato de peroxidasa de rábano picante (solución de sustrato 1-Step™ Ultra TMB-ELISA) (Thermo Scientific™) a los pocillos, seguidos de 100 µl de H₂SO₄ 1M. Tras 30 minutos de incubación, se midió la absorbancia (DO 450 nm) utilizando SpectraMax M5.

[0250] *Resultados.* La **Figura 9** muestra que todas las LNP probadas que transportaban la carga de ARNm fueron capaces de administrar y expresar el ARNm *in vivo*, provocando de esta manera respuestas inmunitarias que resultaron en la inhibición de la neutralización. No obstante, el efecto inhibitor de las LNP probadas difirió a medida que aumentaba el factor de dilución. Tanto las LNP L1+L2 como las LNP (M) solo mostraron un efecto inhibitor ligeramente superior a una dilución de 1:5000 en comparación con el control negativo, pero las LNP de la presente divulgación mantuvieron un efecto inhibitor de alrededor del 40%. Los datos demuestran que las LNP de la presente divulgación fueron capaces de provocar respuestas inmunitarias a una concentración mucho menor que otras LNP probadas en este experimento.

[0251] La **Figura 10** verifica que las LNP de la presente divulgación fueron capaces de inducir IgG específica de antígeno *in vivo*. La LNP, que transportaba el ARNm que codificaba la proteína de espícula de tipo amplio, indujo IgG que aún eran capaces de reconocer las proteínas de espícula de la variante Delta y la variante Ómicron a un buen nivel. Los datos muestran que la característica de administración dirigida de la LNP puede superar, al menos parcialmente, el escape inmunológico debido a las variaciones de la proteína de espícula entre las variantes.

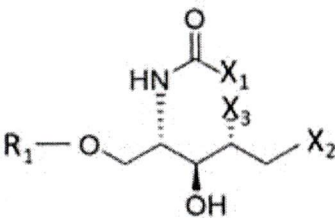
[0252] Además, se observó que las LNP que transportaban ARNm que codificaba la proteína de espícula del SARS-CoV-2 de tipo salvaje (WT, Wild Type) (LNP WT) y las LNP que transportaban ARNm que codificaba una proteína de espícula modificada con bajo contenido en azúcar (LNP de bajo contenido en azúcar) indujeron títulos de IgG comparables contra los virus de tipo salvaje, mientras que las LNP WT tuvieron títulos de IgG inferiores contra las cepas Delta y Ómicron,

lo que sugiere un escape inmunológico. Por el contrario, la LNP de bajo contenido en azúcar mantiene un alto nivel de títulos de IgG contra las dos cepas variantes. Los resultados demuestran que la remoción de los escudos de glucanos mejora la inmunogenicidad de las formulaciones de LNP.

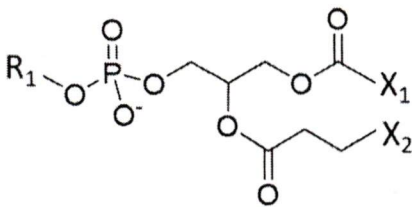
[0253] La Figura 11 muestra los resultados de un experimento adicional. En este experimento, se preparó una LNP de Moderna utilizando la formulación patentada por Moderna. Adicionalmente, también se preparó una LNP utilizando la formulación de Moderna y añadiendo un compuesto de la presente divulgación para comprobar si el compuesto de la divulgación mejora el desempeño de la formulación de Moderna. Se administraron LNP a los animales y se realizaron ensayos de titulación de IgG y ensayos de neutralización como se ha descrito anteriormente en este ejemplo. Los resultados demuestran que el compuesto de la presente divulgación aumentó las IgG específicas de la proteína de espícula. El suero obtenido de ratones a los que se les administró la LNP del compuesto de la presente divulgación también exhibió una mejor neutralización. Este experimento confirmó la característica de administración dirigida del compuesto de la presente divulgación y verificó que puede aplicarse a formulaciones de LNP disponibles comercialmente.

[0254] EJEMPLOS DE MODALIDADES

[0255] Modalidad A1. Una formulación farmacéutica que comprende una nanopartícula lipídica y un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde la nanopartícula lipídica comprende una membrana que define un espacio interior, en donde la membrana está formada por una pluralidad de componentes lipídicos; en donde la pluralidad de componentes lipídicos comprende un compuesto bifuncional que comprende:



Fórmula 1; o



Fórmula 2;

en donde R₁ comprende un grupo glicosilo sustituido o no sustituido; en donde X₁ y X₂ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃₀, alquenilo C₁₋₃₀, alquinilo C₁₋₃₀, arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o -(CH₂)_nX₄, n es 0 a 30, y X₄ es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X₄ es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos; y en donde X₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo; en donde la membrana encapsula una carga útil que codifica una proteína de espícula del SARS-CoV-2, en donde la proteína de espícula tiene

un perfil de glucanos reducido y/o eliminado.

[0256] Modalidad A2. La formulación farmacéutica de la modalidad 1, en donde la proteína de espícula comprende una sustitución de aminoácidos de asparagina (N) por glutamina (Q) en *sequones* de glucosilación enlazados a N (N-X-S/T), en donde X es cualquier residuo de aminoácido excepto prolina, y S/T denota un residuo de serina o treonina.

5 [0257] Modalidad A3. La formulación farmacéutica de la modalidad A1 o la modalidad A2, en donde la proteína de espícula comprende una eliminación o adición de aminoácidos en *sequones* de glucosilación enlazados a N (N-X-S/T) para eliminar *sequones* de glucanos enlazados a N.

[0258] Modalidad A4. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A3, en donde la proteína de espícula comprende una sustitución de aminoácidos de S/T por alanina (A) en los sitios de glucosilación enlazados a O para eliminar los sitios de glucosilación enlazados a O.

10 [0259] Modalidad A5. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A4, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 2, 16, 18 o 20, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 2, 16, 18 o 20; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 1, 15, 17 o 19, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 1, 15, 17 o 19, respectivamente.

15 [0260] Modalidad A6. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A5, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 4, 22, 24 o 26, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 4, 22, 24 o 26, y en donde la proteína de espícula comprende un dominio de unión al receptor (RBD) que carece de al menos un sitio de glucosilación; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 3, 21, 23 o 25, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 3, 21, 23 o 25, respectivamente.

20 [0261] Modalidad A7. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A6, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 6, 28, 30 o 32, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 6, 28, 30 o 32, y en donde la proteína de espícula comprende una subunidad S2 que carece de al menos un sitio de glucosilación; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 5, 27, 29 o 31, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 5, 27, 29 o 31, respectivamente.

25 [0262] Modalidad A8. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A7, en donde la proteína

30

35

de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 8 o 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 8 o 34, y en donde la proteína de espícula comprende una subunidad S2 que comprende un solo sitio de glucosilación en N1194; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 7 o 33, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 7 o 33, respectivamente.

[0263] Modalidad A9. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A8, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 10 o 36, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 10 o 36, y en donde la proteína de espícula comprende un dominio de unión al receptor (RBD) que carece de al menos un sitio de glucosilación y una sustitución de aminoácidos de N801Q; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 9 o 35, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 9 o 35, respectivamente.

[0264] Modalidad A10. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A9, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 12 o 38, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 12 o 38, y en donde la proteína de espícula comprende un dominio de unión al receptor (RBD) que carece de al menos un sitio de glucosilación y una sustitución de aminoácidos de N1194Q; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 11 o 37, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 11 o 37, respectivamente.

[0265] Modalidad A11. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A10, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 14 o 40, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 14 o 40, y en donde la proteína de espícula comprende un dominio de unión al receptor (RBD) que carece de al menos un sitio de glucosilación y una sustitución de aminoácidos de N122Q, N165Q, N234Q o una combinación de los mismos; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 13 o 39, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 13 o 39, respectivamente.

[0266] Modalidad A12. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A11, en donde la carga útil

62
62

codifica un péptido inmunogénico que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en: TESIVRFPNITNL (ID de SEC NO: 41), NITNLCPFGEVFNATR (ID de SEC NO: 42), LYNSASFSTFK (ID de SEC NO: 43), LDSKVGGNYN (ID de SEC NO: 44), KSNLKPFERDIST (ID de SEC NO: 45), KPFERDISTEIYQAG (ID de SEC NO: 46), GPKKSTNLVKNKC (ID de SEC NO: 47), NCDVVIGIVNNTVY (ID de SEC NO: 48), PELDSFKEELDKYFKNHTS (ID de SEC NO: 49), VNIQKEIDRLNEVA (ID de SEC NO: 50), NLNESLIDLQ (ID de SEC NO: 51) y LGKYEQYIKWP (ID de SEC NO: 52) o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con cualquiera de los ID de SEC NO: 41 a 52.

[0267] Modalidad A13. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A11, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 53, 54, 55, 56 o 57, o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos del ID de SEC NO: 53, 54, 55, 56 o 57.

[0268] Modalidad A14. La formulación farmacéutica de la modalidad A13, en donde la carga útil codifica un péptido inmunogénico que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en:

- ID de SEC NO: 58 - SSANNCTFEYVSQ;
- ID de SEC NO: 59 - TESIVRFPNITNL;
- ID de SEC NO: 60 - KPFERDISTEIYQAG;
- ID de SEC NO: 61 - GPKKSTNLVKNKC;
- ID de SEC NO: 62 - TEVPVAIHADQ;
- ID de SEC NO: 63 - RVYSTGSNVFQTR;
- ID de SEC NO: 64 - RRARSVASQS;
- ID de SEC NO: 65 - DPSKPSKRSF;
- ID de SEC NO: 66 - FIKQYGDCLGDI;
- ID de SEC NO: 67 - ENQKLIANQFNS;
- ID de SEC NO: 68 - GKIQDSLSTA;
- ID de SEC NO: 69 - NCDVVIGIVNNTVY;
- ID de SEC NO: 70 - PELDSFKEELDKYFKNHTS;
- ID de SEC NO: 71 - TSPDVLGDISGINA;
- ID de SEC NO: 72 - VNIQKEIDRLNEVA;
- ID de SEC NO: 73 - NLNESLIDLQ; y
- ID de SEC NO: 74 - LGKYEQYIKWP;

o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con cualquiera de los ID de SEC NO: 58 a 74.

[0269] Modalidad A15. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A14, en donde R₁ comprende una fórmula de R₂-R_A-, en donde R₂ es el grupo glicosilo sustituido o no sustituido, R_A es un grupo de fijación, y en donde el grupo de fijación comprende un arilo, un alquilo, una amida, una alquilamida, una versión sustituida de los mismos, una combinación de los mismos o un enlace covalente.

[0270] Modalidad A16. La formulación farmacéutica de la modalidad A15, en donde R_A comprende el arilo que tiene de 0 a 3 sustituyentes (por ejemplo, 1 a 3 sustituyentes), en donde el sustituyente es alquilo C₁₋₆, haluro o haluro de alquilo C₁₋₆.

[0271] Modalidad A17. La formulación farmacéutica de la modalidad A16, en donde R_A comprende además una porción

de polietilenglicol (PEG) que tiene de 2 a 72 subunidades (OCH₂CH₂).

[0272] Modalidad A18. La formulación farmacéutica de la modalidad A16 o la modalidad A17, en donde la porción de PEG es lineal.

[0273] Modalidad A19. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A18, en donde el grupo glicosilo comprende manósido, fucósido o una combinación de los mismos.

[0274] Modalidad A20. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A19, en donde el grupo glicosilo comprende un manósido terminal, un fucósido terminal o ambos.

[0275] Modalidad A21. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A20, en donde el grupo glicosilo comprende un monomanosido, un dimanosido o un trimanosido.

[0276] Modalidad A22. La formulación farmacéutica de la modalidad A21, en donde el trimanosido es un trimanosido lineal o ramificado.

[0277] Modalidad A23. La formulación farmacéutica de la modalidad A22, en donde el trimanosido ramificado es un α-1,3-α-1,6-trimanosido.

[0278] Modalidad A24. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A23, en donde R₁ es un grupo glicosilo sustituido.

[0279] Modalidad A25. La formulación farmacéutica de la modalidad A24, en donde el grupo glicosilo comprende 1 a 6 sustituyentes, en donde el sustituyente es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, halógeno, haluro de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amina, nitro, alquilamina C₁₋₆, amida, azido, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, sulfito o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos.

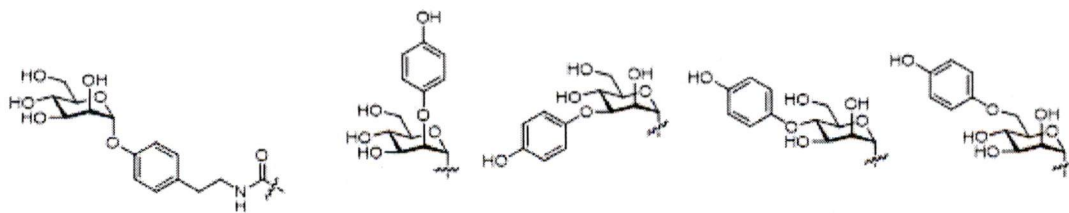
[0280] Modalidad A26. La formulación farmacéutica de la modalidad A25, en donde el sustituyente del grupo glicosilo se selecciona del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo de 5 miembros, cicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros, y una versión sustituida de los mismos, que comprende 1 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, haluro de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amina, nitro, alquilamina C₁₋₆, amida, azido, carboxilo, hidroxilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos.

[0281] Modalidad A27. La formulación farmacéutica de la modalidad A25 o la modalidad A26, en donde el sustituyente del grupo glicosilo es un arilo sustituido o no sustituido, opcionalmente el sustituyente del grupo glicosilo es un fenilo sustituido con OH, CH₃, NH₂, CF₃, OCH₃, F, Br, Cl, NO₂, N₃ o una combinación de los mismos.

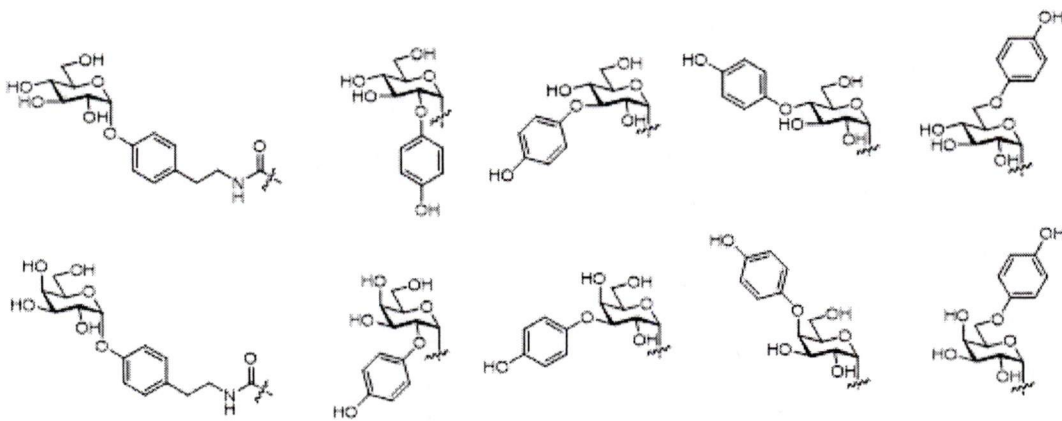
[0282] Modalidad A28. La formulación farmacéutica de la modalidad A25 o la modalidad A26, en donde el heterocicloalquilo comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N.

[0283] Modalidad A29. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A28, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

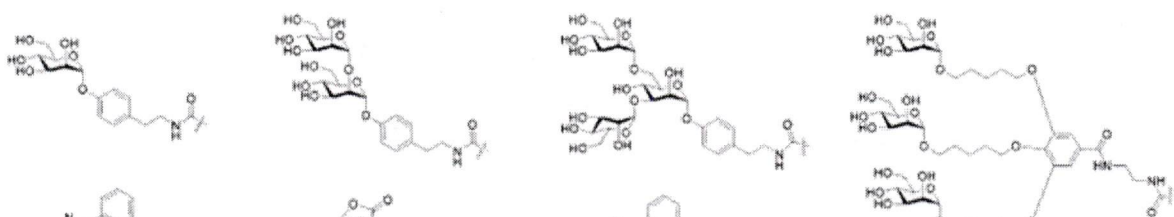
5



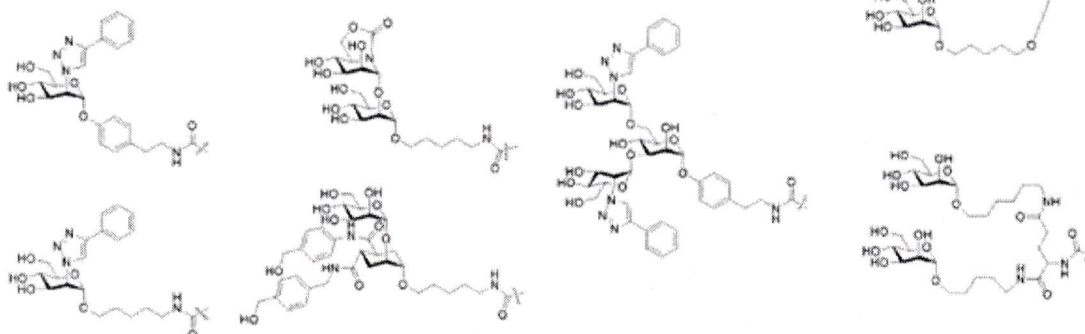
10



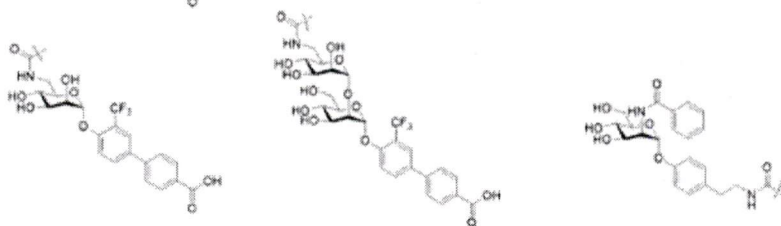
15



20

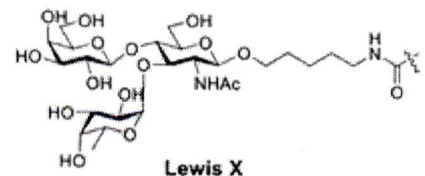


25

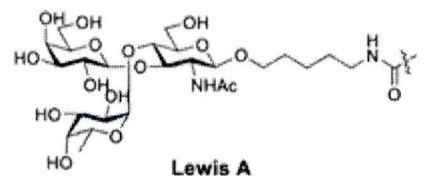


30

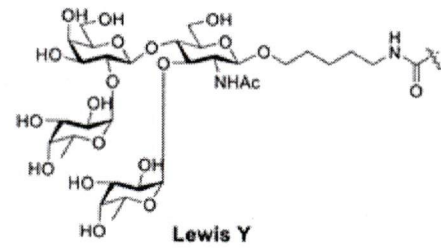
35



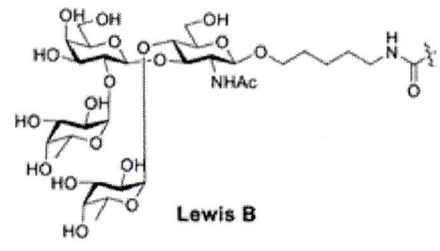
Lewis X



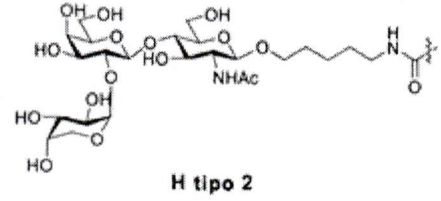
Lewis A



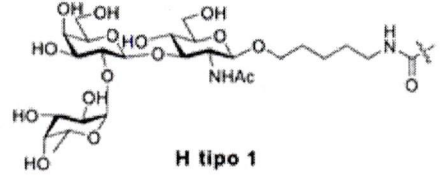
Lewis Y



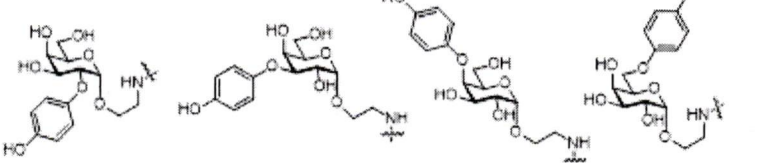
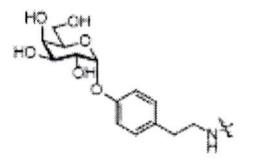
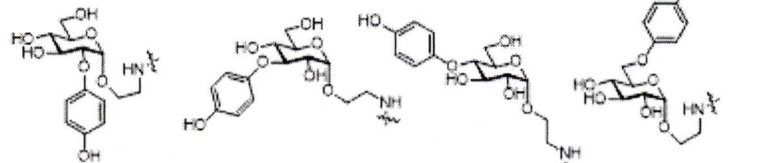
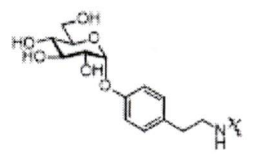
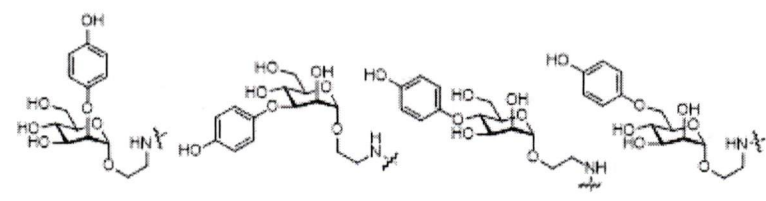
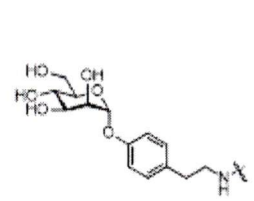
Lewis B



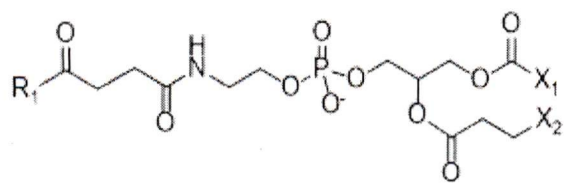
H tipo 2



H tipo 1

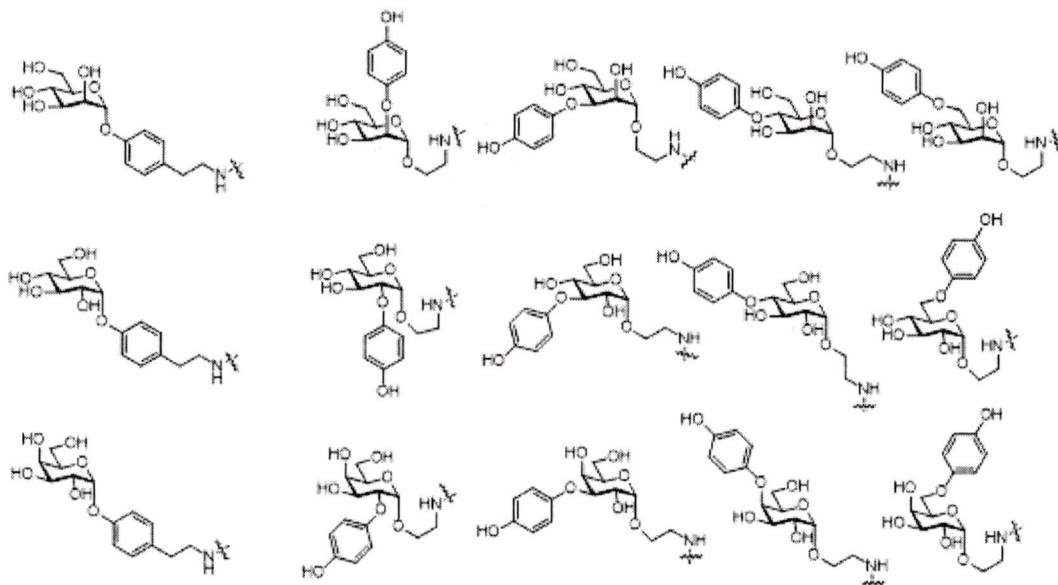


[0286] Modalidad A32. La formulación farmacéutica de la modalidad A31, en donde el compuesto es de la Fórmula 3:



Fórmula 3; y

en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en:



[0287] Modalidad A33. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A32, en donde al menos uno de X₁ y X₂ comprende una cadena de hidrocarburos saturados, que comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28 o 30 carbonos.

[0288] Modalidad A34. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A33, en donde X₁ y X₂ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₄₋₃₀, alqueno C₄₋₃₀, alquino C₄₋₃₀, arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o -(CH₂)_nX₄, n es 4 a 30, y X₄ es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X₄ es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos.

[0289] Modalidad A35. La formulación farmacéutica de la modalidad A34, en donde X₁ y X₂ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₈₋₃₀, alqueno C₈₋₃₀, alquino C₈₋₃₀, arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o -(CH₂)_nX₄, n es 8 a 30, y X₄ es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X₄ es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos.

[0290] Modalidad A36. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A35, siempre que cuando uno de X₁ y X₂ es hidrógeno, el otro no es hidrógeno.

[0291] Modalidad A37. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A36, en donde X₄ es un arilo,

ariloxi, grupo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una combinación de los mismos, y en donde X₄ comprende 0 a 6 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, alquilo halógeno C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

[0292] Modalidad A38. La formulación farmacéutica de la modalidad A37, en donde el sustituyente es CH₃, CF₃, F u OCH₃.

[0293] Modalidad A39. La formulación farmacéutica de la modalidad A37 o la modalidad A38, en donde X₄ comprende 1 a 3 sustituyentes.

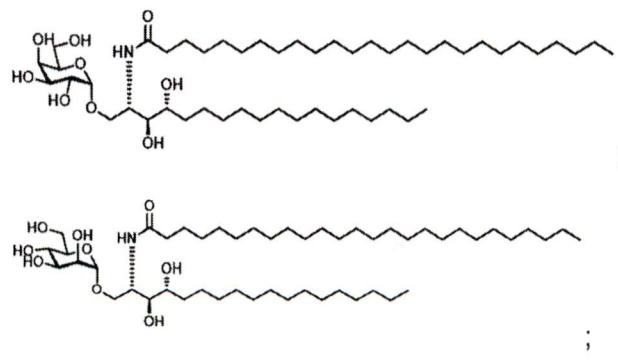
[0294] Modalidad A40. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A37 a A39, en donde X₄ es -R₃-O-R₄, en donde R₃ y R₄ son cada uno independientemente arilo, grupo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cada uno de los cuales comprende 0 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, alquilo halógeno C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

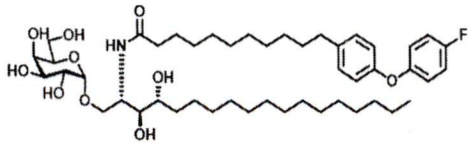
[0295] Modalidad A41. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A40, en donde uno de X₁ y X₂ es alquilo C₁₅₋₃₀ y el otro es -(CH₂)_nX₄.

[0296] Modalidad A42. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A41, en donde X₄ se selecciona del grupo que consiste en:

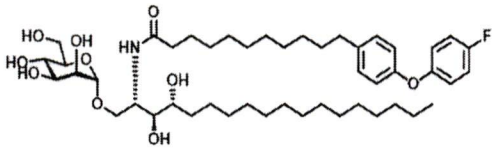


[0297] Modalidad A43. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A42, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

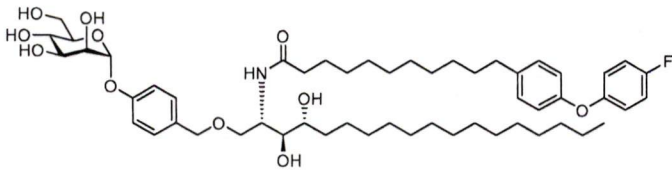




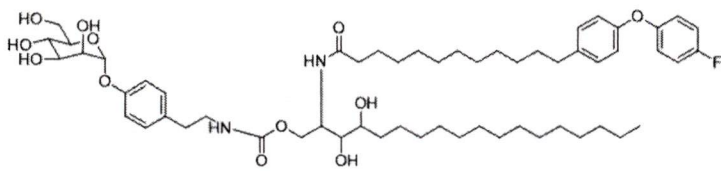
•
,



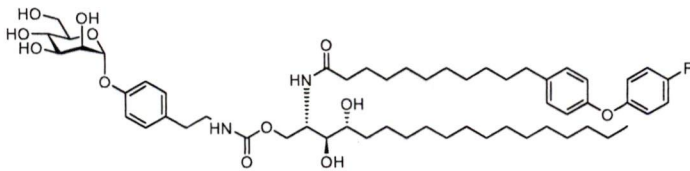
;



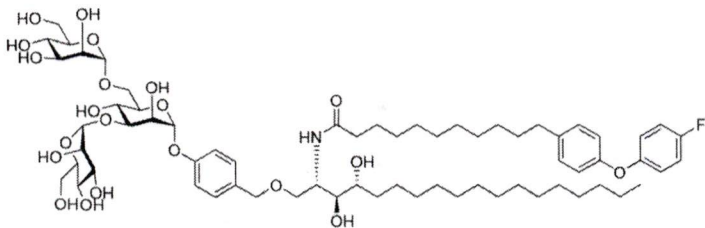
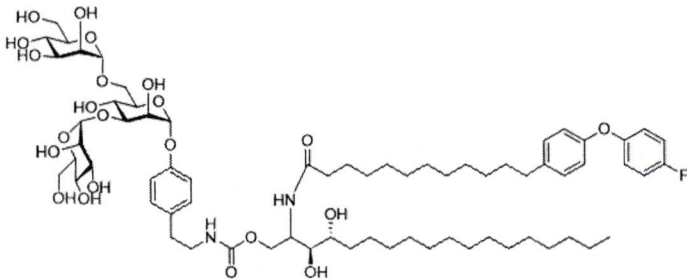
•
;



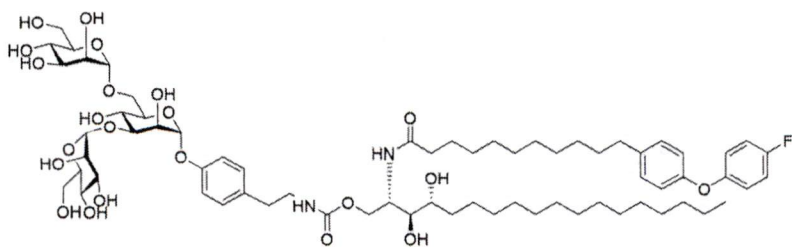
•



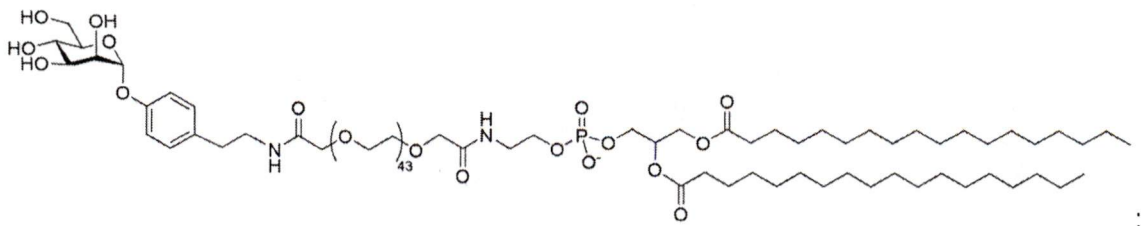
2



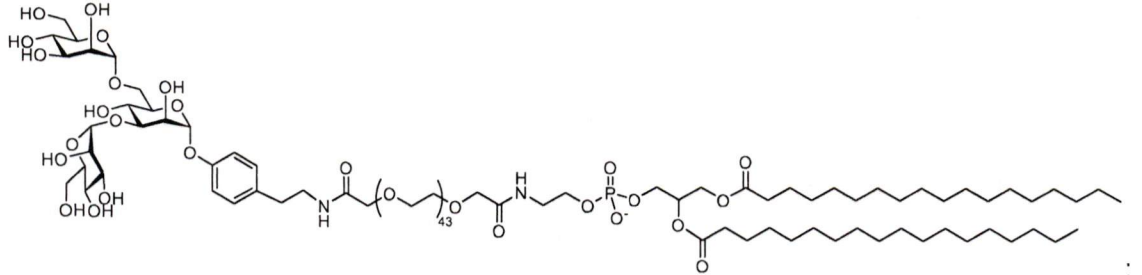
3



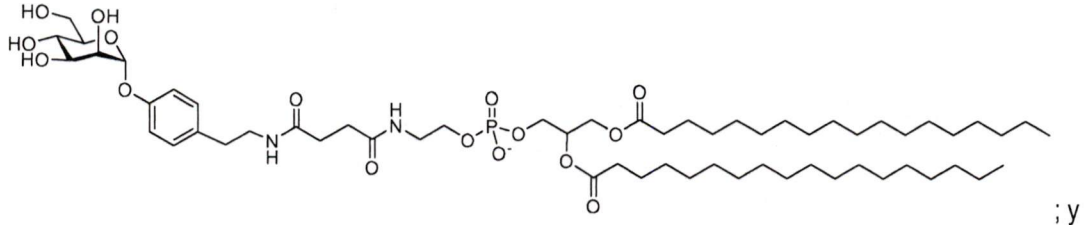
5



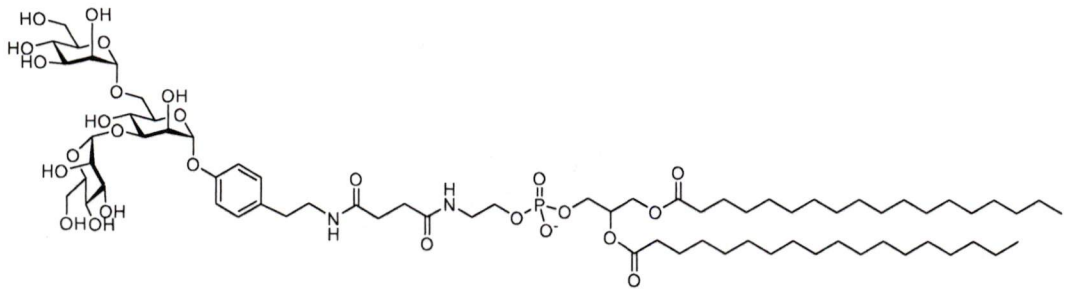
10



15



20



[0298] Modalidad A44. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A43, en donde el componente no es glucolípido C34 ni α-galactosilceramida.

25

[0299] Modalidad A45. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A44, que comprende un 0.01 a un 95% (p/p) de la nanopartícula lipídica.

[0300] Modalidad A46. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A45, en donde la nanopartícula lipídica es una primera nanopartícula lipídica, y la composición comprende además una segunda nanopartícula lipídica.

30

[0301] Modalidad A47. La formulación farmacéutica de la modalidad A46, en donde la primera nanopartícula lipídica y la segunda nanopartícula lipídica son diferentes en tamaño, componentes de membrana, carga útil encapsulada en las mismas o una combinación de los mismos.

35

[0302] Modalidad A48. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A47, en donde el excipiente comprende un disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, una dispersión, un auxiliar de suspensión, un agente tensoactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservador, un polímero, un péptido, una

proteína, una célula, una hialuronidasa o mezclas de los mismos.

[0303] Modalidad A49. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A48, que comprende además un adyuvante.

[0304] Modalidad A50. La formulación farmacéutica de la modalidad A49, en donde el adyuvante comprende C34, Gluco-
C34, 7DW8-5, C17, C23, C30, α -galactosilceramida, sal de aluminio, escualeno, MF59 o QS-21. Otros ejemplos de
adyuvantes en algunas vacunas que pueden utilizarse en la composición de la presente divulgación son hidróxido de
aluminio, fosfato de aluminio, alumbre (sulfato de aluminio y potasio), sales mixtas de aluminio, adyuvante completo de
Freund, adyuvante incompleto de Freund, AS03 (GlaxoSmithKline), MF59 (Seqirus) y CpG 1018 (Dynavax), o una
combinación de los mismos.

[0305] Modalidad A51. Un método de administración dirigida de carga útil en un sujeto, que comprende administrar al
sujeto una cantidad efectiva de la formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A50.

[0306] Modalidad A52. El método de la modalidad A51, en donde la formulación farmacéutica se administra en una dosis
inicial seguida de una, dos, tres, cuatro, cinco o más dosis de refuerzo.

[0307] Modalidad A53. El método de la modalidad A51 o la modalidad A52, en donde las dosis de refuerzo se administran
aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente tres meses, aproximadamente cuatro meses,
aproximadamente cinco meses o aproximadamente seis meses o más después de la dosis inicial.

[0308] Modalidad A54. El método de cualquiera de las modalidades A51 a A53, en donde la cantidad efectiva oscila de
aproximadamente 5 μ g a 1000 μ g.

[0309] Modalidad A55. Un método para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar al
sujeto una cantidad efectiva de la formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A50.

[0310] Modalidad A56. El método de la modalidad A55, en donde la nanopartícula lipídica se administra en una dosis
inicial seguida de una, dos, tres, cuatro, cinco o más dosis de refuerzo.

[0311] Modalidad A57. El método de la modalidad A55 o la modalidad A56, en donde las dosis de refuerzo se administran
aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente tres meses, aproximadamente cuatro meses,
aproximadamente cinco meses o aproximadamente seis meses o más después de la dosis inicial.

[0312] Modalidad A58. El método de cualquiera de las modalidades A55 a A57, en donde la cantidad efectiva oscila de
aproximadamente 5 μ g a 1000 μ g.

[0313] Modalidad A59. Un método para reforzar una respuesta inmunitaria adaptativa, que comprende administrar al
sujeto una cantidad efectiva de la formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A50.

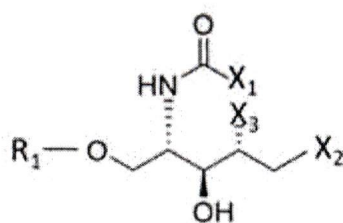
[0314] Modalidad A60. El método de la modalidad A59, en donde la nanopartícula lipídica se administra en una dosis
inicial seguida de una, dos, tres, cuatro, cinco o más dosis de refuerzo.

[0315] Modalidad A61. El método de la modalidad A59 o la modalidad A60, en donde las dosis de refuerzo se administran
aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente tres meses, aproximadamente cuatro meses,
aproximadamente cinco meses o aproximadamente seis meses o más después de la dosis inicial.

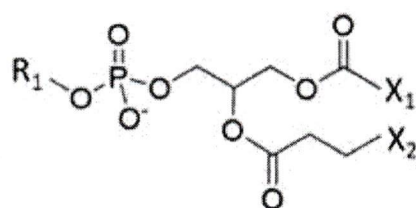
[0316] Modalidad A62. El método de cualquiera de las modalidades A59 a A61, en donde la cantidad efectiva oscila de

aproximadamente 5 µg a 1000 µg.

[0317] Modalidad B1. Un compuesto para formar una nanopartícula lipídica, en donde el componente comprende la fórmula:



Fórmula 1; o



Fórmula 2;

en donde

R_1 comprende un grupo glicosilo sustituido o no sustituido; en donde X_1 y X_2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-30} , alquenilo C_{1-30} , alquinilo C_{1-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 0 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos; y en donde X_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-60} hidroxilo.

[0318] Modalidad B2. El compuesto de la modalidad B1, en donde R_1 comprende una fórmula de R_2-R_A , en donde R_A es un grupo de fijación y R_2 es el grupo glicosilo sustituido o no sustituido, y en donde el grupo de fijación comprende un arilo, un alquilo, una amida, una alquilamida, una versión sustituida de los mismos, una combinación de los mismos o un enlace covalente.

[0319] Modalidad B3. El compuesto de la modalidad B2, en donde R_A comprende el arilo que tiene 0 a 3 sustituyentes, en donde el sustituyente es alquilo C_{1-6} , haluro o haluro de alquilo C_{1-6} .

[0320] Modalidad B4. El compuesto de la modalidad B3, en donde R_A comprende además una porción de polietilenglicol (PEG) que tiene 2 a 72 subunidades (OCH_2CH_2) .

[0321] Modalidad B5. El copolímero de la modalidad B3 o la modalidad B4, en donde la porción de PEG es lineal.

[0322] Modalidad B6. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B5, en donde el grupo glicosilo comprende manósido, fucósido o una combinación de los mismos.

[0323] Modalidad B7. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B6, en donde el grupo glicosilo comprende un manósido terminal, un fucósido terminal o ambos.

[0324] Modalidad B8. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B7, en donde el grupo glicosilo comprende

un monomanosido, un dimanosido o un trimanosido.

[0325] Modalidad B9. El compuesto de la modalidad B8, en donde el trimanosido es un trimanosido lineal o ramificado.

[0326] Modalidad B10. El compuesto de la modalidad B9, en donde el trimanosido ramificado es un α -1,3- α -1,6-trimanosido.

5 [0327] Modalidad B11. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B10, en donde R₁ es un grupo glicosilo sustituido.

[0328] Modalidad B12. El compuesto de la modalidad B11, en donde el grupo glicosilo comprende 1 a 6 sustituyentes, en donde el sustituyente es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, halógeno, haluro de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amina, nitro, alquil amina C₁₋₆, amida, azido, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, sulfito, o una versión sustituida de los mismos, o una
10 combinación de los mismos.

[0329] Modalidad B13. El compuesto de la modalidad B12, en donde el sustituyente del grupo glicosilo se selecciona del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo de 5 miembros, cicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros, y una versión sustituida de los mismos, que comprende 1 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, haluro de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amina, nitro, alquilamina C₁₋₆, amida, azido, carboxilo, hidroxilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una versión sustituida de los mismos, o una
15 combinación de los mismos.

[0330] Modalidad B14. El compuesto de la modalidad B12 o la modalidad B13, en donde el sustituyente del grupo glicosilo es un arilo sustituido o no sustituido, opcionalmente el sustituyente del grupo glicosilo es un fenilo sustituido con OH, CH₃, NH₂, CF₃, OCH₃, F, Br, Cl, NO₂, N₃ o una combinación de los mismos.

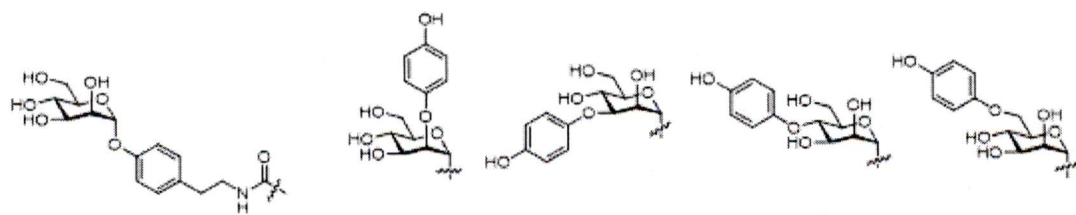
20 [0331] Modalidad B15. El compuesto de la modalidad B12 o la modalidad B13, en donde el heterocicloalquilo comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N.

[0332] Modalidad B16. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B15, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

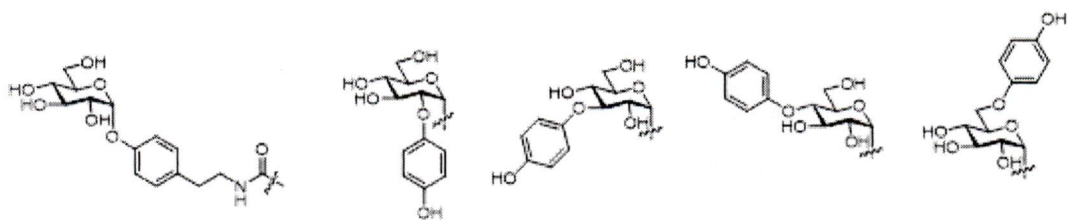
25

30

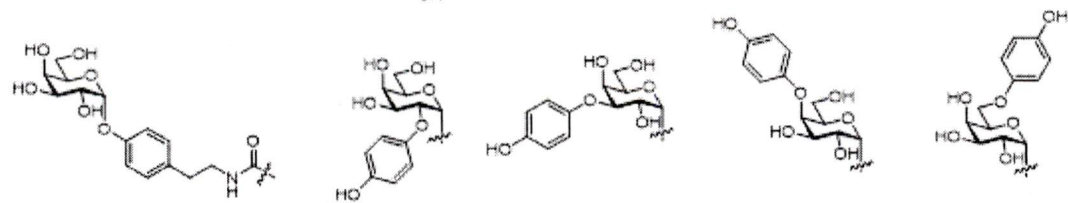
35



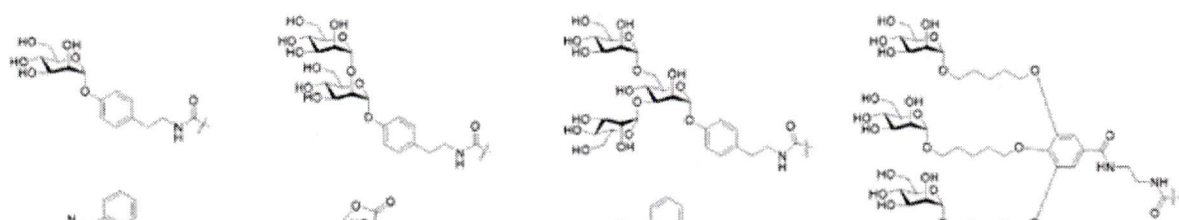
5



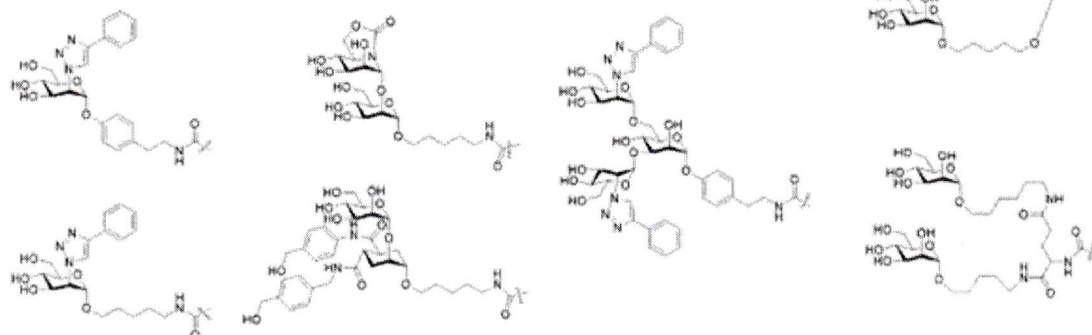
10



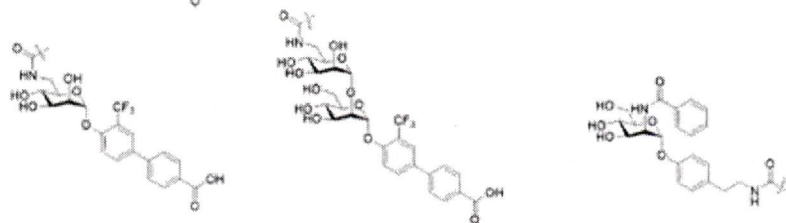
15



20

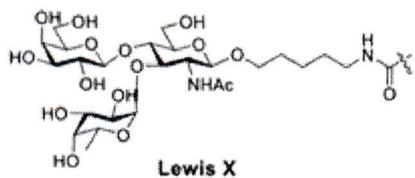


25

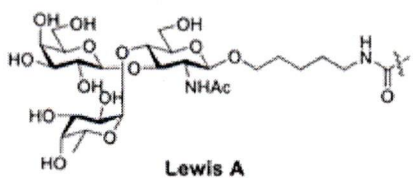


30

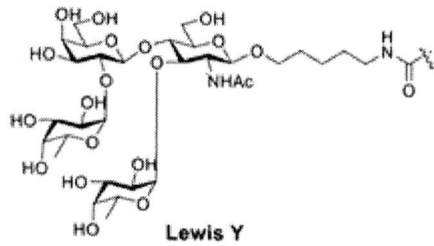
35



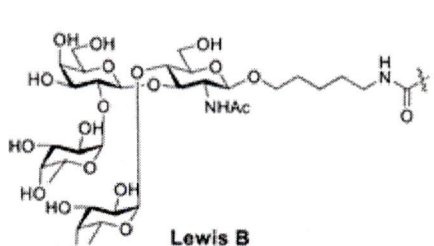
Lewis X



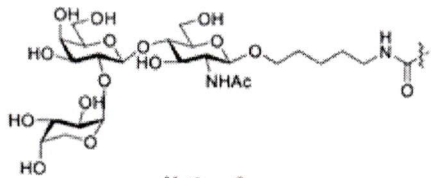
Lewis A



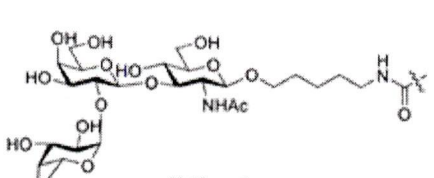
Lewis Y



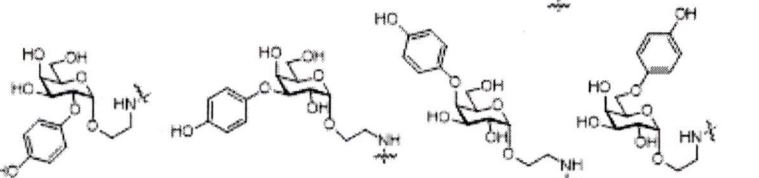
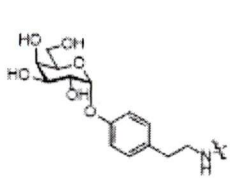
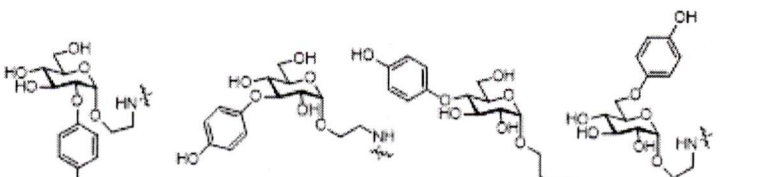
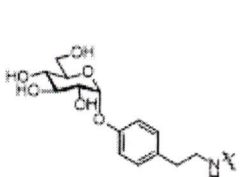
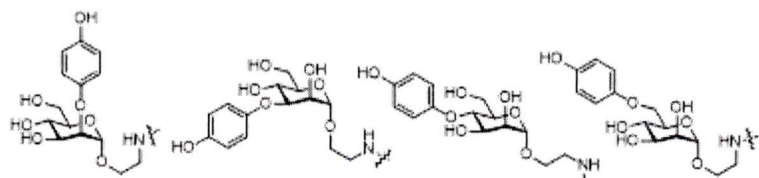
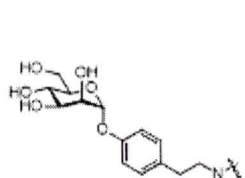
Lewis B



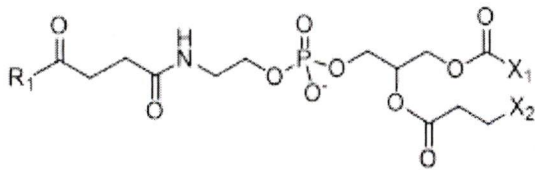
H tipo 2



H tipo 1



- [0333] Modalidad B17. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B16, en donde el compuesto es de la Fórmula 1.
- [0334] Modalidad B18. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B16, en donde el compuesto es de la Fórmula 2.
- [0335] Modalidad B19. El compuesto de la modalidad B18, en donde el compuesto es de la Fórmula 3:

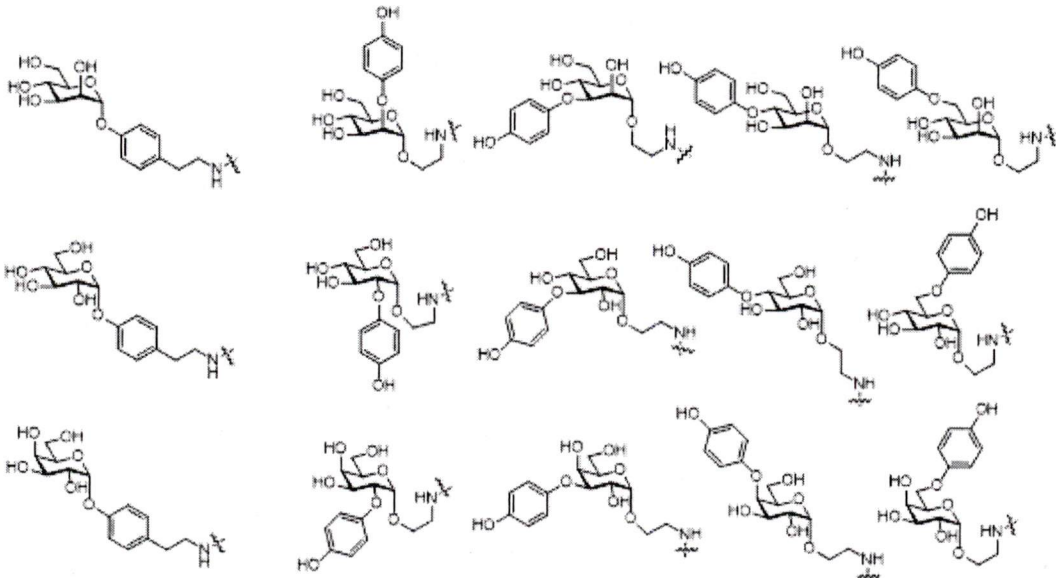


Fórmula 3; y

5

en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

10



15

20

[0336] Modalidad B20. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B19, en donde al menos uno de X_1 y X_2 comprende una cadena de hidrocarburos saturados, que comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28 o 30 carbonos.

25

[0337] Modalidad B21. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B20, en donde X_1 y X_2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{4-30} , alquenilo C_{4-30} , alquinilo C_{4-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 4 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos.

30

[0338] Modalidad B22. El compuesto de la modalidad B21, en donde X_1 y X_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{8-30} , alquenilo C_{8-30} , alquinilo C_{8-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 8 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos.

35

[0339] Modalidad B23. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B22, siempre que cuando uno de X_1 y X_2 es hidrógeno, el otro no es hidrógeno.

[0340] Modalidad B24. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B23, en donde X_4 es un arilo, ariloxi, grupo

heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una combinación de los mismos, y en donde X_4 comprende 0 a 6 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo halógeno C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

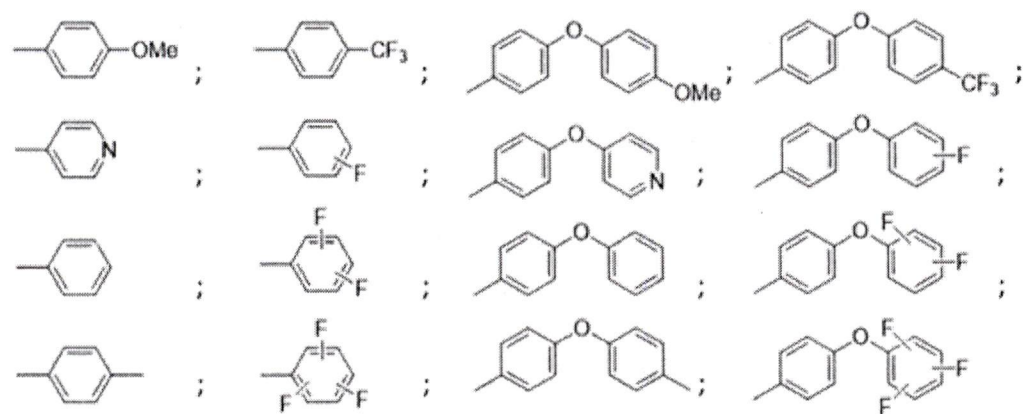
[0341] Modalidad B25. El compuesto de la modalidad B24, en donde el sustituyente es CH_3 , CF_3 , F u OCH_3 .

[0342] Modalidad B26. El compuesto de la modalidad B24 o la modalidad B25, en donde X_4 comprende 1 a 3 sustituyentes.

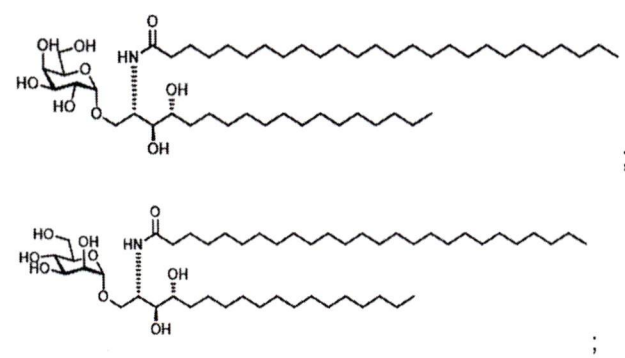
[0343] Modalidad B27. El compuesto de cualquiera de las modalidades B24 a B26, en donde X_4 es $-R_3-O-R_4$, en donde R_3 y R_4 son cada uno independientemente arilo, grupo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cada uno de los cuales comprende 0 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo halógeno C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

[0344] Modalidad B28. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B27, en donde uno de X_1 y X_2 es alquilo C_{15-30} y el otro es $-(CH_2)_nX_4$.

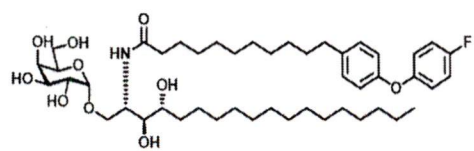
[0345] Modalidad B29. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B28, en donde X_4 se selecciona del grupo que consiste en:



[0346] Modalidad B30. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B29, seleccionado del grupo que consiste en:

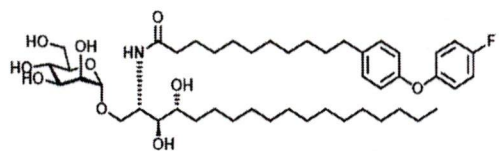


27
77



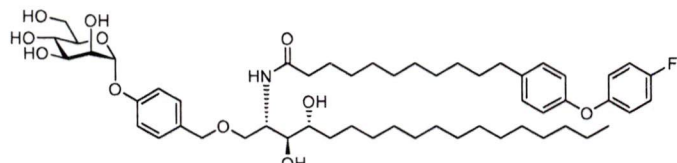
;

5



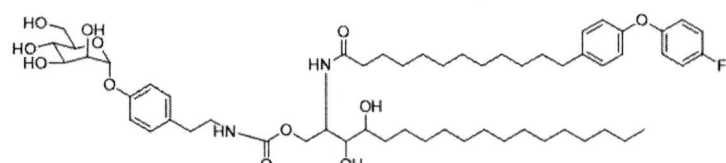
;

10



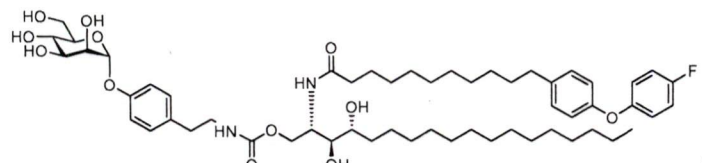
;

15



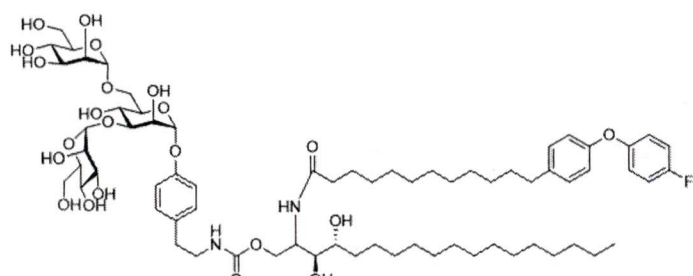
;

20



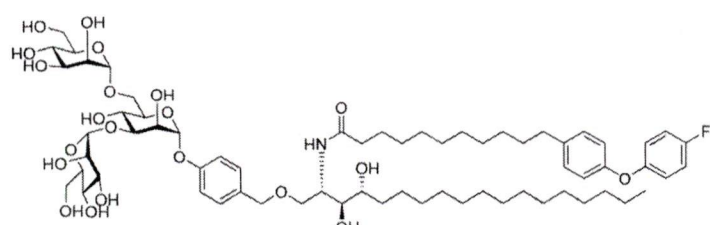
;

25



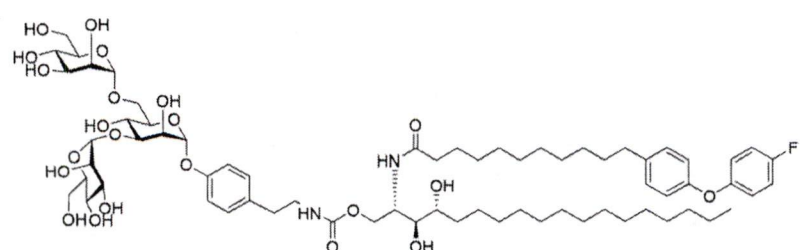
;

30

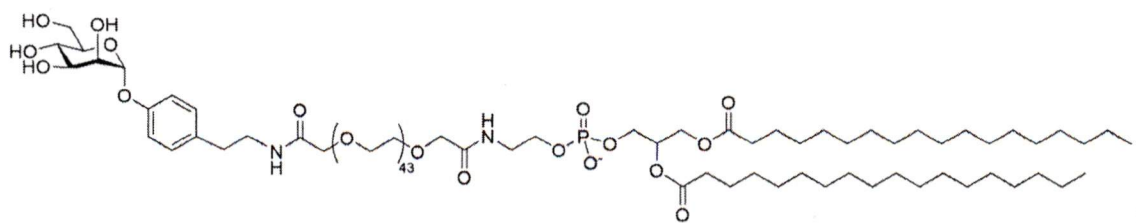


;

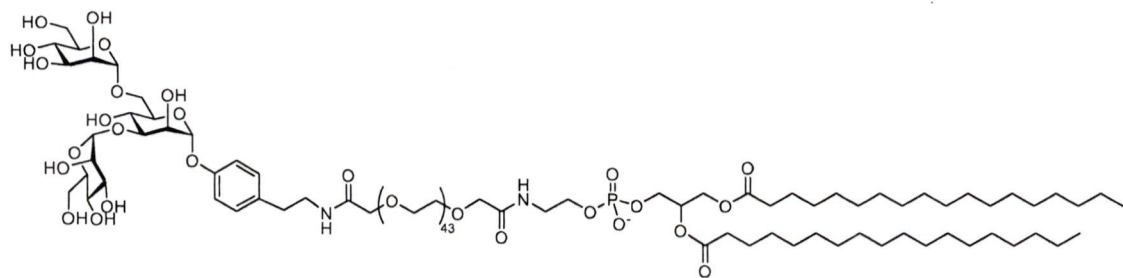
35



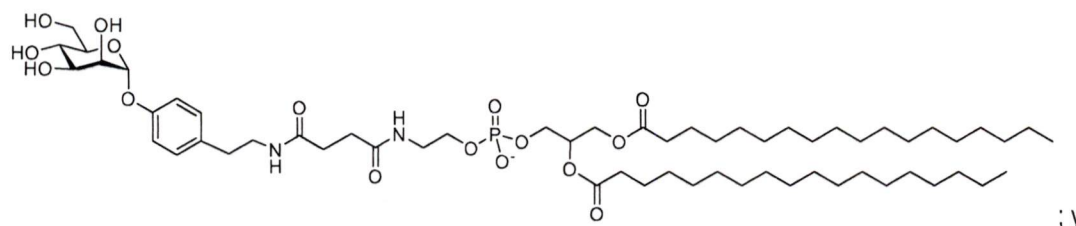
;



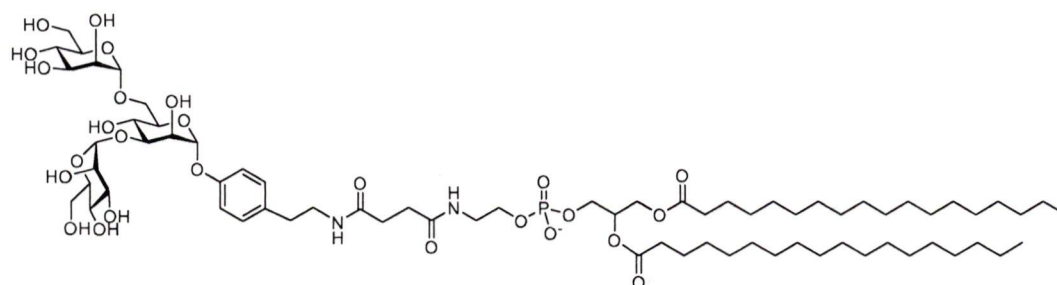
5



10



15



20

[0347] Modalidad B31. El componente de cualquiera de las modalidades B1 a B30, en donde el componente no es glucolípido C34 ni α -galactosilceramida.

25

[0348] Modalidad B32. Una formulación para formar una nanopartícula lipídica, que comprende el compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B31, en donde el compuesto comprende 1 al 10% en mol de la composición.

[0349] Modalidad B33. La formulación de la modalidad B32 comprende además un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una mezcla de los mismos, en donde el lípido ionizable comprende 30 al 60% en mol de la composición, el lípido auxiliar comprende 5 a 60% en mol de la composición y el porcentaje restante es un transportador o un disolvente.

30

[0350] Modalidad B34. La formulación de la modalidad B33, en donde el lípido ionizable comprende heptadecan-9-il 8-[2-hidroxiethyl-(6-oxo-6-undecoxihexil)amino]octanoato (SM-102™), (4-hidroxiutil)azanedilil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315™, Pfizer), o una combinación de los mismos.

[0351] Modalidad B35. La formulación de la modalidad B33 o la modalidad B34, en donde el lípido auxiliar comprende una fosfatidilcolina, un colesterol o un derivado del mismo, un polietilenglicol-lípido (PEG-lípido), o una mezcla de los mismos, en donde la fosfatidilcolina comprende 5 al 10% en mol de la composición, el colesterol o un derivado del mismo

35

comprende 30 al 40% en mol de la composición, y el polietilenglicol-lípido (PEG-lípido) comprende 1 al 10% en mol de la composición.

[0352] Modalidad B36. La formulación de la modalidad B35, en donde la fosfatidilcolina comprende distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidiletanolamina (DPOE) o una mezcla de los mismos.

5 [0353] Modalidad B37. La formulación de la modalidad B35 o la modalidad B36, en donde el colesterol o un derivado del mismo es un colesterol, campesterol, beta-sitosterol, brassicasterol, ergosterol, deshidroergosterol, estigmasterol, fucosterol, HCl de DC-colesterol, OH-chol, HAPC-chol, MHAPC-chol, DMHAPC-chol, DMPAC-chol, cloroformiato de colesterilo, GL67, miristato de colesterilo, oleato de colesterilo, nervonato de colesterilo, LC10, hemisuccinato de colesterilo, ácido (3β,5β)-3-hidroxicolano-24-oico, colesterol alquino, colesterol 27-alquino, Alquino de E-colesterol, sal trifluoroacetato (Dios-Arg, 2H-Cho-Arg o Cho-Arg), o una mezcla de los mismos.

10 [0354] Modalidad B38. La formulación de cualquiera de las modalidades B35 a B37, en donde el PEG-lípido es DMG-PEG, DSG-PEG, mPEG-DPPE, DOPE-PEG, mPEG-DMPE, mPEG-DOPE, DSPE-PEG-amina, DSPE-PEG, mPEG-DSPE, PEG PE, ácido m-PEG-pentacosadinoico, bromoacetamido-PEG, amina-PEG, azida-PEG o una mezcla de los mismos.

15 [0355] Modalidad B39. La formulación de cualquiera de las modalidades B33 a B38, que comprende además una carga útil.

[0356] Modalidad B40. La formulación de la modalidad B39, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.

[0357] Modalidad B41. La formulación de la modalidad B40, en donde el ácido nucleico es ARN o ADN.

20 [0358] Modalidad B42. La formulación de la modalidad B41, en donde la carga útil codifica un polipéptido.

[0359] Modalidad B43. La formulación de cualquiera de las modalidades B39 a B42, en donde la carga útil es inmunogénica, o la carga útil es un ácido nucleico configurado para codificar un polipéptido o proteína inmunogénica.

[0360] Modalidad B44. La formulación de cualquiera de las modalidades B39 a B43, en donde la carga útil es una primera carga útil, y la composición encapsula además una segunda carga útil, en donde la segunda carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.

25 [0361] Modalidad B45. La formulación de la modalidad B44, en donde la primera carga útil y la segunda carga útil son diferentes.

[0362] Modalidad B46. La formulación de cualquiera de las modalidades B32 a B45, que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante o una combinación de los mismos.

30 [0363] Modalidad B47. Una nanopartícula lipídica, que comprende una membrana que define un espacio interior, en donde la membrana está formada por una pluralidad de componentes lipídicos que comprenden el compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B31.

[0364] Modalidad B48. La nanopartícula lipídica de la modalidad B47, en donde la pluralidad de componentes lipídicos comprende además un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una combinación de los mismos.

35 [0365] Modalidad B49. La nanopartícula lipídica de la modalidad B47 o la modalidad B48, en donde la membrana se

forma mediante la interacción hidrofóbica entre la pluralidad de componentes lipídicos.

[0366] Modalidad B50. La nanopartícula lipídica de la modalidad B49, en donde el lípido ionizable comprende heptadecan-9-il 8-[2-hidroxietil-(6-oxo-6-undecoxihexil)amino]octanoato (SM-102™), (4-hidroxibutil)azanedilil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315™, Pfizer), o una combinación de los mismos.

5 **[0367]** Modalidad B51. La nanopartícula lipídica de la modalidad B49 o la modalidad B50, en donde el lípido auxiliar comprende una fosfatidilcolina, un colesterol o un derivado del mismo, un polietilenglicol-lípido (PEG-lípido) o una mezcla de los mismos.

[0368] Modalidad B52. La nanopartícula lipídica de la modalidad B51, en donde la fosfatidilcolina comprende distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidiletanolamina (DPOE) o una mezcla de los mismos.

10 **[0369]** Modalidad B53. La nanopartícula lipídica de la modalidad B51 o de la modalidad B52, en donde el colesterol o un derivado del mismo es un colesterol, campesterol, beta-sitosterol, brassicasterol, ergosterol, deshidroergosterol, estigmasterol, fucosterol, HCl de DC-colesterol, OH-chol, HAPC-chol, MHAPC-chol, DMHAPC-chol, DMPAC-chol, cloroformiato de colesterilo, GL67, miristato de colesterilo, oleato de colesterilo, nervonato de colesterilo, LC10, hemisuccinato de colesterilo, ácido (3β,5β)-3-hidroxicolano-24-oico, colesterol alquino, colesterol 27-alquino, Alquino de E-colesterol, sal trifluoroacetato (Dios-Arg, 2H-Cho-Arg o Cho-Arg), o una mezcla de los mismos.

15 **[0370]** Modalidad B54. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B51 a B53, en donde el PEG-lípido es DMG-PEG, DSG-PEG, mPEG-DPPE, DOPE-PEG, mPEG-DMPE, mPEG-DOPE, DSPE-PEG-amina, DSPE-PEG, mPEG-DSPE, PEG PE, ácido m-PEG-pentacosadinoico, bromoacetamido-PEG, amina-PEG, azida-PEG o una mezcla de los mismos.

20 **[0371]** Modalidad B55. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B54, en donde la membrana encapsula una carga útil.

[0372] Modalidad B56. La nanopartícula lipídica de la modalidad B55, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.

[0373] Modalidad B57. La nanopartícula lipídica de la modalidad B56, en donde el ácido nucleico es ARN o ADN.

25 **[0374]** Modalidad B58. La nanopartícula lipídica de la modalidad B57, en donde la carga útil codifica un polipéptido.

[0375] Modalidad B59. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B55 a B58, en donde la carga útil es inmunogénica, o la carga útil es un ácido nucleico configurado para codificar un polipéptido o proteína inmunogénica.

[0376] Modalidad B60. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B55 a B59, en donde la carga útil es una primera carga útil, y la membrana encapsula además una segunda carga útil.

30 **[0377]** Modalidad B61. La nanopartícula lipídica de la modalidad B60, en donde la segunda carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.

[0378] Modalidad B62. La nanopartícula lipídica de la modalidad B60 o la modalidad B61, en donde la primera carga útil y la segunda carga útil son diferentes.

35 **[0379]** Modalidad B63. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B62, fabricada a partir de la composición de cualquiera de las modalidades B29 a B43.

- [0380] Modalidad B64. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B63, en donde la membrana es una estructura bicapa.
- [0381] Modalidad B65. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B64, que tiene un diámetro de 0.01 a 5 micrómetros.
- 5 [0382] Modalidad B66. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B65, en donde la pluralidad de los componentes lipídicos no comprende glucolípido C34 ni α -galactosilceramida (α -GalCer).
- [0383] Modalidad B67. Una formulación que comprende la nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B66.
- [0384] Modalidad B68. La formulación de la modalidad B67, que comprende 0.01 al 95% (p/p) de la nanopartícula lipídica.
- 10 [0385] Modalidades 69. La formulación de la modalidad 67 o la modalidad 68, en donde la nanopartícula lipídica es una primera nanopartícula lipídica, y la composición comprende además una segunda nanopartícula lipídica.
- [0386] Modalidad B70. La formulación de la modalidad B69, en donde la primera nanopartícula lipídica y la segunda nanopartícula lipídica son diferentes en tamaño, componentes de membrana, carga útil encapsulada en el interior de las mismas o una combinación de los mismos.
- 15 [0387] Modalidad B71. La formulación de cualquiera de las modalidades B67 a B70, que comprende además un excipiente, un adyuvante o una combinación de los mismos.
- [0388] Modalidad B72. La formulación de la modalidad B71, en donde el excipiente comprende un disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, un dispersante, un auxiliar de suspensión, un agente tensoactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservador, un polímero, un péptido, una proteína, una célula, una hialuronidasa o mezclas de los mismos.
- 20 [0389] Modalidad B73. La formulación de la modalidad B71 o la modalidad B72, en donde el adyuvante comprende C34, Gluco-C34, 7DW8-5, C17, C23, C30, α -galactosilceramida, sal de aluminio, escualeno, MF59 o QS-21. Otros ejemplos de adyuvantes en algunas vacunas que pueden utilizarse en la composición de la presente divulgación son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, alumbre (sulfato de potasio y aluminio), sales mixtas de aluminio, adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, AS03 (GlaxoSmithKline), MF59 (Seqirus) y CpG 1018 (Dynavax), o una combinación de los mismos.
- 25 [0390] Modalidad B74. Un kit para preparar una nanopartícula lipídica, que comprende: un primer reactivo, que comprende el compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B31; y un segundo reactivo, que comprende un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una mezcla de los mismos.
- 30 [0391] Modalidad B75. El kit de la modalidad B74, en donde el segundo reactivo comprende el lípido ionizable.
- [0392] Modalidad B76. El kit de la modalidad B75, en donde el kit comprende además un tercer reactivo que comprende un lípido auxiliar.
- [0393] Modalidad B77. El kit de cualquiera de las modalidades B74 a B76, en donde el lípido ionizable comprende heptadecan-9-il 8-[2-hidroxietil-(6-oxo-6-undecoxihexil)amino]octanoato (SM-102™), (4-hidroxibutil)azanedilbis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315™, Pfizer), o una combinación de los mismos.
- 35

- [0394] Modalidad B78. El kit de cualquiera de las modalidades B74 a B77, en donde el lípido auxiliar comprende una fosfatidilcolina, un colesterol o un derivado del mismo, un polietilenglicol-lípido (PEG-lípido) o una mezcla de los mismos.
- [0395] Modalidad B79. El kit de la modalidad B78, en donde la fosfatidilcolina comprende distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidiletanolamina (DPOE) o una mezcla de las mismas.
- 5 [0396] Modalidad B80. El kit de la modalidad B78 o de la modalidad B79, en donde el colesterol o un derivado del mismo es un colesterol, campesterol, beta-sitosterol, brassicasterol, ergosterol, deshidroergosterol, estigmasterol, fucosterol, HCl de DC-colesterol, OH-cho, HAPC-cho, MHAPC-cho, DMHAPC-cho, DMPAC-cho, cloroformiato de colesterilo, GL67, miristato de colesterilo, oleato de colesterilo, nervonato de colesterilo, LC10, hemisuccinato de colesterilo, ácido (3β,5β)-3-hidroxicolano-24-óico, colesterol alquino, colesterol 27-alquino, Alquino de E-colesterol, sal trifluoroacetato (Dios-Arg, 2H-Cho-Arg o Cho-Arg), o una mezcla de los mismos.
- 10 [0397] Modalidad B81. El kit de cualquiera de las modalidades B78 a B80, en donde el PEG-lípido es DMG-PEG, DSG-PEG, mPEG-DPPE, DOPE-PEG, mPEG-DMPE, mPEG-DOPE, DSPE-PEG-amina, DSPE-PEG, mPEG-DSPE, PEG PE, ácido m-PEG-pentacosadinoico, bromoacetamido-PEG, amina-PEG, azida-PEG o una mezcla de los mismos.
- 15 [0398] Modalidad B82. El kit de cualquiera de las modalidades B74 a B81, que comprende además un cuarto reactivo, que comprende una carga útil, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.
- [0399] Modalidad B83. El kit de la modalidad B82, en donde el ácido nucleico es ARN o ADN.
- [0400] Modalidad B84. El kit de la modalidad B83, en donde la carga útil codifica un polipéptido.
- [0401] Modalidad B85. El kit de cualquiera de las modalidades B82 a B84, en donde la carga útil es inmunogénica, o la
- 20 carga útil es un ácido nucleico configurado para codificar un polipéptido o proteína inmunogénica.
- [0402] Modalidad B86. Un método de administración dirigida de carga útil en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades 47 a 54, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos, y la carga útil está encapsulada por la nanopartícula lipídica.
- 25 [0403] Modalidad B87. El método de la modalidad B86, en donde el ácido nucleico es ARN o ADN.
- [0404] Modalidad B88. El método de la modalidad B87, en donde la carga útil codifica un polipéptido.
- [0405] Modalidad B89. El método de cualquiera de las modalidades B86 a B88, en donde la carga útil es inmunogénica, o la carga útil es un ácido nucleico configurado para codificar un polipéptido o proteína inmunogénica.
- [0406] Modalidad B90. El método de cualquiera de las modalidades B86 a B89, en donde la carga útil es una primera
- 30 carga útil, y la membrana encapsula además una segunda carga útil, en donde la segunda carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.
- [0407] Modalidad B91. El método de la modalidad B90, en donde la primera carga útil y la segunda carga útil son diferentes.
- [0408] Modalidad B92. El método de cualquiera de las modalidades B86 a B91, en donde la nanopartícula lipídica se
- 35 administra junto con un excipiente, un adyuvante o una combinación de ambos.

- [0409] Modalidad B93. El método de la modalidad B92, en donde el excipiente comprende un disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, un dispersante, un auxiliar de suspensión, un agente tensioactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservador, un polímero, un péptido, una proteína, una célula, una hialuronidasa o mezclas de los mismos.
- 5 [0410] Modalidad B94. El método de la modalidad B92 o la modalidad B93, en donde el adyuvante comprende C34, Gluco-C34, 7DW8-5, C17, C23, C30, α -galactosilceramida, sal de aluminio, escualeno, MF59 o QS-21. Otros ejemplos de adyuvantes en algunas vacunas que pueden utilizarse en la composición de la presente divulgación son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, alumbre (sulfato de aluminio y potasio), sales mixtas de aluminio, adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, AS03 (GlaxoSmithKline), MF59 (Seqirus) y CpG 1018 (Dynavax), o una
- 10 combinación de los mismos.
- [0411] Modalidad B95. Un método para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B54, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos, y la carga útil está encapsulada dentro de la nanopartícula lipídica; y en donde la carga útil es un agente terapéutico o deriva
- 15 un agente terapéutico.
- [0412] Modalidad B96. El método de la modalidad B95, en donde el ácido nucleico es ARN o ADN.
- [0413] Modalidad B97. El método de la modalidad B96, en donde la carga útil codifica un polipéptido.
- [0414] Modalidad B98. El método de cualquiera de las modalidades B95 a B97, en donde la carga útil es inmunogénica, o la carga útil es un ácido nucleico configurado para codificar un polipéptido o proteína inmunogénica.
- 20 [0415] Modalidad B99. El método de cualquiera de las modalidades B95 a B98, en donde la carga útil es una primera carga útil, y la membrana encapsula además una segunda carga útil, en donde la segunda carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.
- [0416] Modalidad B100. El método de la modalidad B99, en donde la primera carga útil y la segunda carga útil son diferentes.
- 25 [0417] Modalidad B101. El método de cualquiera de las modalidades B95 a B100, en donde la nanopartícula lipídica se administra junto con un excipiente, un adyuvante o una combinación de ambos.
- [0418] Modalidad B102. El método de la modalidad B101, en donde el excipiente comprende un disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, una dispersión, un auxiliar de suspensión, un agente tensoactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservador, un polímero, un péptido, una proteína, una célula, una hialuronidasa o mezclas
- 30 de los mismos.
- [0419] Modalidad B103. El método de la modalidad B101 o la modalidad B102, en donde el adyuvante comprende C34, Gluco-C34, 7DW8-5, C17, C23, C30, α -galactosilceramida, sal de aluminio, escualeno, MF59 o QS-21. Otros ejemplos de adyuvantes en algunas vacunas que pueden utilizarse en la composición de la presente divulgación son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, alumbre (sulfato de potasio y aluminio), sales mixtas de aluminio, adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, AS03 (GlaxoSmithKline), MF59 (Seqirus) y CpG 1018 (Dynavax), o una
- 35

combinación de los mismos.

[0420] Modalidad B104. El método de cualquiera de las modalidades B95 a B103, en donde la nanopartícula lipídica se administra en una dosis inicial y seguida de una, dos, tres, cuatro, cinco o más dosis de refuerzo.

[0421] Modalidad B105. El método de la modalidad B104, en donde las dosis de refuerzo se administran aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente tres meses, aproximadamente cuatro meses, aproximadamente cinco meses o aproximadamente seis meses o más después de la dosis inicial.

[0422] Modalidad B106. El método de cualquiera de las modalidades B95 a B105, en donde la cantidad efectiva oscila de aproximadamente 5 µg a 1000 µg.

[0423] Modalidad B107. Un método para reforzar una respuesta inmunitaria adaptativa, que comprende administrar a la persona una cantidad efectiva de la nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B54, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos, y la carga útil está encapsulada dentro de la nanopartícula lipídica; y en donde la carga útil es inmunogénica o deriva una biomolécula inmunogénica.

[0424] Modalidad B108. El método de la modalidad B107, en donde el ácido nucleico es ARN o ADN.

[0425] Modalidad B109. El método de la modalidad B108, en donde la carga útil codifica un polipéptido.

[0426] Modalidad B110. El método de cualquiera de las modalidades B107 a B109, en donde la carga útil es una primera carga útil, y la membrana encapsula además una segunda carga útil, en donde la segunda carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.

[0427] Modalidad B111. El método de la modalidad B110, en donde la primera carga útil y la segunda carga útil son diferentes.

[0428] Modalidad B112. El método de cualquiera de las modalidades B107 a B111, en donde la nanopartícula lipídica se administra junto con un excipiente, un adyuvante o una combinación de los mismos.

[0429] Modalidad B113. El método de la modalidad B112, en donde el excipiente comprende un disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, una dispersión, un auxiliar de suspensión, un agente tensoactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservador, un polímero, un péptido, una proteína, una célula, una hialuronidasa o mezclas de los mismos.

[0430] Modalidad B114. El método de la modalidad B112 o la modalidad B113, en donde el adyuvante comprende C34, Gluco-C34, 7DW8-5, C17, C23, C30, α-galactosilceramida, sal de aluminio, escualeno, MF59 o QS-21. Otros ejemplos de adyuvantes en algunas vacunas que pueden utilizarse en la composición de la presente divulgación son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, alumbre (sulfato de aluminio y potasio), sales mixtas de aluminio, adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, AS03 (GlaxoSmithKline), MF59 (Seqirus) y CpG 1018 (Dynavax), o una combinación de los mismos.

[0431] Modalidad B115. El método de cualquiera de las modalidades B107 a B114, en donde la nanopartícula lipídica se administra en una dosis inicial seguida de una, dos, tres, cuatro, cinco o más dosis de refuerzo.

[0432] Modalidad B116. El método de la modalidad B115, en donde las dosis de refuerzo se administran

aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente tres meses, aproximadamente cuatro meses, aproximadamente cinco meses o aproximadamente seis meses o más después de la dosis inicial.

[0433] Modalidad B117. El método de cualquiera de las modalidades B107 a B116, en donde la cantidad efectiva oscila de aproximadamente 5 µg a 1000 µg.

[0434] SECUENCIAS

ID de SEC NO: 1 Secuencia de ácido nucleico de WT S (cepa Wuhan) (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccactgcttataactaatagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggttcacgccatccac gtgagcggcaccatggcacaagcgggtcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatctttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtgggtcatcaagggtgtgcgagtccagttttgt aatgatcccttctgggctgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcgcgagtttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagcctttcctgatggacctggaggg caagcaggggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgtttaagaatatcgacggctacttcaaatct actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggttcagcgccttgagagccc ctggtggatctgcctatcggcatcaacatcacccgggttcagacactgctggcctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccgcccggcgtgccgctactatgtgggttac ctcagaccccgaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttg cgccctggacccctgagcgcgacaaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaagggcatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccaaccgagctctatcgtgcgcttcttaatatcaaaacctgt gcccatttggcgagggtgttaacgcaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcgg atcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgctcttccagcacctttaagtctat ggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgtttaccaacgtctacgccattcttctgtatcag ggcgacgaggtgcgcagatcgcggcgccagacaggcaagatcgagactacaattataa gctgccagacgatttcaccggctgcgtgatcgctggaacagcaacaatctggattccaagtggg cggcaactacaattatctgtaccggctgtttagaagagcaatctgaagccctcgagaggacatc tctacagaatctaccaggccggcagcaccccttgcaatggcgtggagggtttaactgttattccc actccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggtatcagccttaccgctggtggtgct gagcttgagctgctgcacgcccagcaacagtgtgcggcccaagaagtccaccaatctggtga agaacaagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgtgaccgagtcacac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcaggacatcgagataccacagacgccgtgcgcga ccacagaccctggagatcctggacatcacacctgctctttcggcggtgagcgtgatcacacc cggcaccaatacaagcaaccagggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgccg tggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcacggctccaacgtcttcc agacaagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatcca atcggcgccggcatctgtgccttaccagaccagacaaactctcccagaagagcccggagcgt ggcctcccagctctatcatcgctataccatgtccctgggcgccgagaacagcgtggcctacttaac aatagcatcgccatccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatga ccaagacatctgtgactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgcagcaacctgtgctc cagtacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccagggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcaggagcc tgtgttcaacaagggtgacctggccgatgccggcttcatcaagcagtatggcgattgcctgggcg acatcgagcaggaggacctgatctgcgccagaagttaatggcctgacctgctgccacccctgc tgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgcctgctggccggcaccatcacatccggatgg accttcggcgaggagccgcccctccagatcccccttgccatgcagatggcctataggttcaacggc atcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgcc atcggcaagatccaggacagcctgtccttacagccagcgccttgggcaagctccaggatgtgtg gaatcagaacgccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatct ctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacaagggtggaggcagaggtgcagatcgaccg
--	---

5

10

15

20

25

30

35

	gctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcagggccgcc gagatcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgcgtgctggccagtcta agagagtggacttttgggaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgtccccacacggcgt ggtgtttctgcacgtgacctacgtgcccggcaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgt gacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtggctatcggtcatcgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtatttcaagaatcacacctcccctgacgtggatctgggcgacatcag cggcatcaatgcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgcctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagcatcaagtggccc tggtagatctggctgggcttcacgcccggcctgatcgccatcgtgatggtgacctatctgtgtctg tatgacatcctgctgttcttgcctgaagggtgctgtgagctgtggctcctgctgtaagttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtgtaagctgcattacacctaa
ID de SEC NO: 2 Secuencia proteica de WT S (cepa Wuhan) (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal):	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIVKVC EFQFCNDPFLGVYHKNKNSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA SVYAWNKRKISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDL CFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPPDDFTGCV IAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPFERDISTEYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSN QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSII AYTMSLGAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDE MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSMFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFPREGVVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
ID de SEC NO: 3 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-RBD) para la cepa de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgttctctggtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttatactaatacttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgcatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcggctcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgcctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggatcatcaagggtgctgagttccagttttgt aatgatcccttctggcgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtccgagtttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggacctggaggg caagcagggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgtttaagaatatcgacggctacttcaaaatct

5

10

15

20

25

30

35

	actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccttgagccc ctggtggatctgcctatcggcatcaacatcacccgggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccgcccggcgtccgcctactatgtgggtac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtacactgaagtcctttaccgtggagaaggcacta tcagacatccaatttcaggggtgcagccaagcgagcgatcgtgcgttctgaaatcacaaacct gtgcccatttggcgaggtgttcgagcgcaaccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagc ggatcagcaactgctgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgctctttcagcaccttaagtgc tatggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgtatc aggggacgaggtgcgccagatcgcgccggccagacaggcaagatcgcagactacaattat aagctgccagacgatttcaccggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaatctggattccaaagt ggcggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagaggac atctctacagaaatctaccaggccggcagcaccccttgcattggcgtggagggtttaaactgttatt cccactccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgcgtgtgtgt gctgagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggcccaagaagtcaccaatctggt gaagaacaagtgcgtgaactcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgtgaccgagtgca acaagaagtctctgccatttcagcagttcggcaggacatcgagataccacagacgccgtgcgc gaccacagaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttctggcggcgtgagcgtgatcaca ccgggcaccaatacaagcaaccaggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcc cgtggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcacccggtccaacgtctt ccagacaagagccggatgcctgatcggagcagcacgtgaacaattctatgagtgcgacatcc caatcggcgccggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccggagc gtggcctcccagtcctatcgcctataccatgtccctgggcggcgaacagcgtggcctactcta acaatagcatcggcatcccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccgtgtccat gaccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgcagcaacctgctg ctccagtacggcagcttttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgcgtggagcaggat aagaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggacttt ggcggcttcaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcaggac ctgctgttcaacaaggtgacctggccgatgccggctcatcaagcagtatggcgattgcttgggc gacatcgagccaggacctgatctgcgccagaagttaatggcctgaccgtgctgccaccctg ctgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgcctgctggccggcaccatcacatccgatg gaccttcggcgcaggagccgccctccagatccccttggcatcgagatggcctataggtcaacgg catcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgc catcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgcctgggcaagctccaggatgtgg tgaatcagaaccccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatc ttagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacaaggtggaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcagggccgc cgagatcaggccagcgcgaatctggcagcaaccaagatgccagtgctgctgtggccagctc aagagagtggacttttgtgcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgtccccacacggcg tgggttttctgcacgtgacctacgtgcccggcaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactggttgt gacacagcgcaatttctacgagccccagatcatccacagacaacacctctgtgagcggcaact gtgacgtggtcatcggcatcgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtatttcaagaatcacacctcccctgacgtggatctgggcgacatcag cgcatcaatgcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgcctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagatcatcaagtggccc tggatcatctggctgggcttcacgcggcctgatcgccatcgtgatggtgacctatgctgtgctg tatgacatcctgctgttcttgctgaagggtgctgtgtagctgtggctcctgctgtaagtttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtggaagctgcattacacctaa
ID de SEC NO: 4 Secuencia proteica de S- (deg-RBD) para la cepa	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYDPKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNAATNVVIKVC

5	Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal)	EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPAEAIVRFPQITNLCPFGEVFQATRF ASVYAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLND LCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGC VIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQ GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSV DCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPSKRSFIEDLLFN KVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLD EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSMFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
20	ID de SEC NO: 5 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-S2) para la cepa de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgttctcgtgctgctgctcctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttataactagcttcaccagagcgctgtactatcctgacaaggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacagatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcggttcgacaatcccgctgctgcctttaacgatggcgtgact tcgcctctaccgagaagagcaacatcatcagagcgctggtatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggtcatcaaggtgtgctgagttccagtttgt aatgatcccttctggcgctgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcagtttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggacctggaggg caagcaggggcaattcaagaacctgagggagttcgtgtttaagaatatcgacggctacttcaaaatct actctaagcacacccccatcaacctggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccctggagccc ctggtggtatgcctatcgcatcaacatcacccggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccggcgctgcccctactatgtgggctac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaagggcatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccaaccgagctatcgtgcgcttcttaatatcacaacctgt gcccatttggcgaggtgttaacgcaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcgg atcagcaactgcgtggccgactatagcgtgtgtacaactccgctcttccagcacctttaagtgtat ggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgtttaccaacgtctacgccgattcttctgtatcag ggcgacgaggtgcgccagatgccccggccagacaggcaagatgcgagactacaattataa gctgccagacgatttaccggctgcgtgatcgctggaacagcaacaatctggattccaaagtggg cggaactacaattatctgtaccggctgtttagaagagcaatctgaagcccttcgagagggacatc tctacagaaatctaccaggccggcagcacccttgcaatggcgtggagggttactgttatttccc actccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgcgtggtggtgct gagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgctgcggcccaagaagtcaccaatctggtga agaacaagtgcgtgaactcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaac

5		aagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcga cccacagaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttcggcggcgtgagcgtgatcacacc cggcaccaataacaagcaaccaggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgccg tggctatccacgccgatcagctgacccaacatggcgggtgtacagcacggctccaacgtcttc agacaagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatcca atcggcgccggcatctgtgcctctaccagaccagacaaactctcccagaagagcccgagcgt ggcctcccagttatcatcgctataccatgtccctggcgccgagaacagcgtggcctactctca gaatagcatcgccatccaaccagttcacatctctgtgaccacagagatcctgcccggtccatg accaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgcagcaacctgctgct ccagtacggcagctttgtacccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggata agaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaattttccagatcctgctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcaggagc ctgctgttcaacaaggtgacctggccgatccggcttcatcaagcagtatggcgattgctgggc gacatcgacgccaggacgtgatctgcgccagaagttaatggcctgaccgtgctgccaccctg ctgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggcggcaccatcacatccggatg gaccttcggcgcaggagccgcccctccagatccctttgccatgcagatggcctataggttaacgg catcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgc catcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtgg tgaatcagaacgccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatc tctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacaaggtggaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgcgtgctgggccagtct aagagagtggactttgtgcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgtccccacacggcg tgggtttctgcacgtgacctacgtgcccgccaggagaagcagttcaccacagccccctgccatct gccacgatggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgtctgttccaggggcaccactggttt gtgacacagcgcaattttctacgagcccagatcatcaccacagacaacaccttctgtgagcggcaa ctgtgacgtggtcatcgccatcgtgcagaaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacag ctttaaggaggagctggataagtaatttcaagcaacacacctcccctgacgtggatctggcgacatc agcggcatcgaagcctccgtggtgaatccagaaggagatcgaccgcctgaacgaggtggcta agaatctgcaggagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagatcatcaagtgg ccctgtgacatctggtggttcctgcgccgctgatcgccatcgtgatggtgacctatgctgtg ctgtatgacatcctgctgttctgctgaagggtgctgtgagctgtggtcctgctgtaagttgacga ggatgactctgaacctgtgctgaaggcgtgaagctgcattacacctaa
15		
20		
25	ID de SEC NO: 6 Secuencia proteica de S- (deg-S2) para la cepa Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYHKNKNSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA SVYAWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDL CFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPPDDFTGCV IAWNSNNLDSKVGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSN QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSECDIPGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSII AYTMSLGAENSVAYSQNSIAIPTQFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE
30		
35		

5		VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDE MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFN SAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKQFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSQGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVQNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKQHTSPDVDLGD ISGIQASVVNIQKEIDRLNEVAKNLQESLIDLQELGKYEQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
10	ID de SEC NO: 7 Secuencia de ácido nucleico de S-(S2-1194) para la cepa de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgctctggtcctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttataactaatagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaactgacctgggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaggcgttcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggatcaagggtgtgcgagtccagtttgt aatgatcccttctggcgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggagtttagag tgtattctagcgccaacaactgcacattgagtagctgagccagccttctgatggacctggagggg caagcagggcaatttcaagaacctgagggagtcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaaatct actctaagcacacccccatcaacctggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccctggagccc ctggtggatctgcctatcggtatcaacatcacccggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacaccggcgactcctctagcggatggaccgccggcgctgccgctactatgtgggtac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggattg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaaggcgatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccaaccgagtcctatcgtgcgttctcctaataatcacaaacctgt gccccatttggcgaggtgttaacgcaaccgccttcgccagcgtgtacgcctggaataggagcgg atcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgccttcttcagcacctttaagtgtat ggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgtgatcag ggcgagcagaggtgcgccagatcgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattataa gctgccagacgatttcaccggctgcgtgatcgctggaacagcaacaatctggattccaagtggg cggcaactacaattatctgtaccggctgtttagaagagcaatctgaagcccttcgagagggacatc tctacagaaatctaccagccggcagcaccccttgaatggcgtggagggctttaactgttattccc actccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgcgtgggtgct gagctttgagctgctgcacgcccagcaacagtgtgcggcccaagaagtcaccaatctggtga agaacaagtgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaac aagaagtctctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgcctgctgcga cccacagacctggagatcctggacatcacacctgctcttccggcggtgagcgtgatcacacc cggcaccaataacaagcaaccaggtggccgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgccg tggctatccacgccgatcagctgacccaacatggcgggtgtacagcacccggtccaacgtcttc agacaagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtcgacatccca atcggcgcggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaacttcccagaagagcccgagcgt ggcctcccagtcctatcgcctataccatgtccctggcgccgagaaacagcgtggcctactctca gaatagcatcgccatcccaaccagttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccctgtccatg accaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtcagcaacctgctgct ccagtagggcagctttgtacccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggata agaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaatttcccagatcctgctgatccatccaagccttcaagcggagctttatcaggagac ctgctgttcaacaaggtgacctggccgatgccggcttcatcaagcagtatggcgattgctgtggc gacatcgagccagggacctgatctgcgccagaagttaatggcctgacctgctgccaccctg ctgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggtg

5

10

15

20

25

30

35

5		gaccttcggcgcaggagccgcctccagatcccctttgcatgcagatggcctataggttaacgg catcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgc catcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccttgggcaagctccaggatgtgg tgaatcagaacgccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatc tctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacaaggtggaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcacggcgccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcaggggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgcgtgctgggccagtct aagagagtggacttttggcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgccccacacggcg tgggtttctgcacgtgacctacgtgcccgccaggagaagcagttaccacagcccctgccatct gccacgatggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaggggcacccactggtt gtgacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaa ctgtgacgtggtcatcggcatcgtgcagaataaccgtgtatgatccactccagcccagctggacag cttaaggaggagctggataagtatttcaagcaacacacctcccctgacgtggacttgggcgacatc agcggcatcgaagcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggcta agaatctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtacatcaagtgg ccctggtacatctggctgggcttcacgcggcctgatcgccatcgtgatggtgacctatcatgctgtg ctgtatgacatcctgctgttctgctgaagggtgctgtagctgtggctcctgctgaagtttgacga ggatgactctgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacacctaa
15	ID de SEC NO: 8 Secuencia proteica de S- (S2-1194) para la cepa Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIVKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA SVYAWNRRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDL CFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLDDFTGCV IAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSN QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSII AYTMSLGAENSVAYSQNSIAIPTQFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIARDLCAQKFNGLTVLPPLLTDE MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSMFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKQFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSQGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVQNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKQHTSPDVDLGD ISGIQASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCGSCCKF DEDDSEPVLLKGVKLHYT
35	ID de SEC NO: 9 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-RBD-	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtcctcagtgctgaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttataactaatagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaaggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac

801) para la cepa de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3').	gtgagcggcaccaatggcacaagcgggttcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgcctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatctttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgctgaacaatgccaccaacgtggatcatcaagggtgtcaggttccagtttgt aatgatcccttctgggctgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggatttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagcctttctgatggacctggaggg caagcaggggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaaatct actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgacctagggttcagcgccctggagccc ctgggtgatctgcctatcgcatcaacatcaccgggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacaccggcgactcctctagcggatggaccgccggcgctgccgctactatgtgggttac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggattg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtacactgaagtcctttaccgtggagaagggcata tcagacatccaatttcaggggtgcagccaagcagcagcgtgctgcgttcttctgaatcacaacct gtgccatttggcgaggtgttcgagcgaacccgcttcgacagcgtgtacgcttggataggaagc ggatcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgctctttcagcacctttaagtgc tatggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccattcttctgtatc agggggcgacgaggtgcgccagatcgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattat aagctgccagacgatttcaccggctgcgtgatcgcttgaacagcaacaatctggattccaagtgc ggcggcaactacaattatctgtaccggctgtttagaagagcaatctgaagcccttcgagagggac atctctacagaaatctaccaggccggcgagcacccttgcaatggcgtggagggcttactgttattt cccactccaagtctacgcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgctggtggt gctgagctttgagctgctgcacgcccagcaacagtgtgcggcccaagaagtccaccaatctggt gaagaacaagtgcgtgaactcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgtgaccgagcca acaagaagtctctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgc gaccacagaccctggagatcctggacatcacacctgctcttccggcgcggtgagcgtgatcaca cccggcaccaataacaagcaaccaggtggcctgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcc cgtggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtctt ccagacaagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatcc caatcggcgccggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaactctccagaagagccccggagc gtggcctcccagctatcatcgctctatccatgtccctggcgccgagaacagcgtggcctactcta acaatagcatcgccatccaaccaactcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccat gaccaagacatctgtgactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgacgaacctgctg ctccagtacggcagcttttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggat aagaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggacttt ggcggcttcgaattttccagatcctgctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgagga cctgctgttaacaaggtgacctggccgatgccggctcatcaagcagtatggcgattgcctggg cgacatcgacgccaggacctgatctgcgccagaagttaattggcctgacctgctgccaccct gctgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccgat ggaccttcggcgaggagccgcccctccagatcccccttgccatgcagatggcctataggttaacg gcacggcggtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccg ccatcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccttgggaagctccaggatgtg gtgaatcagaacgccagccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccat ctctagcgtgtgaatgacatcctgagccgggtggacaagggtggaggcagagggtgcagatcgacc ggctgatcaccggcggtccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgcgtgctgggccagtct aagagagtggacttttgtgcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgccccacacggcg tgggtttctgcacgtgacctacgtgcccgccaggagaagaacttcaccacagccctgccatctg ccacgatggcaaggccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgt gacacagcgcaatttctacgacccccagatcatcacacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtggatcgcatcgcatcgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtatttcaagaatcacacctccccctgacgtggatctggcgacatcag cggcataatgcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgcctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagatcatcaagtggccc
---	--

5

10

15

20

25

30

35

5	aagctgccagacgatttcaccggctgctgatcgctggaacagcaacaatctggattccaaagtg ggcggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagccctcgagagggac atctctacagaaatctaccaggccggcagcacccttgcaatggcgtggagggtttaactgttattt cccactccagtcctacggctccagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgcgtggtggt gctgagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggcccaagaagtcaccaatctggt gaagaacaagtgcgtgaacttaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagcca acaagaagtctctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgccc gaccacagaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttcggcggcgtgagcgtgatcaca cccggcaccaataacaagcaaccagggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcc cgtggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggttacagcaccggctccaacgtctt ccagacaagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtcgcacatcc caatcggcgcggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccggagc gtggcctcccagtcctatcgcctataccatgtccctgggcggcgagaacagcgtggcctactcta acaatagcatcgccatccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccat gaccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgcagcaacctgctg ctccagtacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggat aagaacacacaggaggtgttcgccagggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggacttt ggcggctcaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggac ctgctgttcaacaagtgaccctggccgatccggctcatcaagcagtatggcgattgctgggc gacatcgagccaggacgtgatctgcgccagaagttaatggcctgaccgtgctgccaccctg ctgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgcctgctggccggcaccatcacatccgatg gaccttcggcgaggagccgccctccagatcccccttgccatgcagatggcctataggttaacgg catcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgc catcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgcctgggcaagctccaggatgtgg tgaatcagaacgccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgcctc tctagcgtgctgaatgacatcctgagccgctggacaaggtggaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcaggggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgcgtgctggccagctt aagagagtggacttttggcgaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgccccacacggcg tggtgtttctgcacgtgacctacgtgcccggcaggagaagaacttcaccacagccccctgccatctg ccacgatggcaaggcccaactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgt gacacagcgaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtggtcatcggtcgtgaacaatacctgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtattcaagaatcacacctcccctgacgtggatctgggcgacatcag cggcatcaatgcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaaga atctgcagagagcctgatcgacctcaggagctgggcaagtatgagcagtacatcaagtggccc tggtacatctggtgggttcacgcggcctgatcgccatcgtgatggtgacctatgctgtgctg tatgacatcctgctgttctgcctgaagggtgctgtagctgtggctcctgctgtaagttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtggaagctgcattacacctaa
10	
15	
20	
25	
30	ID de SEC NO: 12 Secuencia proteica de S- (deg-RBD-1194) para la cepa Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal)
35	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVS GTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQSL LIVNNATNVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTL LALHRSY LTPGDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRTFLLKY NENGTITDAVDCALDPLSE TKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQP[A][E]IVRFP[Q]ITNLCPFGEVF[Q]ATRF ASVYAWN RKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTK LND LCFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYNYKL PDDFTGC VIAWNSNNLDSKVG GNYNYLYRLFRKSNLKP FERDISTEIYQA GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVV VLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL

	PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFSGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSV DCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFN KVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLD EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSPQSAHPGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLQESLIDLQELGKYEYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
ID de SEC NO: 13 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-RBD- 122-165-234) para la cepa de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgctcctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttataactaatgcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaagcgggtcgacaatcccgtgctgctttaaactggtgctgtact tcgctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgctgacgtgaaccaagccaccaacgtggatcatcaagggtgtgcgagtccagtttgt aatgatcccttctggcgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggatttagag tgtattctagcgccaacagtgacacattgagtagctgagccagccttctgatggacctggaggg caagcagggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatcgcagcgtacttcaaaatct actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccctggagccc ctggtggatctgcctatcgcatcagatcacccgggttcagacactgctggcctgcacagaagct acctgacaccggcgactcctctagcggatggaccgccggcgtgcgcctactatgtgggtac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtgattg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaagggcatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccaagccgagcgatcgtgcgcttcttgaatcacaaacct gtgccatttggcgaggtgttcgaggaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggagc ggatcagcaactgcgtggccgactatagcgtgtgtacaactccgctctttcagcacctttaagtgc tatggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattctttcgtgac agggggcgacgaggtgcgccagatcgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattat aagctgccagacgatttaccgggtgcgtgacgcctggaacagcaacaatctggattccaagtgc ggcggcaactacaattatctgtaccggctgtttagaagagcaatctgaagcccttcgagagggac atctctacagaaatctaccagggcgagcacccttgcaatggcgtggagggctttaaactgttattt cccactccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggtatcagccttaccgctgggtgt gctgagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggcccaagaagtcaccaatctggt gaagaacaagtgcgtgaactcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgtgaccgagtcca acaagaagttcctgccatttcagcagtcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgc gaccacagacctggagatcctggacatcacacctgctcttctcgcgcgctgagcgtgacacaca cccggcaccaataacaagcaaccaggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcc cgtggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtctt ccagacaagagccggatgcctgacggagcagagcacgtgaacaattctatgagtcgcacatcc caatcggcgccggcatctgtgctcttaccagaccagacaaactctccagaagagccggagc gtggcctcccagctctatcgcctataccatgtccctggcgccgagaacagcgtggcctactcta acaatagcatcgccatccaaccaactcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccat gaccaagacatctgtgactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtcagcaacctgctg ctccagtagcgagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggat

	aagaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaattacaagacccccctatcaaggacttt ggcggttcaattttccagatcctgctgatccaagccttctaagcggagctttatcgaggac ctgctgttcaacaaggtgacctggccgatccggcttcatcaagcagtatggcgattgctgggc gacatcgagccaggacctgatctgcgccagaagttaattggcctgacctgctgccaccctg ctgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggcggcaccatcacatccgatg gaccttcggcgaggagccgcctccagatcccccttgccatgcagatggcctataggtcaacgg catcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgc catcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtg tgaatcagaacgccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagaacttcggcgccatc tctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacaaggtggaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggccgc cgagatcaggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccagtct aagagagtggacttttgggaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgccccacacggcg tggtgtttctgcacgtgacctacgtgcccgccaggagaagaacttcaccacagccccctgccatctg ccacgatggcaaggccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactgtttgt gacacagcgcaattttacgagccccagatcatcaccacagacaacacctcgtgagcggcaact gtgacgtggtcatcggcacgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtattcaagaatcacacctccccctgacgtggatctggcgacatcag cgcatcaatgctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgcctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtacatcaagtggccc tggtacatctggtgggttcacgcgcgctgatcgccatcgtgatggtgacctatgctgtgctg tatgacatcctgctgttcttgcctgaagggtgctgtagctgtggctcctgctgaagtttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtgaagctgcattacacctaa
ID de SEC NO: 14 Secuencia proteica de S- (deg-RBD-122-165-234) para la cepa Wuhan (desde el extremo N- terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQSLIVN[Q]ATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYHKNKNSWMESEFRVYSSAN[Q]CTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGI[Q]ITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQP[A][E][A]IVRFP[Q]ITNLCPFGEVF[Q]ATRF ASVYAWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLN LCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGC VIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQ GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSV DCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFN KVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLT EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSNNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCSLKGCCSCGSCCK

	FDEDDSEPVLKGVKLHYT
5	ID de SEC NO: 15 Secuencia de ácido nucleico de WT S (cepa Delta) (desde el extremo 5' al extremo 3')
10	atgttcgttctcctggctcgtgcctctggctcctcacagtgcgtcaatctgcgaactcggactcag ctgccacctgcttataactaagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctgggtccacgcatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcggctcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgcctctatcgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctcgtgatcgtgaacaatgccaccaacgtggatcatcaagggtgtgcgagttccagtttgt aatgatcccttctggacgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcggagtgattc tagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggacctggagggcaagca gggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgtttaagaatatcgacggctacttcaaaatctacttaa gcacacccccatcaacctggcgcgacctgcctcagggttcagcgcctggagccccctgggtg atctgcctatcggcatcaacatcacccggttccagacactgctggcctgcacagaagctacctgac acccggcgactcctctagcggatggaccggcgctgcgcctactatgtgggtacctccagc cccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggattgcgcctg gacccccgtagcgagacaaaagtgtactgaagtctttaccgtggagaagggcatctatcagaca tccaatttcagggtgcagccaaccgagctatctgtgcgcttcttaatatcacaacctgtgccattt ggcgaggtgttaacgcaaccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcggatcagca actgctggtggcgactatagcgtgctgtacaactccgctcttcagcacctttaagtctatggcgtg ccccacaaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgtatcaggggca cgaggtgcgccagatcgcctggcagacaggaagatcgagactacaattataagctgcca gacgatttcaccggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaatctggattccaagtggcgcgcaa ctacaattatcgggtaccggctgtttagaaagagcaatctgaagcccttcgagagggacatcttaca gaaatctaccaggccggcagcaagccttgcaatggcgtggagggtttaactgttatttccactcc agtctctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgctgggtgctgagct ttgagctgtgcacgcccagcaacagtgctgcggcccaagaagtcaccaatctggtgaagaac aagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgtgaccgagtcacaagaagaa gttctctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcgacccac agacctggagatcctggacatcacacctgctcttccggcgctgagcgtgatcacaccggca ccaatacaagcaaccagggtggcctgctgtatcagggcgtgaattgtaccgaggtcccgtggcta tccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtcttccagaca agagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatccaatcgg cgccggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaactctcgagaagagcccgagcgtggcct cccagctatcatcgctatacatctgtccctggcgccgagaacagcgtggcctactctaacaatag catgccatcccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatgaccaag acatctgtgactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtcagcaacctgctgtccagta cggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataagaaca cacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttggcggt teaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggacctgctgtt caacaagggtgacctggccgatgccggtctcatcaagcagtatggcgattgcctggcgacatcg cagccagggacctgatctgcgccagaagttaatggcctgacctgctgccacctgctgacag atgagatgatcgacagtacacaagcgcctgctggccggcaccatcacatccgatggaccttc ggcgagggagccgctccagatcccccttggcatgagatggcctatagggttaacggcatcgg cgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgccatcgg caagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgcctgggcaagctccagaatgtggtgaatc agaacgccagggccctgaataacctgggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcttagc gtgctgaatgacatcctgagccggctggacaagggtggaggcagaggtgcagatcgaccggctga tcaccggccggtccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggcccgccgagat caggggcagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccaagtctaagaga gtggacttttggcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgccccacagcgctgggtgtt ctgcacgtgacctacgtccccggcaggagaagaacttcaccacagccccctgccatctgccacga tggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgtgacaca gcgcaatttctacgagccccagatcatcacacagacaacaccttcgtgagcggcaactgtgacgt
15	
20	
25	
30	
35	

5		gggtcatcggcatcgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctttaagga ggagctggataagtattcaagaatcacacctcccctgacgtggatctggcgacatcagcggcat caatgcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaagaatctga acgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtacatcaagtgccctggtac atctggctgggcttcategccggcctgatcgccatcgtgatggtgaccatcatgctgtgctgtatgac atcctgctgttcttgccctgaagggtgctgtagctgtggctcctgctgtaagtttgacgagatgactc tgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacacctaa
10	ID de SEC NO: 16 Secuencia proteica de WT S (cepa Delta) (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTQTLPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLNATNVVIKVCE FQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPFL MDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQG FSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAGAA AAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF TVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY AWNRRKISNCVADYSVLNYSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTN VYADSFVIRGDEVRIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWN SNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSKPC NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQ FGRDIADTTDAVRDPQTLLEILDITPCSFGGVSIVTGTNTSNQV AVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCL IGAELVNNSECDIPIGAGICASYQTQTSRNRARSVASQSIIAY TMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVEF AQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFNGLTVLPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFN SAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLITG RLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDF CGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVVFVSNGTHWFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISG INASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYIKWPW YIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDE DDSEPVKGVKLHYT
30	ID de SEC NO: 17 Secuencia de ácido nucleico de WT S (cepa S-2P de Wuhan) (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgctcctcctcacagtgcgtcaatcgacaactcgactcag ctgccacctgcttataactaatagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtttagaagctcc gtgctgcactctacacaggtatctgttctgccaftcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcggttcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgcctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggtcatcaagggtgctgaggtccagtttgt aatgatcccttctggcggtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtccagtttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttagtacgtgagccagccttctgatggacctggaggg caagcagggcaatttaagaacctgagggagttcgtgttaagaataatcgacggctacttcaaaatct acttaagcacacccccatcaacctggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccctggagccc ctggtggatctgcctatcgccatcaacatcaccgggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccgcccggcgctgccgctactatgtgggtac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtgattg cgccctggacccctgagcgagacaaagtgtactgaagtccttaccgtggagaaggcatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccaaccgagtctatcgtgccttcttaatatcacaacctgt

5

10

15

20

25

30

35

5		gcccatttggcgaggtgttcaacgcaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcgg atcagcaactgcgtggccgactatagcgtgtgtacaactccgctctttcagcacctttaagtgtat ggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattctttcgtgatcag ggcgacgaggtgcgccagatcgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattataa gctgccagacgatttaccggctgcgtgatcgctggaacagcaacaatctggattccaaagtggg cggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagaggacatc tctacagaatctaccaggccggcagcaccccttgcaatggcgtggagggtttaactgttattccc actccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgctggtggtgct gagctttgagctgtgcacgcccagcaacagtgtgcggcccaagaagtcaccaatctggtga agaacaagtgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggcacaggcgtgtgaccgagtcacaac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgga cccacagacctggagatcctggacatcacacctgctctttcggcggtgagcgtgatcacacc cggcaccaataacaagcaaccaggtggcgtgtgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcccg tggctatccacgccgatcagctgacccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaactgttcc agacaagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattctatgagtgcgacatccca atcggcgccggcatctgtcctcttaccagaccagacaaacttcccagaagagcccgagcgt ggcctcccagtcctatcgcctataacctgtcctggcgccgagaacagcgtggcctactctaac aatagcatcgccatcccaaccaacttcaaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatga ccaagacatctgtgactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccagtgagcaacctgctgctc cagtaggcagcttttaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggacc tgctgttcaacaagggtgaccttgccgatgcccgttcatcaagcagtatggcgattgcctggcg acatcgacgcccaggacgtgatctgcgccagaagttaatggcctgacctgtgccaccctgc tgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgtggccggcaccatcacatccgatgg accttcggcgaggagccgcccctccagatcccccttgcctgagatggcctataggttcaacggc atcggcgtgaccagaatgtgtgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgcc atcgccaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtggt gaatcagaacgccaggccctgaataccctggtagagcagctgagcagcaacttcggcgccatct ctagcgtgtgaatgacatcctgagccggctggacccggcggaggcagaggtgcagatcgaccg gctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggccgcc gagatcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgtgggccagtcta agagagtggacttttggcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgtccccacacggcgt ggtgtttctgcagtgacctacgtgcccggcaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactgtgttgt gacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtgtgcatcggcacgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtatttcaagaatcacacctcccctgacgtggatctggcgacatcag cggcatcaatgcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgcctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctcaggagctgggcaagtatgagcagatcatcaagtggccc tggatcatctggctgggcttcacgcggcctgatcgccatcgtgatggtgacctatctgtgtctg tatgacatcctgctgttcttgcctgaagggtgctgtgtagctgtggctcctgctgaagtttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtggaagctgcattacacctaa
30	ID de SEC NO: 18 Secuencia proteica de WT S (cepa S-2P de Wuhan) (desde el extremo N- terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQSLIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSEKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA SVYAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDL
35		

5		CFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPPDFTGCV IAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPFERDISTEYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLILDITPCSFGGVSVITPGTNTSN QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSII AYTMSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDE MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
15	ID de SEC NO: 19 Secuencia de ácido nucleico de WT S (cepa Delta S-2P) (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgctctggtcctcacagtgcgtcaatctgcgaactcggactcag ctgccacctgcttataactagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcaactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaactgacctgggtccacgccatccac gtgagcggcaccatggcacaaagcggttcgacaatcccgtgctgcttttaacgatggcgtgtact tcgcctctatcgagaagagcaacatcatcagaggctggatctttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgactgtaacaatgccaccaacgtggtcatcaagggtgctgaggttccagtttgt aatgatcccttctggacgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcggagtgattc tagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggacctggagggcaagca gggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaatctactctaa gcacacccccatcaacctggtgctgcgacctgcctcagggttcagcgcctggagccccgtgtgg atctgcctatcgcatcaacatcacccggttcagacactgctggcctgcacagaagctacctgac acccggcgactcctctagcggatggaccgcccgcgtgccgctactatgtgggtacctccagc cccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggtgctgcctg gacccccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaagggtcatctatcagaca tccaatttcagggtgcagccaaccgagttctatctgtgctgttcttaatatcacaacctgtgccattt ggcgaggtgttaacgaaccttcgcccagcgtgtacgctggaataggaagcgatcagca actgctggtggccgactatagcgtgtgtacaactccgctcttcagcacctttaagtgtatggcgtgt ccccacaaagctgaatgacctgtgtttaccaacgtctacgccgattcttctgtatcaggggcga cgaggtgcgccagatgccccggccagacaggaagatcgagactacaattataagctgcca gacgatttcaccggctgctgctgacgctggaacagcaacaatctggattccaaagtggcgccga ctacaattatcggtaccggctgtttgaaagagcaatctgaagccctcgagaggacatctctaca gaaatctaccaggccggcagcaagccttgcaatggcgtggagggtttaactgttattccactcc agtcttacggcttcagcccacaaacggcgtgggtatcagccttaccgctggtggtgctgagct ttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgctggcccccaagaagtcaccaatctggtgaagaac aagtgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagttcaacaagaa gttctgccaatttcagcagttcggcaggacatcgagataccacagacgccgtgcgcgaccac agacctggagatcttgacatcacacctgctcttccggcgctgagcgtgatcacaccggca ccaatacaagcaaccaggtggcgtgctgtatcagggcgtgaattgtaccgaggtgccgtggcta tccacgccgatcagctgacccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtcttccagaca agagccggatgctgctgagcagagcacgtgaacaattctatgagtcgacatcccaatcgg cgccggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaactctgcagaagagccccggagcgtgcct

5	cccagtctatcatcgctataccatgtccctggggcgccgagaaacagcgtggcctactctaacaatag catcgccatcccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccgtgtccatgaccaag acatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccagtgagcagcaacctgtgtccagta cggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataagaaca cacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttggcggt tcaattttccagatcctgctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggacctgtgtt caacaaggtgacctggccgatgccggtcatcaagcagtatggcgattgctggcgacatcg cagccagggacctgatctgcgccagaagttaatggcctgacctgctgccaccctgtgtgacag atgagatgatcgacagtacacaagcgccctgtggccggcaccatcacatccggatggaccttc ggcgagggagccgcccctccagatcccccttggcatgagatggcctataggttaacggcatcgg cgtgaccagaatgtgtgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgccatcgg caagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccagaatgtggtgaatc agaacgccagggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcttagc gtgtgaatgacatcctgagccggctggacccgcccggagggcagaggtgcagatcgaccggctg atcaccggccggtccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcagggccgcccgaga tcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgtggccagcttaagag agtggactttgtggcaagggtatcacctgatgtcctccctcagctgtccccacacggcgtggtgt ttctgcagtgacctacgtccccgccaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctgccacg atggcaaggcccaactttccaaggaggggcgtgttctgttccaacggcaccactggtttgtgacac agcgcaatttctacgacccagatcatcaccacagacaacacctctgtgagcggcaactgtgacg tggtcatcggtcgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctttaagga ggagctggataagtatttcaagaatcacacctccctgacgtggatctggcgacatcagcggcat caatgcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaagaatctga acgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtacatcaagtggccctggtac atctggctgggcttcacgcccggcctgatcgccatcgtgatggtgaccatcatgctgtgtatgac atcctgctgttcttgcctgaagggtgctgtgagctgtggtcctcgtgtaagttgacgaggtgactc tgaacctgtgctgaaggggcgtgaagctgcattacacctaa
20	ID de SEC NO: 20 Secuencia proteica de WT S (cepa Delta S-2P) (desde el extremo N- terminal hasta el extremo C-terminal)
25	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNAATNVVIKVCE FQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPFL MDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQG FSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAA AYYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF TVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY AWNKRKISNCVADYSVLYNASFSSTFKCYGVSPTKLNDLCFTN VYADSFVIRGDEVRIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWN SNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSKPC NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSEFLLHAPA TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQ FGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQV AVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCL IGAHEVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNRRRARSVASQSIAY TMSLGAENSVAYSNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSDCT MYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF AQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFNGLTVLPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDPPAEVQIDRLITGR LQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFC GKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHDG

	KAHFPREGVVFVSNNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDV VIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGI NASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWY IWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDED DSEPVLKGVKLHYT
ID de SEC NO: 21 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-RBD) para la cepa Delta (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgcgaactcggactcag ctgccacctgcttatactaataagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtttagaagctcc gtgtgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcggctcgacaatcccgtgctgccttttaacgatggcgtgtact tcgcctctatcgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggatcatcaagggtgctgcgagttccagtttgt aatgatcccttctggacgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcgggagtgattc tagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagcctttctgatggacctggaggggaagca gggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaaatctactctaa gcacacccccatcaacctggtgcgcgacctgcctcagggttcagcgccttgagccctggtgg atctgcctatcgcatcaacatcacccggttcagacactgctggcctgcacagaagctacctgac acccggcgactcctctagcggatggaccgcccggcgtgcccctactatgtgggtacctccagc cccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggattgcgcctg gacccctgagcgagacaaagtgtacactgaagtcctttaccgtggagaaggcgatctatcagaca tccaatttcagggtgcagccagccgaggcgatcgtgcgttctgaaatcacaacctgtgccat ttggcgaggtgttcgaggcaacctgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcggtatcagc aactgcgtggccgactatagcgtgtgtacaactccgccttcttcagcaccttaagtgtatggcgt gtcccccaaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgtatcagggcg acgaggtgcgccagatcgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattataagctgcc agacgatttcacggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaatctggattccaaagtggcgggca actacaattatcggtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagagggacatctctac agaaatctaccaggccggcagcaagccttgcaatggcgtggagggtttaactgtatttccactc cagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgcgtgggtggtgctgagc ttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggcccaagaagtcaccaatctggtgaagaa caagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaaga agttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcgacca cagaccttgagatcctggacatcacacctgctcttccggcggtgagcgtgatcacaccggc accaatacaagcaaccaggtggcgtgctgtatcagggcgtgaattgtaccgaggtgccgtggct atccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaactcttccagac aagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattctatgagtgcgacatcccaatcg gcgccggcatctgtgcctcttaccagacccagacaaactctcgagaagagccggagcgtggc ctcccagctatcatcgctctataccatgtccctggcgccgagaaacagcgtggcctacttaacaat agcatcgccatccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatgacca agacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgacgaacctgctgctccag tacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataagaa cacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttggcg gcttcaattttccagatcctgctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggacctgct gttcaacaaggtgacctggccgatgccggcttcatcaagcagtatggcgattgctggcgacat cgcagccagggaacctgatctgcgccagaagttaattggcctgacctgctgccacctgctgac agatgagatgatcgacagtacacaagcgccttgcggcggcaccatcacatccggatggacct tcggcgaggagccgcctccagatcccccttgccatgcagatggcctataggttaacggcatcg gcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgccatcg gcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgcctgggcaagctccagaatgtggtgaat cagaacgcccaggccctgaataacctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcttag cgtgtgaatgacatcctgagccggctggacaaggtggaggcagaggtgcagatcgaccggctg atcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcagggccgccgaga tcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccagtgtaagag

5		agtggaacttttgtggcaagggtatcacctgatgtccttcctcagtcgtccccacacggcgtggtgt ttctgcacgtgacctacgtgccccccaggagaagaacttcaccacagcccctgccatgccacg atggcaaggcccaactttccaaggagggtggttctgttccaacggcaccactggtttgtgacac agcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaactgtgacg tggtcatcggcatcgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctttaagga ggagctggataagtatttcaagaatcacacctcccctgacgtggatctgggagacatcagcggcat caatgcctcctggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaagaatctga acgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagcatcaagtggcctggtac atctggctgggcttcacgcccgcctgatcgccatcgtgatggtgacctcatgctgtgctgtatgac atcctgctgttcttgcctgaagggtgctgtatgctgtggctcctgctgtaagttgacgaggtgactc tgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacacctaa
10	ID de SEC NO: 22 Secuencia proteica de S- (deg-RBD) para la cepa Delta (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNAATNVVIKVCE FQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPFL MDLEGKQGNFNKLNREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQG FSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAGAA AyyvgyLQPRtFLlKYNENGtITDAVDCALDPLSETKCTLKSF TVEKGIYQTSNFRVQPAEAIVRFPQITNLCPFGEVFQATRFASV YAWNKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFT NVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAW NSNNLDSKVGGNYNRYRLFRKSNLKPFERDISTEYQAGSKP CNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAP ATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQ QFGRDIADTTDAVRDPQTLILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQ VAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGC LIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTSNRRRARSVASQSIIA YTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF AQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVEAEVQIDRLITG RLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDF CGKGYHLSFQPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLDLGDISG INASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPW YIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDE DDSEPVLKGVKLHYT
30	ID de SEC NO: 23 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-RBD) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3').	atgttcgttctcctggtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatcgacaactcggaactcag ctgccacctgcttatactaatagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggttcacgcatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcgggttcgacaatcccgtgctgccttttaacgatggcgtgtact tcgcctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatctttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggtcatcaagggtgtgcgagtccagttttgt aatgatcccttcctggcgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtccgagtttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagcctttctgatggacctggaggg caagcagggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaaatct actctaagcacacccccatcaacctggtgcgcgacctgcctcagggttcagcgccctggagccc ctggtggaatctgcctatcgccatcaacatcaccgggttcagacactgctggcctgcacagaagct

5

10

15

20

25

30

35

5	acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccgcccggcgtgccgcctactatgtgggtac ctccagccccggaccttctgtgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggattg cgccctggacccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaaggcatcta tcagacatccaatttcaggtgacggccgagggcgatcgtgcgttctgaaatcacaacctg tgccatttggcgaggtgttcgaggaacccgcttcgccagcgtgtacgctggaataggaagcg gatcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgctctttcagcaccttaagtgt atggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgtatca ggggcgacgaggtgcgccagatgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattata agctgccagacgatttcaccggctgcgtgatcgctggaacagcaaatctggattccaaagtgg gcggcaactacaattatctgtaccggctgtttagaaagagcaatctgaagcccttcgagaggacat ctctacagaaatctaccaggccggcagcaccccttgaatggcgtggagggtttaactgttattcc cactccagtcctacggcttcagcccacaaaggcgtgggtatcagccttaccgctgggtgtgc tgagctttgagctgtgcacccccagcaacagtgtgcggccccaagaagtcaccaatctgtga agaacaagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtccaac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgca cccacagacctggagatcctggacatcacacctgctctttcggcggtgagcgtgatcacacc cggcaccaatacaagcaaccaggtggcctgtgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgccg tggctatccacgccgatcagctgacccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaactgtcc agacaagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattctatgagtgcacatcca atcggcgccggcatctgtcctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccgagcgt ggcctcccagtcctatcgcctalaccatgtcctgggcgccgagaacagcgtggcctactctaac aatagcatcgccatccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatga ccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgcagcaacctgtgctc cagtacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggacc tgtgttcaacaaggtgacctggccgatgcggcttcatcaagcagtatggcgattgcctgggcg acatcgacggcaggacctgatctgcgccagaagttaatggcctgacctgtgccaccctgc tgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccgatgg accttgcggcgaggagccgccctccagatcccccttgcctgacagatggcctataggttcaacggc atcggcgtgacccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgcc atcggaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtggt gaatcagaacgccagggcctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatct ctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacccggcgaggcagaggtgcagatcgaccg gctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggccgcc gagatcaggggcagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgcgtgctgggccagtcta agagagtggacttttggcaagggtatcacctgatgtccttcctcagctgtccccacacggcgt ggtgttctgcacgtgacctacgtgccgcccaggagaagaacttcaccacagccctgccatctg ccacgatggcaaggccactttccaaggaggcgtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgt gacacagcgcaattttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtggtcatcggcacgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtatttcaagaatcacacctccctgacgtggatctggcgacatcag cggcatcaatgcctccgtggtaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagatcaatggtggcc tggtacatctggttggcttcacgccggcctgatcgccatcgtgatggtgacctatcgtgtgctg tatgacatcctgctgttcttcctgaagggtgctgtgctgtggctcctgctgaagtttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtgaagctgcattacacctaa
10	
15	
20	
25	
30	
35	ID de SEC NO: 24 Secuencia proteica de S- (deg-RBD) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta
	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQSLIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP

5	el extremo C-terminal)	QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPAEAIVRFPQITNLCPFGEVFQATRF ASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNASFSSTFKCYGVSPTKLN LCFTNVYADSFVIRGDEVQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGC VIAWNSNNLDSKVGGNYYLYRLFRKSNLKPFERDISTEYQA GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSV DCTMYICGDSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKPSKRSFIEDLLFN KVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLTD EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSMFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
20	ID de SEC NO: 25 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-RBD) para la cepa Delta S-2P (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtctctctggtctctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgcgaactcggactcag ctgccacctgcttatactaatactcaccagaggcgtgtactatcctgacaaggtgttagaagctcc gtgctgcactctcacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctgggtccacgcatccac gtgagcggcaccaatggcacaagcggttcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgcctctatcgagaaggaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggtcatcaaggtgtgcgagtccagtttgt aatgatccctctctggacgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcggagtgattc tagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggacctggagggaagca gggcaatttcaagaacctgaggagtgctgtttaagaatatcgacggctacttcaaatctactctaa gcacacccccatcaacctggtgcgcgacctgcctcagggttcagcgccctggagccccgtgtgg atctgcctatcgccatcaacatcacccggtttcagacactgctggccctgcacagaagctacctgac acccggcgactcctctagcggatggaccggcgctgccgctactatgtgggtacctccagc cccggacctctctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggattgcgcctg gacccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaaggcactctatcagaca tccaatttcagggtgcagccagccgagcgatcgtgcgcttctgaaatcacaacctgtgccat ttggcgaggtgttcgaggaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcgatcagc aactgcgtggccgactatagcgtgtgtacaactccgcctcttcagcaccttaagtgtatggcgt gtccccacaaagctgaatgacctgtgtttaccaacgtctacgccgattcttctgtatcagggcg acgaggtgcgccagatcgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattataagctgcc agacgatttcacgggtgcgtgatcgctggaacagcaacaatctgattccaaagtggcgcgca actacaattatcggtaccggctgttagaaagagcaatctgaagccctcgagagggacatctctac agaaatctaccaggccggcagcaagccttgcaatggcgtggagggtttaaactgttattccactc cagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgcgtggtggtgctgagc tttgagctgctgcacccccagcaacagtgtgcggcccaagaagtcaccaatctggtgaagaa caagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtccaacaaga agttctgccatttcagcagttcggcaggacatcgagataccacagacgcgtgcgcgaccca cagacctggagatcctggacatcacacctgtcttctggcgcgctgagcgtgatcacacccggc

5

10

15

20

25

30

35

5		accaatacaagcaaccaggtggccgtgctgtatcagggcgtgaattgtaccgaggtgcccggtggt atccacgccgatcagctgacccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtcttcagac aagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcacatcccaatcg gcgccggcatctgtccctcttaccagacccagacaaactctcgagaagagcccgagcgtggc ctccagtcctatcgcctataccatgtccctgggcgcgagaaacagcgtggcctactctaacaat agcatcgccatcccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccggtgccatgacca agacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgagcaacctgctgctccag tacggcagcttttgaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataagaa cacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttggcg gcttcaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggacctgct gttcaacaaggtgacctggccgatgccggcttcatcaagcagtatggcgattgctggcgacat cgcagccagggacctgatctgcgccagaagttaatggcctgacctgctgccaccctgctgac agatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatggacct tcggcgaggagccgcccctccagatccctttgccatgcagatggcctataggttcaacggcatcg gcgtgaccagaaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgccatcg gcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccagaatgtgtgta cagaaccccaggccctgaataccctgggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcttag cgtgctgaatgacatcctgagccggctggacccggcgaggcagaggtgcagatcgaccggct gatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggccgcccag atcaggggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctggccagctctaaga gagtggaactttgtggaagggtatcacctgatgtcctccctcagtcgccccacacggcggtggtg ttctgcacgtgacctacgtgcccgccaggagaagaacttcaccacagccccctgccatctgccac gatggcaaggcccactttccaaggaggggcggtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgtgaca cagcgcaatttctacgagccccgatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaactgtgac gtggtcatcggcacgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctttaagg aggagctggataagtattcaagaatcacacctcccctgacgtggatctggcgacatcagcggca tcaatgcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgcctgaacgaggtggctaagaatctg aacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagcatcaagtggccctggta catctggctgggcttcatcgccggcctgatcgccatcgatggtgacctatcatgctgtgctgtatga catctgctgttttgcctgaagggtgctgtagctgtggctcctgctgtaagtttgacgaggatgact ctgaacctgtgctgaagggcgtgaagctgcattacacctaa
25	ID de SEC NO: 26 Secuencia proteica de S- (deg-RBD) para la cepa Delta S-2P (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIKVCE FQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPFL MDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPOG FSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAGAA AyyyvgylqprtfllkynengtITDAVDCALDPLSETKCTLKSF TVEKGIYQTSNFRVQPAEAIVRFPQITNLCPFGEVFQATRFASV YAWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCT NVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPPDFTGCVIAW NSNNLDSKVGGNYNRYRLFRKSNLKPFERDISTEYQAGSKP CNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAP ATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQ QFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQ VAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGC LIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNRRRRARSVASQSIIA YTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF AQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT

	QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDPPAEVQIDRLITGR LQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFC GKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHDG KAHFPREGVVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDV VIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISI NASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWY IWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCKFDED DSEPVLKGVKLHYT
ID de SEC NO: 27 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-S2) para la cepa Delta (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgctcctcacagtgcgtcaatctgcgaactcggactcag ctgccacctgcttatactaataagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaaggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggttccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcggctcgacaatcccgtgctgcttttaacgatggcgtgtact tcgctctatcgagaagagcaacatcatcagaggctggatctttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggtcatcaaggtgtgagttccagtttgt aatgatcccttctggacgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcgggagtgattc tagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggacctggagggcaagca gggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaaatctactctaa gcacacccccatcaacctggcgcgacctgcctcagggttcagcgccctggagccccctgggtgg atctgcctatcgccatcaacatcacccggttcagacactgctggccctgcacagaagctacctgac acccggcgactcctctagcggatggaccgcccggcgctgccgcctactatgtgggtacctccagc cccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtgattgcgcctg gacccccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaaggcgatctatcagaca tccaatttcagggtgcagccaaccgagtctatcgtgcgcttcttaatatcacaacctgtgccattt ggcgaggtgttcaacgcaacccgcttcgccagcgtgtacgctggaataggaaggatcagca actgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgctctttcagcacctttaagtgtatggcggtg ccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgtatcagggcgga cgaggtgcgccagatcgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattataagctgcca gacgatttcaccggctgcgtgatcgctggaacagcaacaatctgattccaaagtggggcgcaa ctacaattatcggtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagagggacatctctaca gaaatctaccaggccggcagcaagccttgcaatggcggtggagggtttaactgttatttccactcc agtctacggcttcagcccacaaacggcggtgggtatcagccttaccgcgtggtggtgctgagct ttgagctgctgcagccccagcaacagtgtgcggcccaagaagtcaccaatctggtgaagaac aagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaagaagaa gttctgcccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcgacccac agacctggagatcctggacatcacacctgctcttccggcggtgagcgtgatcacaccgggca ccaatacaagcaaccaggtggccgtgctgtatcagggcgtgaattgtaccaggtgcccgtggcta tccacgccgatcagctgaccccaacatggcggtgtacagcaccggctccaacgtcttccagaca agagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatccaatcgg cgccggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaactctgcagaagagcccgagcgtggcct cccagctatcatcgctataccatgtccctggcgccgagaacagcgtggcctactctcagaatag catcgccatcccaacccagttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatgaccaag acatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgacgaacctgtgctccagta cggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataagaaca cacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttggcggt tccaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggacctgtgtt caacaaggtgacctggccgatgccggcttcacgaagcagtatggcgattgcctggcgacatcg cagccagggacctgatctgcgccagaagttaatggcctgaccgtgctgccaccctgctgacag atgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggcggcaccatcacatccggatggaccttc ggcgaggagccgccccagatcccccttgcctgagatggcctataggttcaacggcatcgg cgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgccatcgg caagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccagaatgtggtgaatc

5

10

15

20

25

30

35

5		agaacgcccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatctctagc gtgctgaatgacatcctgagccggctggacaaggtggaggcagaggtgcagatcgaccggctga tcaccggccggtccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcagggccgcccagat cagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggcccagtgtaagaga gtggacttttgggaagggctatcacctgatgtccttcctcagctgccccacacggcggtggtgtt ctgcacgtgacctacgtgcccggccaggagaagcagttcaccacagcccctgccatctgccacga tggcaaggcccactttccaagggaggcggtgttcgtgtcccagggcacccactggtttgtgacaca gcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaactgtgacgt ggtcatcggcacgtgcagaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctttaagga ggagctggataagtatttcaagcaacacacctcccctgacgtggatctggcgacatcagcggcat ccaagcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaagaatctgc aggagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagcatcaagtggccctggtac atctggctgggcttcatcgccggcctgatgccatcgatggtgacctatgctgtgctgtatgac atcctgctgttcttgcctgaagggctgctgtagctgtggctcctgctgtaagtttgacaggatgactc tgaacctgtgctgaagggcggtgaagctgcattacacctaa
10		
15	ID de SEC NO: 28 Secuencia proteica de S- (deg-S2) para la cepa Delta (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIKVCE FQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPFL MDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPOG FSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAGAA AYYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF TVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY AWNKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTN VYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWN SNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSKPC NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSEFLLHAPA TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQOQ FGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQV AVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCL IGAELVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSRRRARSVASQSIIAY TMSLGAENSVAYSQNSIAIPTQFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF AQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFNGLTVLPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITG RLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDF CGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKQFTTAPAICH DKAHFPREGVVFVSQGTHWFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCD VVIGIVQNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKQHTSPDVLGDISG IQASVVNIQKEIDRLNEVAKNLQESLIDLQELGKYEQYIKWPW YIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDE DDSEPVLKGVKLHYT
20		
25		
30		
35	ID de SEC NO: 29 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-S2) para Wuhan S-2P (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgctcctggtcctcacagtgcgtcaatctgacaactcgactcag ctgccacctgcttataactagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaaggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcggttcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgctcttaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatctttggcaccacactgactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggtcatcaaggtgtgcgagttccagtttgt aatgatcccttctggcgctgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggagtttagag

	tgatttctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagcctttcctgatggacctggaggg caagcagggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaatct actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccctggagccc ctgggtgatctgcctatcgccatcaacatcacccggtttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccgcccggcgtgcccctactatgtgggtac ctccagccccggaccttctgtgtgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttg cgccctggaccccctgagcgagacaaagtgtacactgaagtcctttaccgtggagaagggcatcta tcagacatccaatttcaggggtgcagccaaccgagctatcgtgcgtttcctaatacacaaacctgt gcccatttggcgaggtgttaacgcaaccgcttcgccagcgtgtacgcctggaatagggaagcgg atcagcaactgctggccgactatagcgtgtgtacaactccgctctttcagcacctttaagtgtat ggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgtttaccaacgtctacgccattcttctgtatcag ggcgacgaggtgcgcagatgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattataa gctgccagacgatttaccggctgctgtatgcctggaacagcaacaatctggattccaagtggg cggcaactacaattatctgtaccggctgtttagaaagagcaatctgaagcccttcgagagggacatc tctacagaaatctaccaggccggcagcaccccttgcaatggcgtggagggctttaactgttatttcc actccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggtatcagccttaccgctgtgtgtgtgt gagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggcccaagaagtcaccaatctgtga agaacaagtgcgtgaactcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgtgaccgagtgcaac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgca cccacagacctggagatcctggacatcacacctgctctttcggcggtgagcgtgatcacacc cggcaccaataacaagcaaccaggtggcgtgtgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcccg tggctatccacgccgatcagctgacccaacatggcggtgtacagcaccggctccaactgttcc agacaagagccggatgcctgtatcgagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatccca atcgcgccggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccgagcgt ggcctcccagtcctatcgcctataccatgtccctggcgccgagaacagcgtggcctactctcag aatagcacgcctatcccaaccagttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatga ccaagacatctgtgactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgcaaacctgtgtc cagtacggcagcttttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaattttccagatcctgcctgatccatcaagccttctaagcggagctttatcaggac ctgtgttcaacaaggtgacctggccgatgcggcttcatcaagcagtatggcgattgcctgggc gacatcgagccagggacgtgatctgcgccagaagttaatggcctgacctgtgtccaccctg ctgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgtggccggcaccatcacatccgatg gaccttcggcgagggagccgcccctccagatcccctttgccatgcagatggcctataggttaacgg catcggcgtgaccagaatgtgtgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgc catcggaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggtgtgg tgaatcagaacgccagccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatc tctagcgtgtgaatgacatcctgagccggctggacccgagggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcacggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcaggggcagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgtggccagctct aagagagtggacttttggcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgtccccacacggcg tgggtttctgcacgtgacctacgtgcccggcaggagaagcagttcaccacagcccctgccatct gccacgatggcaaggcccactttccaaggaggcggttctgtgtccaggggcaccactggttt gtgacacagcgcaattttacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttctgtgagcggcaa ctgtgacgtggtcatcgccatcgtgcagaataaccgtgtatgatccactccagcccagctggacag ctttaaggaggagctggataagtattcaagcaacacacctccctgacgtggatctgggcgacatc agcggcatccaagcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggcta agaatctgcaggagagcctgatcgacctcaggagctgggcaagtatgagcagtatcatcaagtgg ccctggtacatctggctgggcttcacgcggcctgatcgccatcgtgatggtgacctcatgctgtg ctgtatgacatcctgtgttcttgctgaagggtgctgtagctgtggctcctgtgtaagtttgacga ggatgactctgaacctgtgtgaagggtgtaagctgcattacacctaa
ID de SEC NO: 30	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF

Secuencia proteica de S- (deg-S2) para Wuhan S- 2P (desde el extremo N- terminal hasta el extremo C-terminal)	RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFWHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLNATNVVIVKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRLDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA SVYAWNKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDL CFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCV IAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSIVTPTNTSN QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSECDPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSII AYTMSLGAENSVAYSQNSIAIPTQFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDE MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDPPPEAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKQFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSQGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVQNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKQHTSPDVLGD ISGIQASVVNIQKEIDRLNEVAKNLQESLIDLQELGKYEYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
ID de SEC NO: 31 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-S2) para la cepa Delta S-2P (desde el extremo 5' hasta el extremo 3').	atgttcgtctctcgtgctgctcgtcctcgtcctcacagtgcgtcaatctgcgaactcggactcag ctgccacgtgcttataactatagcttcaccagagcggtgactatcctgacaaggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgcatccac gtgagcgccaccaatggcacaagcggttcgacaatcccgctgctgcttttaacgatggcggtgact tcgctctatcgagaaggaacatcatcagaggtggatctttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgacgtgaacaatgccaccaacgtggtcatcaaggtgtgcgagtccagtttgt aatgatccctcctggacgtgactatcacagaacaataagagctggatggagtcggagtgattc tagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggacctggagggcaagca gggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatcgcacggctactcaaaatctactctaa gcacacccccatcaacctggtgcgcgacctgcctcagggttcagcgccctggagccctggtg atctgcctatcgccatcaacatcacccggttcagacactgctggcctgcacagaagctacctgac acccggcgactcctctagcggatggaccgccggcgctgccgctactatgtgggctacctccagc cccggacctctcgtgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtgattgcgcctg gacccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaagggcatctatcagaca tccaatttcaggtgcagccaaccgagtcctatcgtgcgcttcttaatatcacaacctgtgccattt ggcgaggtgttcaacgaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcgatcagca actgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgctcttcagcacctttaagtctatggcgtgt ccccacaaagctgaatgacctgtgtttaccaacgtctacgccgattcttcgtgatcagggcgga cgaggtgcgccagatcggccggccagacaggaagatcgagactacaattataagctgcca gacgatttcaccggctgcgtgatcgctggaacagcaacaatctggattccaaagtggcgccgaa ctacaattatcggtaccggctgttagaaagagcaatctgaagccctcgagagggacatctctaca gaaatctaccagccggcgagcaagccttgcaatggcgtggagggcttaactgtatttccactcc agtcctacggcttcagcccacaacggcggtgggtatcagccttaccgcgtggtggtgctgagct

5	ttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggccccaagaagtccaccaatctggtgaagaac aagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtccaacaagaa gttcttgcatttcagcagttcggcaggacatcgcagataccacagacgccgtgcgcgacccac agacctggagatcttgacatcacacctgctctttcggcggcgtgagcgtgatcacaccggca ccaatacaagcaaccaggtggcctgctgtatcagggcgtgaattgtaccgaggtgccctggcta tccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtcttccagaca agagccggatgctgtatcggagcagacacgtgaacaattcctatgagtgcgacatccaatcgg cgccggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaactctcgagaagagcccgagcgtggcct cccagtctatcatcgctataccatgtccctgggcggcgagaacagcgtggcctactctcagaatag catcgccatcccaaccagttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatgaccaag acatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgcagcaacctgtgtccagta cggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataagaaca cacaggaggtgttcccccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttggcggct tccaatfttccagatcctgctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcaggacctgctgtt caacaaggtgacctggccgatgccggcttcatcaagcagtatggcgattgctggcgacatcg cagccagggacctgatctgcgccagaaagttaattggcctgaccgtgtgcccacctgctgacag atgagatgatcgcacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccgatggaccttc ggcgcaggagccgcccctccagatcccccttggcatgcagatggcctataggttcaacggcatcgg cgtgaccagaatgtgtgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgccatcgg caagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccagaatgtggtgaatc agaacgcccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatctctagc gtgtgaatgacatcctgagccggctggacccggaggcagaggtgcagatcgaccggctg atcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggcccgagga tcaggggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgcgtgtggccagcttaagag agtggactttgtggcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgtccccacacggcgtggtgt ttctgcacgtgacctacgtgcccggccaggagaaagcagttcaccacagcccctgccatctgccacg atggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccagggcacccactggtttgtgacac agcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcgaactgtgacg tggtcatcgccatcgtgcagaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctttaagga ggagctggataagtaatttcaagcaacacacctccccctgacgtggatctggcgacatcagcggcat ccaagcctccgtgtgaacatccagaaggagatcgaccgcctgaacgaggtggctaagaatctgc aggagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagcatcaagtggccctgttac atctggctgggcttcatcgccggcctgatgccatcgtgatgtgacctatctgtgtgtatgac atcctgtgttcttgcctgaagggtgctgtgtagctgtggctcctgctgaagttgacgaggatgactc tgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacaccta
25	ID de SEC NO: 32 Secuencia proteica de S- (deg-S2) para la cepa Delta S-2P (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal)
30	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLNATNVVIKVFCE FQFCNDPFLDVYYHKNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPFL MDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQG FSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAGAA AYYVGYLQPRTFLLKYNENGTTDAVDCALDPLSETKCTLKSF TVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY AWNKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTN VYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWN SNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFRDISTEIYQAGSKPC NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSEFLLHAPA TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQ FGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQV AVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCL IGAHEVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNRRRRARSVASQSIIAY TMSLGAENSVAYSQNSIAIPTQFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT
35	

	MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF AQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQNVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLD[PP]EAEVQIDRLITGR LQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFC GKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKQFTTAPAICHDG KAHFPREGVVFVSQGTHWFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDV VIGIVQNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKQHTSPDVDLGDISGI QASVVNIQKEIDRLNEVAKNLQESLIDLQELGKYEQYIKWPWY IWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCKFDED DSEPVLKGVKLHYT
ID de SEC NO: 33 Secuencia de ácido nucleico de S-(S2-1194) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttataactagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcgggttcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgcctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatctttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggatcatcaagggtgtgcgagtccagtttgt aatgatcccttctggcgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtccgagtttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggacctggaggg caagcagggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaaatct actctaagcacacccccatcaacctggtgcgcacctgcctcagggcttcagcgcctggagccc ctggtggatctgcctatcgcatcaacatcacccgggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccgccggcgtgccgctactatgtgggctac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggattg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaaggcgatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccaaccgagtcctatcgtgcgtttcctaataatcacaaacctgt gcccatttggcgaggtgttaacgcaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcgg atcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgctctttcagcacctttaagtgtat ggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgtgatcag ggcgacgaggtgcgccagatcgccccggccagacaggcaagatcgcagactacaattataa gctgccagacgatttcaccggctgcgtgatcgctggaacagcaacaatctggattccaagtggg cggcaactacaattatctgtaccggctgtttagaaagagcaatctgaagcccttcgagagggacatc tctacagaaatctaccaggccggcagcaccccttgcaatggcgtggagggtttactgttatttccc actccagtctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgcgtggtggtgct gagctttgagctgctgcacgcccagcaacagtgctgcggcccaagaagtcaccaatctggtga agaacaagtgcgtgaactcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaac aagaagttctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcga cccacagacctggagatcctggacatcacacctgctcttccggcggcgtgagcgtgatcacacc cggcaccaatacaagcaaccaggtggcctgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgccg tggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagaccggctccaacgtctcc agacaagagccggatgctgatcggaacagacgtgaacaattctatgagtgcgacatccca atcggcgccggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccgagcgt ggcctcccagctatcatcgctataccatgtccctgggcgccgagaacagcgtggcctactctcag aatagcatcgccatcccaacccagttcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccgtgtccatga ccaagacatctgtgactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgagcaacctgctgctc cagtacggcagcttttaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttccaattttccagatcctgctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggac ctgctgttcaacaaggtgacctggccgatgccggctcatcaagcagtatggcgattgctgggc gacatcgagccagggacctgatctgcgccagaagttaattggcctgacctgctgccaccctg

5

10

15

20

25

30

35

5		ctgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatg gaccttcggcgaggagccgcccagatcccccttggcatgcagatggcctataggttaacgg catcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgc catcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtgg tgaatcagaacgcccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatc tctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacccggcgaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggccgc cgagatcaggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggcccagct aagagagtggacttttggcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgtccccacacggcg tgggttttctgcacgtgacctacgtgcccggcagagagaagcagttcaccacagcccctgccatc gccacgatggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtcccaggggcaccactggtt gtgacacagcgcaattttacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttctgtgagcgcaa ctgtgacgtggtcatcggcatcgtgcagaataccgtgtatgtccactccagcccagctggacag ctttaaggaggagctggataagtatttcaagcaacacacctcccctgacgtggatctggcgacatc agcggcatccaagcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggcta agaatctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtatcaagtgg ccctggtacatctggtgggcttcacgcccggcctgatcgccatcgtgatggtgaccatcatgctgtg ctgtatgacatcctgtgttctgctgaagggtgctgtagctgtggctcctgtgtaagttgacga ggatgactctgaacctgtgctgaaggcggtgaagctgcattacacctaa
15	ID de SEC NO: 34 Secuencia proteica de S- (S2-1194) para la cepa S- 2P de Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA SVYAWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDL CFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLDDFTGCV IAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSIVTGTNTSN QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNsprrarsvasqsii AYTMSLGAENSVAYSQNSIAIPTQFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDE MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPAEAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKQFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSQGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVQNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKQHTSPDVLGD ISGIQASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
35	ID de SEC NO: 35 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-RBD-	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcgactcag ctgccacctgcttataactaatagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgttctgccattcttagcaacgtgacctgggtccacgccatccac

801) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo 5' hasta el extremo 3').	gtgagcggcaccaatggcacaagcggttcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgcctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatctttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgacgtgaacaatgccaccaactgggtcatcaagggtgctcgagtccagtttgt aatgatcccttctggcggtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtccgagtttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctctgatggacctggaggg caagcagggaatttcaagaacctgagggagttcgtgtttaagaatcgcaggctacttcaaaatct actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccctggagccc ctggtggatctgcctatcgcatcaacatcacccgggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccgccggcgctgccgctactatgtgggctac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggattg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtacactgaagtcctttaccgtggagaaggcgatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccagccgaggcgatcgtgcgcttctgaatcacaaacctg tgccatttggcgaggtgttcgaggcaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaaataggaagcg gatcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgctcttcagcacctttagtgct atggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgatca ggggcgacgaggtgcgccagatcgccccggccagacaggcaagatcgacactacaattata agctgccagacgatttcacgggtgcgtgctgctggaacagcaacaatctgattccaaagtgg gcggcaactacaattatctgtaccggctgtttagaagagcaatctgaagcccttcgagaggacat ctctacagaaatctaccagccggcagcaccccttgaatggcggtggagggtttaactgttattcc cactccagtcctacggcttcagcccacaaacggcggtgggctatcagccttaccgcgtgggtgc tgagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggcccaagaagtccaccaatctgggtga agaacaagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtgccaac aagaagtctctgccatttcagcagttcggcaggacatcgagataccacagacgccgtgcgga cccacagaccttgagatcttgacatcacacctgctcttccggcggtgagcgtgatcacacc cggcaccaatacaagcaaccaggtggccgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgccg tggctatccacgccgatcagctgacccaacatggcggtgtacagcaccggctccaacgtcttcc agacaagagccgatgctgcttaccagacccagacaaactctcccagaagagcccgagcgt atcggcgccggcatctgtgcttaccagacccagacaaactctcccagaagagcccgagcgt ggcctcccagctatcatcgctataacctgtccctggcgccgagaacagcgtggcctactctaac aatagcatgccatcccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatctgccggtgtccatga ccaagacatctgtgactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgagcaacctgctgctc cagtacggcagcttttaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaatttccagatctgctgatccatcaagccttctaagcggagctttatcaggac ctgctgttcaacaaggtgacctggccgatgccggcttcatcaagcagtatggcgattgctgggc gacatcgagccaggacgtgatctgcgccagaagttaatggcctgacctgctgccaccctg ctgacagatgagatgatgcacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccgatg gaccttggcgagcagcgccctccagatcccttggcatgagatggcctataggttaacgg catcgcggtgacccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgc catcggaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggtatgg tgaatcagaacgcccaggccctgaataacctgtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatc tctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacccggcgaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagacctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcaggggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccaagtct aagagagtggacttttgggcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgtcccccacacggcg tgggttttgcacgtgacctacgtgcccggcaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggccacttccaaggaggcggtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgt gacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttctgagcggcaact gtgacgtggtcatcggcacgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtattcaagaatcacacctcccctgacgtggatctgggcgacatcag cggcatcaatgctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagttacatcaagtggccc
--	--

5

10

15

20

25

30

35

5		agctgccagacgatttcaccggctgctgatcgctggaacagcaacaatctggattccaaagtgg gcggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagaggacat ctctacagaaatctaccaggccggcagcacccttgcaatggcgtggagggtttaactgttattcc cactccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgctgggtgctg tgagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcgccccaaagaagtcaccaatctgtga agaacaagtgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcaggacatcgagataccacagacgccgtgcgcga cccacagaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttcggcggcgtgagcgtgatcacacc cggcaccaatacaagcaaccaggtggcctgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcccg tggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtcttc agacaagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattctatgagtcgacatccca atcggcgccggcatctgtgctcttaccagaccagacaaaacttcccagaagagcccgaggcgt ggcctcccagttatcatcgcttataccatgtccctggcgccgagaaacagcgtggcctactctaac aatagcatcgccatcccaaccaacttcaaatctctgtgaccacagagatcctgccggtgctcatga ccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgagcaacctgtgctc cagtacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttcaagcggagctttatcgaggacc tgctgttcaacaaggtgacctggccgatccggcttcatcaagcagtatggcgattgctggcg acatcgacccaggacgtgatcgcgccagaagttaatggcctgaccgtgctgccaccctgc tgacagatgagatgatcgacagtacacaagcggcctgctggccggcaccatcacatccggatgg accttcggcgagggagccgctccagatcccccttgccatgcagatggcctataggttcaacggc atcgcgctgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgc atcggaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgcctgggcaagctccaggatgtggt gaatcagaacgccagggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatct ctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacccggcgaggcagaggtgcagatcgaccg gctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc gagatcaggggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccagtcta agagagtggactttgtggcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgccccacacggcgt ggtgtttctgcacgtgacctacgtgcccggccaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgt gacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcacacagacaacaccttcgtgagcggaact gtgacgtggtcatcggcacgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtattcaagaatcacacctcccctgacgtggatctggcgacatcag cggcatcaatgcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaaga atctgcaggagagcctgatcgacctccagagctgggcaagtatgagcagtacatcaagtggccc tggatcatctggctgggcttcatcgccggcctgatcgccatcgatggtgacctatgctgtgctg tatgacatcctgctgttcttgctgaagggtgctgtgagctgtggctcctgctgtaagttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtgaagctgcattacacctaa
30	ID de SEC NO: 38 Secuencia proteica de S- (deg-RBD-1194) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo N- terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYHKNKNSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPAEAIVRFPQITNLCPFGEVFQATRF ASVYAWNKRKISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLND LCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPPDFTGC VIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQA GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL

5

10

15

20

25

30

35

	PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSV DCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFN KVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPLLTD EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPEAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSEFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFREGVVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLQESLIDLQELGKYEQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
ID de SEC NO: 39 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-RBD- 122-165-234) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo 5' hasta el extremo 3').	atgttcgtcttctcgtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttatactaatagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcggctcgacaatcccgtgctgcttttaacgatggcgtgtact tcgctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatctgaaccaagccaccaacgtggatcaagggtgtgcgagttccagtttgt aatgatcccttctggcggtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggattagag tgtattctagcgcaaccagtgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggacctggagggg caagcagggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaatct actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccctggagccc ctgggtgatctgcctatcgcatccagatcacccgggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccggcgcgctgccgctactatgtgggtac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggattg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtacactgaagtccttacgtggagaaggcgatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccagccgaggcgatcgtgcgcttctgaaatcacaacctg tgccatttggcgaggtgttcgaggcaaccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcg gatcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgcctcttcagcaccttaagtgt atggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgataca ggggcgacgaggtgcgccagatcgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattata agctgccagacgatttcaccggctgcgtgatcgctggaacagcaacaatctggattcacaagtgg gcggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagaggacat ctctacagaaatctaccaggccggcagcacccttgcaatggcgtggagggtttaaactgtatttcc cactccagtctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgctggtggtgc tgagctttgagctgctgcagccccagcaacagtgtgcggcccaagaagtcaccaatctggtga agaacaagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaac aagaagttctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcga cccacagacctggagatcctggacatcacacctgctcttccggcggtgagcgtgatcacacc cggcaccaataacaagcaaccaggtggccgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcccg tggctatccacggcatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtcttcc agacaagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatccca atcgggcgccggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccgagcgt ggcctcccagtcctatcatcgctataccatgtccctggcgccgagaaacagcgtggcctactctaac aatagcatcgccatccaaccaactcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccgtgtccatga ccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtcagcaacctgctgctc cagtacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa

5		gaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaactacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggacc tgctgttcaacaaggtgacctggccgatccggcttcatcaagcagtatggcgattgctggcg acatcgagccagggacctgatctgcgccagaagttaatggcctgacctgctgccacccctgc tgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatgg accttcggcgagggagccgctccagatcccccttgccatgcagatggcctataggttcaacggc atcggcgtgaccagaatgtgtgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgcc atcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtgtg gaatcagaacgccagggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatct ctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacccggcgaggcagaggtgcagatcgaccg gctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgcc gagatcaggggccagcgcaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgcgtgctgggccagtcta agagagtggacttttggtgcaagggtatcacctgatgtcctccctcagctgccccacacggcgt ggtgttctgcacgtgacctacgtgccgcccaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactggttgt gacacagcgcaattttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtggtcatcgccatcgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtattcaagaatcacacctccccctgacgtggatctggcgacatcag cggcatcaatgcctccgtggtgaatatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtacatcaagtggccc tggtacatctggtggcttcacgcccggcctgatgccatcgtgatggtgacctatgtgtgctg tatgacatcctgctgttcttgctgaagggtgctgtgctgtggtcctgctgtaagttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaaggcgtgaagctgcattacacctaa
10		
15		
20	ID de SEC NO: 40 Secuencia proteica de S- (deg-RBD-122-165-234) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIVNQATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNKNSWMESEFRVYSSANQCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGIQITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPAEAIVRFPQITNLCPFGEVFQATRF ASVYAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLND LCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPPDFTGC VIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEYIQA GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSV DCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFN KVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLD EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPEAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSPQSAHPGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCK
25		
30		
35		

5

10

15

20

25

30

35

	FDEDDSEPVLKGVKLHYT
ID de SEC NO: 41	TESIVRFPNITNL
ID de SEC NO: 42	NITNLCPFGEVFNATR
ID de SEC NO: 43	LYNSASFSTFK
ID de SEC NO: 44	LDSKVGGNYN
ID de SEC NO: 45	KSNLKPFERDIST
ID de SEC NO: 46	KPFERDISTEIYQAG
ID de SEC NO: 47	GPKKSTNLVKNC
ID de SEC NO: 48	NCDVVIGIV[N]NTVY
ID de SEC NO: 49	PELDSFKEELDKYFK[N]HTS
ID de SEC NO: 50	VNIQKEIDRLNEVA
ID de SEC NO: 51	NL[N]ESLIDLQ
ID de SEC NO: 52	LGKYEQYIKWP
ID de SEC NO: 53 Delta: Secuencia de la proteína Espícula de la cepa Delta del SARS- CoV-2	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTTRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYHKNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQ GFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGA AAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKS FTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV YAWNKRKISNCVADYSVLNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFT NVYADSFVIRGDEVQRAPGQTGKIADYNYKLDDFTGCVIAW NSNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSKP CNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAP ATVCGPKKSTNLVKNCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQ QFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQ VAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGC LIGAEHVNSYECDIPIGAGICASYQTQNSRRRARSVASQSIIA YTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF AQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVEAEVQIDRLITG RLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDF CGKGYHLMSPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISG INASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNEESLIDLQELGKYEQYIKWPW YIWLGFIAGLIAIVMTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDE DDSEPVLKGVKLHYT
ID de SEC NO: 54 WH: Secuencia de la proteína Espícula de la cepa SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAG AAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA

5

10

15

20

25

30

35

	SVYAWNRRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDL CFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCV IAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSN QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSII AYTMSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTTSVD CTMYICGDSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTD MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFPREGV FVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPV LKGVKLHYT
ID de SEC NO: 55 RBM-001	VNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFF SNVTWFHAIHVS GTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASIEKSNIIRG WIFGTTLD SKTQSL LNVNATNVVIK VCEFQFCNDPFLDVYYH KNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFNKLN REFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINI TRFQTL LALHRSYLT PGDSSSGW TAGAAAYYVGYLQPRTFLL KYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLSFTVEKGIYQTSNFRV QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRRKRISNCVAD YSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYN NYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSKPCNGVEGFNCYFPLQ SYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVK NKC VNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVR DPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVP VAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDI PIGAGICASYQTQTNSRGSAGSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYS NNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTTSVDCTMYICGDSTECSNLL LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD FGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCL GDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTD MIAQYTSALLAGTITSG WTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQF NSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQNAQALNTLVKQLSSNF GAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRA AEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSPQSAP HG VVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICH DGKAHFPREGV FVSNG THWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQP ELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLN EVAKNLNESLIDLQELGKYEYQYIKWPLVPRGSPGSGYIPEAPRD GQAYVRKDGEWVLLSTFLG
ID de SEC NO: 56	MKVKLLVLLCTFTATYAGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGV

Proteína Smg	YYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRF DNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNA TNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANN CTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHT PINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDP LSEKCTLKSTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGE VFNATRFASVYAWNRRKRISNCVADYSVLNSASFSTFKCYGV SPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKL PDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDI STEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVV VLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVL ESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVI TPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS NVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSA GSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVS MTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFI EDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVL PPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAY RFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKL QDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEV QIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLG QSKRVDFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNTT APAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNT FVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPD VDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYE QDIRSLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGH HHHHH
ID de SEC NO: 57	QCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN IIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNAATNVVIKVCEFQFCNDPFLGV YYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQG NFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVD LPIGINITRFQTLLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDP LSEKCTLKSTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGE VFNATRFASVYAWNRRKRISNCVADYSVLNSASFSTFKCYGV SPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKL PDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDI STEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVV VLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVL TESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVI TPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS NVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARS VASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVS MTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFI EDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVL PPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAY RFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKL QDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEV QIDRLITGRLQSLQTYVTQQ

122

5

10

15

20

25

		LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFP QSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDKAHFPREGVF VSNNGTHWFTVQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVY DPLQPELDSFKEELD KYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL IDLQELGKYEQY
No. SEQ ID: 58 E1		SSANNCTFEYVSQ
ID de SEC NO: 59 E2		TESIVRFPNITNL
ID de SEC NO: 60 E3		KPFERDISTEIQAG
ID de SEC NO: 61 E4		GPKKSTNLVKNKC
ID de SEC NO: 62 E5		TEVPVAIHADQ
ID de SEC NO: 63 E6		RVYSTGSNVFQTR
ID de SEC NO: 64 E7		RRARSVASQS
ID de SEC NO: 65 E8		DPSKPSKRSF
ID de SEC NO: 66 E9		FIKQYGDCLGDI
ID de SEC NO: 67 E10		ENQKLIANQFNS
ID de SEC NO: 68 E11		GKIQDSLSTA
ID de SEC NO: 69 E12		NCDVVIGIVNNTVY
ID de SEC NO: 70 E13		PELDSFKEELDKYFKNHTS
ID de SEC NO: 71 E14		TSPDVDLGDISGINA
ID de SEC NO: 72 E15		VNIQKEIDRLNEVA
ID de SEC NO: 73 E16		NLNESLIDLQ
ID de SEC NO: 74 E17		LGKYEQYIKWP