

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2020103379, 03.07.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.07.2017 ЕР РСТ/ЕР2017/066676

(43) Дата публикации заявки: 04.08.2021 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.02.2020(86) Заявка РСТ:
ЕР 2018/068015 (03.07.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/008001 (10.01.2019)Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр.
1, секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ",
Веселицкий Максим Борисович(71) Заявитель(и):
КУРЕВАК АГ (DE)(72) Автор(ы):
ФОТИН-МЛЕЧЕК Мариола (DE),
ФИДЛЕР Катя (DE),
КОВАЛЬЧИК Александра (DE),
ХАЙДЕНРАЙХ Регина (DE)

(54) НОВЫЕ МОЛЕКУЛЫ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

(57) Формула изобретения

1. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, содержащая по меньшей мере один кодирующий участок, кодирующий а. по меньшей мере один антигенный пептид или белок, и, по меньшей мере одну дополнительную аминокислотную последовательность, выделенную по меньшей мере из одного белка из группы активирующих иммунный ответ белков переносчиков сигнала, расположенного на внешней плазматической мембране, при этом указанная по меньшей мере одна дополнительная аминокислотная последовательность включает или состоит по меньшей мере из одного трансмембранных домена.

2. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по п. 1, где указанный белок из группы активирующих иммунный ответ белков переносчиков сигнала, расположенный на внешней плазматической мембране (IRST_{ерм}), выбран из белков, включающих CTLA4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4), CD36 (гликопротеин тромбоцитов 4), TRBC2 (С участок бета-2-цепи Т-клеточного рецептора), TRDC (С участок дельта цепи Т-клеточного рецептора), TLR4 (Toll-подобный рецептор 4), CD4 (Т-клеточный поверхностный гликопротеин CD4), TRBC1 (С участок бета-1 цепи Т-клеточного рецептора бета), CD3E (эпсилон цепь Т-клеточного поверхностного гликопротеина CD3), PTPRC (тиrozинпротеинфосфатаза С рецепторного типа), FCG3A (рецептор LNP-III-A Fc фрагмента низкоаффинного иммуноглобулина гамма) CD28 (гликопротеин

A
2020103379
RUR U
2 0 2 0 1 0 3 3 7 9

CD28, специфичный для Т-клеток), CD79A (альфа цепь белка, ассоциированного с комплексом антигена, распознающего В-клеточный рецептор), CD19 (В-лимфоцитарный антиген CD19), NKG2D (интегральный мембранный белок NKG2-D II типа), FCERG (субъединица гамма рецептора высокояффинного иммуноглобулина эпсилон), CD79B (бета цепь белка, ассоциированного с комплексом антигена, распознающего В-клеточный рецептор), CD86 (антиген CD86 активации Т-лимфоцитов), CD226 (CD226 антиген), MUC17 (муцин-17), CD209 (CD209 антиген), TLR8 (Toll-подобный рецептор 8), а также вариант, фрагмент или производное любого из указанных белков.

3. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по любому из предшествующих пунктов, в которой дополнительная аминокислотная последовательность дополнительно содержит б. по меньшей мере один цитоплазматический домен

4. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по любому из предшествующих пунктов, где указанный по меньшей мере один кодирующий участок также кодирует в. по меньшей мере один сигнальный пептид.

5. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по любому из предшествующих пунктов, в которой по меньшей мере один антигенный пептид или белок выбран из группы, включающей опухолевые антигены, вирусные, бактериальные, протозойные, грибковые или аллогенные антигены.

6. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по п. 5, в которой указанный по меньшей мере один антигенный пептид или белок включает или состоит из аминокислотной последовательности, соответствующей любой последовательности SEQ ID NOs: 3719-27945; 76420-76439, 76440-76474, или ее фрагменту, варианту или производному; и предпочтительно кодируется нуклеотидной последовательностью, соответствующей любой последовательности SEQ ID NOs: 27946-52172; 76495-76514, 52173-76399; 76570-76589, 76515-76549, 76590-76624 или фрагментом, вариантом или производным любой из указанных последовательностей.

7. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по п. 5 ил иб, в которой указанный опухолевый антиген выбран из BRAF, PIK3CA, KRAS, IDH1, TP53, NRAS, AKT1, SF3B1, CDKN2A, RPSAP58, EGFR, NY-ESO1, MUC-1, 5T4, Her2, MAGE-A3, LY6K, CEACAM6, CEA, MCAK, KK-LC1, Gastrin, VEGFR2, MMP-7, MPHOSPH1, MAGE-A4, MAGE-A1, MAGE-C1, PRAME, Survivin, MAGE-A9, MAGE-C2, FGFR2, WT1, PSA, PSMA, предшественника простатспецифического антигена, антигена 1 рака легких Китакиуши, трофобластического гликопротеина, ингибитора циклин-зависимой киназы 2А, ингибитора циклин-зависимой киназы 2А изоформы 1/2/3, множественного опухолевого супрессора 1/ингибитора циклин-зависимой киназы 4, NRas ГТФазы, а также фрагмента, антигена или производного любого из указанных опухолевых антигенов, а также их комбинации.

8. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный IRST_{erm} белок включает или состоит из аминокислотной последовательности, соответствующей любой из последовательностей SEQ ID NOs: 157-179 или ее фрагменту, варианту, или производному и предпочтительно кодируется нуклеотидной последовательностью, соответствующей любой последовательности SEQ ID NOs: 365-387, 573-595, 781-803, 989-1011, 1197-1219, 1405-1427, 1613-1635, 1821-1843, 2029-2051, 2237-2259, 2445-2467, 2653-2675, 2861-2883 или фрагментом, вариантом, или производным любой из указанных последовательностей.

9. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-8, в которой по меньшей мере одна дополнительная аминокислотная последовательность включает или состоит по меньшей мере из одного трансмембранного домена и по меньшей мере из одного цитоплазматического домена, который включает или состоит из аминокислотной последовательности, соответствующей любой последовательности

SEQ ID NOs: 76625-76647 или ее фрагменту, варианту, или производному, и предпочтительно кодируется нуклеотидной последовательностью, соответствующей любой последовательности SEQ ID NOs: 76648-76947, 77004-77017, 77066 или фрагментом, вариантом, или производным любой из указанных последовательностей.

10. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-8, в которой трансмембранный домен включает или состоит из аминокислотной последовательности, соответствующей любой последовательности SEQ ID NOs: 180-208 или ее фрагменту, варианту, или производному, и предпочтительно кодируется нуклеотидной последовательностью, соответствующей любой последовательности SEQ ID NOs: 388-416, 596-624, 804-832, 1012-1040, 1220-1248, 1428-1456, 1636-1664, 1844-1872, 2052-2080, 2260-2288, 2468-2496, 2676-2704, 2884-2912 или фрагментом, вариантом, или производным любой из указанных последовательностей.

11. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по любому из пп. 4-10, в которой сигнальный пептид включает или состоит из аминокислотной последовательности, соответствующей любой последовательности из списка SEQ ID NOs: 1-156, 76948-76951 или ее фрагменту, варианту, или производному, и предпочтительно кодируется нуклеотидной последовательностью, соответствующей любой последовательности SEQ ID NOs: 209-364, 76952-76955, 625-780, 76960-76963, 833-988, 76964-76967, 417-572, 76956-76959, 1249-1404, 76972-76975, 1457-1612, 76976-76979, 1665-1820, 76980-76983, 1873-2028, 76984-76987, 2081-2236, 76988-76991, 2289-2444, 76992-76995, 2497-2652, 76996-76999, 2705-2860, 77000-77003, 1041-1196, или 76968-76971 или фрагментом, вариантом, или производным любой из указанных последовательностей.

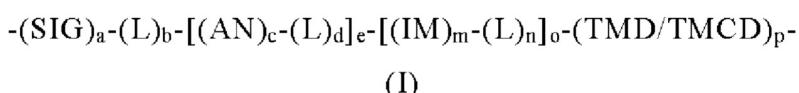
12. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по любому из предшествующих пунктов, дополнительно кодирующая в своем по меньшей мере одном кодирующем участке г. по меньшей мере один линкер

13. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по п. 12, в которой указанный линкер представляет собой неиммуногенный линкер, необязательно включающий или состоящий из аминокислотной последовательности, соответствующей любой последовательности SEQ ID NOs: 2937, 76400-76418, 77018-77058, и необязательно кодируемый нуклеотидной последовательностью, соответствующей любой последовательности SEQ ID NOs: 2936, 76494, 76569, 76475-76493, 76550-76568, 77059-77061 или фрагментом, вариантом, или производным любой из указанных последовательностей.

14. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный по меньшей мере один кодирующий участок дополнительно кодирует д. по меньшей мере один Т-хелперный эпитоп.

15. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по п. 14, в которой указанный хелперный эпитоп включает или состоит из аминокислотной последовательности, соответствующей любой последовательности SEQ ID NOs: 3083-3294 или ее фрагменту, варианту, или производному, и предпочтительно кодируется нуклеотидной последовательностью, SEQ ID NOs: 3295-3506, 3507-3718, или фрагменту, варианту или производному любой из указанных последовательностей.

16. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по любому из предшествующих пунктов, включающая по меньшей мере одну область следующей Формулы (I), предпочтительно в направлении 5'→3'



где "SIG" кодирует сигнальный пептид, предпочтительно, как определено в п. 11; "L" кодирует линкерную последовательность, предпочтительно, как определено в

п. 13;

"AN" кодирует идентичные или различные антигенные пептиды или белки, предпочтительно, как определено в пп. 5, 6 или 7;

"IM" кодирует хелперный эпитоп, предпочтительно, как определено в пп. 14 или 1;

"TMD/TMCD" кодирует аминокислотную последовательность, выделенную из белка переносчика сигнала иммунного ответа, расположенного на наружной плазматической мембране, предпочтительно трансмембранный домен, предпочтительно, как определено в п. 10, при необходимости цитоплазматический домен, предпочтительно, как определено в п. 9;

b, d, m, n, o каждый независимо от другого представляет собой целое число, выбранное из ряда чисел 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, и 10;

a, c, e, p каждый независимо от другого представляет собой целое число, выбранное из ряда чисел 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10.

17. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по любому из предшествующих пунктов, кодирующая, в своем по меньшей мере одном кодирующем участке по меньшей мере один, или множество по меньшей мере два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять антигенных пептидов или белков, причем по меньшей мере хотя бы один из них выбран из пептидов или белков, указанных в п. 5 или 6; или фрагмент, вариант или производное, или комбинацию указанных антигенных пептидов или белков, или их фрагментов, вариантов или производных.

18. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-17, где указанная молекула искусственной нуклеиновой кислоты представляет собой РНК.

19. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты по п. 18, где РНК представляет собой иРНК, вирусную РНК, репликонную РНК или циркулярную РНК.

20. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по любому из предшествующих пунктов, где указанная молекула искусственной кислоты является моно-, би- или мультицистронной.

21. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по любому из предшествующих пунктов, где указанная молекула искусственной нуклеиновой кислоты является модифицированной, предпочтительно стабилизированной.

22. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по любому из предшествующих пунктов, в которой количество G/C нуклеотидов по меньшей мере в одном кодирующем участке увеличено, по сравнению с количеством G/C нуклеотидов в соответствующей кодирующей последовательности молекулы нуклеиновой кислоты дикого типа и/или, в которой количество нуклеотида С по меньшей мере в одном кодирующем участке увеличено, по сравнению с количеством С нуклеотидов в соответствующей кодирующей последовательности молекулы нуклеиновой кислоты дикого типа и/или, где кодоны по меньшей мере в одном кодирующем участке адаптированы для использования кодонов человека, при этом индекс адаптации кодонов (CAI), предпочтительно увеличен или максимизирован, по меньшей мере, в одном кодирующем участке молекулы искусственной нуклеиновой кислоты, при этом аминокислотная последовательность, кодируемая молекулой искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно не подвергается модификации, по сравнению с аминокислотной последовательностью, кодируемой соответствующей молекулой нуклеиновой кислоты дикого типа.

23. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по п. 22, в которой указанный по меньшей мере один кодирующий участок включает или состоит из нуклеотидной последовательности, соответствующей любой из последовательностей SEQ ID NOs: 417-2912, 76671-76947, 77004-77017, 77066.

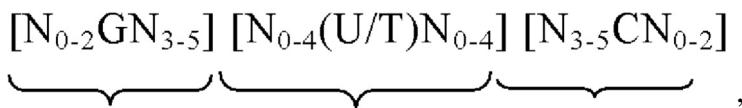
24. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК, по любому

R U 2 0 2 0 1 0 3 3 7 9 A

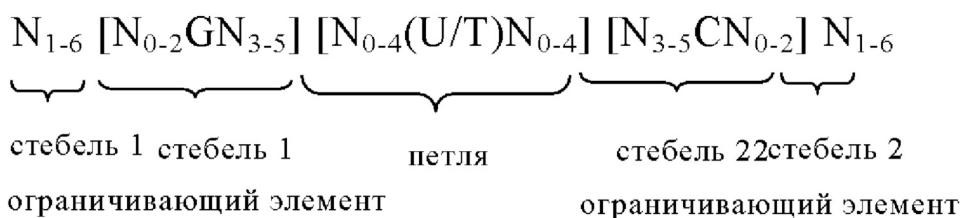
из предшествующих пунктов, которая содержит 5'-САР структуру, предпочтительно, m7GpppN или Cap1.

25. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по любому из предшествующих пунктов, которая содержит по меньшей мере одну гистоновую структуру "петля на стебле".

26. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по п. 25, в которой по меньшей мере одна гистоновая структура "петля на стебле" содержит нуклеотидную последовательность согласно следующим формулам (II) или (III): формула (II) (последовательность "петля на стебле" без ограничивающих элементов "стебля")



формула (III) (последовательность "петля на стебле" с ограничивающими элементами «стебля»)



при этом ограничивающие элементы стебля 1 или стебля 2 N1-6 представляют собой непрерывную последовательность, включающую 1-6, предпочтительно от 2 до 6, более предпочтительно от 2 до 5, еще более предпочтительно от 3 до 5, еще более предпочтительно от 4 до 5 или 5 N, при этом каждый N независимо от другого выбран из группы, включающей A, U, T, G и C, или аналог любого из указанных нуклеотидов;

стебель 1 $[\text{N}_{0-2}\text{GN}_{3-5}]$ - это непрерывная последовательность, включающая от 5 до 7 нуклеотидов, обратно комплементарная или частично обратно комплементарная последовательности стебля 2, где N_{0-2} представляет собой непрерывную последовательность, включающую от 0 до 2, предпочтительно, от 0 до 1, более предпочтительно 1 N, при этом каждый N независимо от другого выбран из группы, включающей A, U, T, G и C или аналог любого из указанных нуклеотидов; где N_{3-5} представляет собой непрерывную последовательность, включающую от 3 до 5, предпочтительно от 4 до 5, более предпочтительно 4 N, при этом каждый N независимо от другого выбран из группы, включающей A, U, T, G и C или аналог любого из указанных нуклеотидов; и где G представляет собой гуанозин или его аналог, который при необходимости может быть замещен цитидином или его аналогом, при этом подразумевается, что в стебле 1 комплементарный нуклеотид цитидин будет замещен гуанозином;

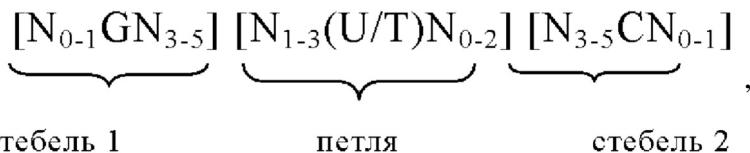
последовательность петли $[\text{N}_{0-4}(\text{U/T})\text{N}_{0-4}]$ располагается между элементами стебля 1 и стебля 2 и представляет собой непрерывную последовательность из 3-5 нуклеотидов, более предпочтительно 4-х нуклеотидов; где каждая N_{0-4} независимо от другой представляет собой непрерывную последовательность, включающую от 0 до 4, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 1 до 2 N, при этом каждый N независимо от другого выбран из группы, включающей A, U, T, G и C или аналог любого из указанных нуклеотидов, при этом U/T представляет собой уридин, или предпочтительно тимидин;

стебель 2 $[N_{3-5}CN_{0-2}]$ - это непрерывная последовательность, включающая от 5 до 7 нуклеотидов, обратно комплементарная или частично обратно комплементарная последовательности стебля 1, где N_{3-5} представляет собой непрерывную последовательность, включающую от 3 до 5, предпочтительно от 4 до 5, более предпочтительно 4 N, при этом каждый N независимо от другого выбран из группы, включающей A, U, T, G и C или аналог любого из указанных нуклеотидов; и где N_{0-2} представляет собой непрерывную последовательность, включающую от 0 до 2, предпочтительно от 0 до 1, более предпочтительно 1 N, при этом каждый N независимо от другого выбран из группы, включающей A, U, T, G и C или аналог любого из указанных нуклеотидов, при этом C представляет собой цитидин или его аналог, который при необходимости может быть замещен гуанозином или его аналогом, при этом подразумевается, что в стебле 1 комплементарный нуклеотид гуанозин будет замещен цитидином;

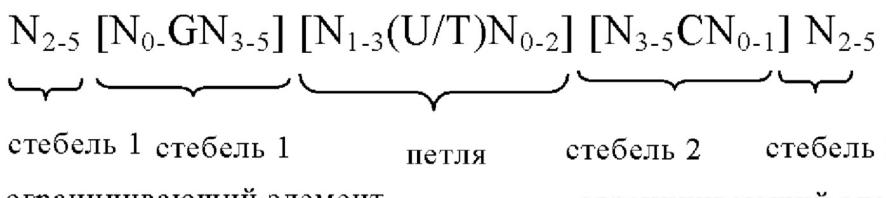
где последовательности стебля 1 и стебля 2 способны образовывать нуклеотидные пары с формированием обратно комплементарных последовательностей, при этом происходит спаривание оснований между последовательностями стебля 1 и стебля 2, или с формированием частично обратно комплементарных последовательностей, при этом происходит неполное спаривание оснований между последовательностями стебля 1 и стебля 2.

27. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по п. 25 или 26, в которой по меньшей мере одна гистоновая структура "петля на стебле" содержит нуклеотидную последовательность согласно следующим формулам (Па) или (IIIa)

формула (Па) (последовательность "петля на стебле" без ограничивающих элементов «стебля»)



формула (Ша) (последовательность "петля на стебле" с ограничивающими элементами «стебля»):



28. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по любому из предшествующих пунктов, предпочтительно содержащая поли(А)последовательность, предпочтительно включающую от 10 до 200, от 10 до 100, от 40 до 80 или от 50 до 70 аденоzinовых нуклеотидов

29. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по любому из предшествующих пунктов, предпочтительно содержащая поли(С) последовательность, предпочтительно включающую от 10 до 200, от 10 до 100, от 20 до 70, от 20 до 60 или от 10 до 40 цитозиновых нуклеотидов.

30. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по любому из предшествующих пунктов, которая содержит, предпочтительно в направлении от 5' до 3' следующие элементы:

а) 5'-CAP структуру, предпочтительно m7GpppN, ARCA Cap или Cap1.

- б) необязательно 5'-UTR элемент, который, предпочтительно включает или состоит из нуклеотидной последовательности, соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 3061, 3063 или гомологу, фрагменту, варианту любой из указанных последовательностей, или соответствующей РНК последовательности,
- в) по меньшей мере одну кодирующую последовательность, как определено в любом из предшествующих пунктов,
- г) необязательно 3'-UTR элемент, который предпочтительно включает или состоит из нуклеотидной последовательности, соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 3065, 3067, 3069, 3071, 3073, 3075, или 3077, или гомологу, фрагменту, варианту любой из указанных последовательностей или соответствующей РНК последовательности,
- д) необязательно поли(А) хвост, предпочтительно включающий от 10 до 1000, от 10 до 500, от 10 до 300, от 10 до 200, от 10 до 100, от 40 до 80 или от 50 до 70 аденоzinовых нуклеотидов;
- е) необязательно поли(С) хвост, предпочтительно включающий от 10 до 200, от 10 до 100, от 20 до 70, от 20 до 60 или от 10 до 40 цитозиновых нуклеотидов, и
- ж) необязательно гистоновую структуру "петля на стебле", предпочтительно включающую или состоящую из нуклеотидной последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 3079 or 3080.

31. Композиция, содержащая по меньшей мере одну молекулу искусственной нукleinовой кислоты, предпочтительно РНК по любому из пп. 1-30, а также фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципient.

32. Композиция по п. 13, содержащая множество, по меньшей мере две молекулы искусственной нукleinовой кислоты по любому из пп. 1-30, при этом предпочтительно по меньшей мере две молекулы искусственной нукleinовой кислоты из указанного множества кодируют различные антигенные пептиды или белки, предпочтительно выбранные из группы антигенных пептидов или белков, как раскрыто в пп. 5, 6 или 7, или их фрагмент, вариант или производное.

33. Композиция по п. 31 или 32, где указанная композиция является фармацевтической композицией, предпочтительно вакциной.

34. Композиция (фармацевтическая) или вакцина по п. 33, где молекула искусственной нукleinовой кислоты, предпочтительно РНК объединена в комплекс с одним или более катионным или поликатионным соединением, предпочтительно с катионным или поликатионным полимером, катионным или поликатионным пептидом или белком, например протамином, катионным или поликатионным полисахаридом и/или катионным или поликатионным липидом.

35. Композиция (фармацевтическая) или вакцина по п. 34, в которой катионным или поликатионным соединением является полимерный носитель.

36. Композиция (фармацевтическая) или вакцина по п. 34, в которой соотношение N/P молекулы искусственной нукleinовой кислоты, предпочтительно РНК к одному или более катионному или поликатионному соединению находится в пределах приблизительно от 0,1 до 10, включая предел, приблизительно от 0,3 до 4, приблизительно от 0,5 до 2, приблизительно от 0,7 до 2 или приблизительно от 0,7 до 1,5.

37. Композиция (фармацевтическая) или вакцина по любому из пп. 31-36, в которой молекула искусственной нукleinовой кислоты, предпочтительно РНК объединена в комплекс с одним или более липидом с формированием липидных наночастиц, липоплексов и/или предпочтительно липосом.

38. Композиция (фармацевтическая) или вакцина по любому из пп. 31-37, в которой указанная композиция дополнительно содержит некодирующую РНК, выбранную из

группы, включающей малые интерферирующие РНК (миРНК), антисмыловые РНК (асРНК), циркулярные РНК (циркРНК), рибозимы, аптамеры, рибосвитчи, иммуностимулирующие РНК (исРНК), трансферные РНК (тРНК), рибосомальные РНК (рРНК), малые ядерные РНК (мяРНК), малые ядрышковые РНК (мякРНК), микроРНК (миРНК) и Piwi-взаимодействующие РНК (пиРНК).

39. Композиция (фармацевтическая) или вакцина по п. 38, в которой иммуностимулирующая РНК содержит по меньшей мере одну РНК последовательность в соответствии с формулой (IS-I) ($G_1 X_m G_n$), формулой (IS-II) ($C_1 X_m C_n$), формулой (IS-III) ($N_u G_1 X_m G_n N_v$)_a, и/или формулой (IS-IV) ($N_u C_1 X_m C_n N_v$)_a.

40. Композиция (фармацевтическая) или вакцина по п. 39, в которой иммуностимулирующая РНК содержит по меньшей мере одну РНК последовательность, соответствующую любой последовательности SEQ ID NOs: 2938-3032.

41. Композиция (фармацевтическая) или вакцина по пп. 31-40, в которой заявленная композиция содержит полимерный карго-комплекс носителя, образованный полимерным носителем, предпочтительно, включающим дисульфидные перекрестно-связанные катионные пептиды, предпочтительно Cys-Arg₁₂, и/или Cys-Arg₁₂-Cys, а также исРНК, предпочтительно включающей или состоящей из РНК последовательности, соответствующей любой последовательности SEQ ID NOs: 2938-3032.

42. Набор, предпочтительно набор частей, содержащий молекулу искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по любому из пп. 1-30, или (фармацевтическую) композицию, или вакцину по любому из пп. 31-41, и необязательно жидкий носитель и/или при необходимости технические инструкции, содержащие информацию по режиму введения и дозирования молекулы искусственной нуклеиновой кислоты или композиции.

43. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по любому из пп. 1-30, (фармацевтическая) композиция или вакцина по любому из пп. 31-41, или набор по п. 42, которые предназначены для применения в качестве лекарственного средства.

44. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по любому из пп. 1-30, (фармацевтическая) композиция или вакцина по любому из пп. 31-41, или набор по п. 42 для применения в способе лечения или профилактики рака, инфекционных заболеваний, включая вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные инфекции, аутоиммунных заболеваний, реакции "трансплантат-против-хозяина" (GvHD) или аллергических заболеваний.

45. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК для применения по п. 44, при этом указанное применение включает (а) введение в организм пациента, нуждающегося в этом, указанной молекулы искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК, указанной (фармацевтической) композиции или вакцины, или набора.

46. Молекула искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК для применения по п. 45, при этом введение осуществляется парентерально, предпочтительно внутрекожно, подкожно, внутривенно, внутримышечно, интранодально, трансдермально или интратуморально.

47. Способ лечения и профилактики рака, аутоиммунных заболеваний или инфекционных заболеваний, включая вирусные, бактериальные, грибковые или протозойные инфекции, при этом указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по любому из пп. 1-30, (фармацевтической) композиции или вакцины по любому из пп. 31-41, или набора по п. 42.

48. Применение по любому из пп. 44-46, или способ по п. 47, дополнительно включающий проведение по меньшей мере одной следующей дополнительной терапии: химиотерапии (например химиотерапии первой или второй линии), лучевой терапии, химиолучевой терапии (сочетание химиотерапии с лучевой терапией), применение ингибиторов киназ, терапии антителами и/или модуляторами контрольных точек (например ингибиторами CTLA4, ингибиторами PD1 пути) или ингибиторами, индуцирующими экспрессию Т-клеточных эпитопов с неполным процессингом пептидов (TEIPPs) пациенту.

49. Применение по п. 48, где указанные дополнительные терапии используются до, одновременно или после введения заявленной молекулы искусственной нуклеиновой кислоты, (фармацевтической) композиции или вакцины, или набора.

50. Культура клеток *in vitro* или способ клеточной терапии, включающий (а) получение клеток *in vitro*, (б) обеспечение контакта полученных клеток с молекулой искусственной нуклеиновой кислоты, предпочтительно РНК по любому из пп. 1-30, (фармацевтической) композицией или вакциной по любому из пп. 31-41, или набором по п. 42.