(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 820 872**

(51) Int. CI.:

A61K 47/64 (2007.01)
A61K 39/39 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2013 PCT/EP2013/000291**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO13113501**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2013 E 13702189 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 2809353**

(54) Título: **Composición farmacéutica que comprende un complejo de carga portador polimérico y al menos un antígeno proteínico o peptídico**

(30) Prioridad:

31.01.2012 WO PCT/EP2012/000420

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.04.2021

(73) Titular/es:

CUREVAC AG (100.0%)
Friedrich-Miescher-Straße 15
72076 Tübingen, DE

(72) Inventor/es:

BAUMHOF, PATRICK;
KRAMPS, THOMAS;
VOSS, SÖHNKE;
KALLEN, KARL-JOSEF y
FOTIN-MLECZEK, MARIOLA

(74) Agente/Representante:

BUENO FERRÁN , Ana María

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende un complejo de carga portador polimérico y al menos un antígeno proteínico o peptídico

La presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un complejo de carga portador polimérico y al menos un antígeno proteínico o peptídico tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. El complejo de carga portador polimérico comprende un portador y una carga, siendo el portador un componente catiónico reticulado con disulfuro como se define en la reivindicación 1, siendo la carga al menos una molécula de ácido nucleico, que es un ARN, y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual. El al menos un antígeno proteínico o peptídico se selecciona de un antígeno proveniente de un patógeno asociado a una enfermedad infecciosa, un antígeno asociado a una alergia o una enfermedad alérgica, un antígeno asociado a una enfermedad autoinmune o un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral, o, en cada caso, un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno. Esta composición farmacéutica inventiva puede ser, por ejemplo, una vacuna, donde el complejo de carga portador polimérico puede servir como un adyuvante para apoyar una respuesta inmune al antígeno. Por consiguiente, esta composición farmacéutica permite una inducción eficiente de una respuesta inmunitaria adaptativa dirigida contra al menos un antígeno comprendido en la misma, en particular una respuesta inmune modificada por Th1.

La presente invención proporciona además kits o kits de partes que comprenden los componentes de la composición farmacéutica inventiva, así como el uso de la composición farmacéutica inventiva o del kit o kit de partes inventivos como una vacuna, en particular en el tratamiento de enfermedades infecciosas, alergias, enfermedades autoinmunes y enfermedades tumorales o cancerosas. Además, la invención proporciona: (a) un complejo de carga portador polimérico para su uso en la terapia en combinación con al menos un antígeno o un fragmento, variante y/o derivado del mismo; y (b) al menos un antígeno o un fragmento, variante y/o derivado del mismo para su uso en la terapia en combinación con un complejo de carga portador polimérico, en cada caso (a) y (b), en particular para su uso en la terapia de enfermedades infecciosas, alergias, enfermedad autoinmunes y enfermedades cancerosas o tumorales.

Hoy en día muchas enfermedades requieren la administración de adyuvantes para proporcionar una respuesta inmune innata que apoya una respuesta inmune adaptativa, en particular en el contexto de la vacunación. Algunas pero no necesariamente todas estas enfermedades, requieren, adicional o alternativamente, la administración de fármacos basados en péptidos, proteínas y ácidos nucleicos, por ejemplo la transfección de ácidos nucleicos en células o tejidos. En general, estos requisitos representan diferentes aspectos del tratamiento de estas enfermedades y típicamente son difíciles de abordar en un procedimiento. Como consecuencia, la técnica anterior normalmente maneja estos aspectos mediante enfoques separados.

En el contexto anterior, generalmente se cree que la vacunación es una de las formas más efectivas y económicas de prevenir o tratar enfermedades. No obstante, se ha probado que diversos problemas del desarrollo de las vacunas son difíciles de resolver: con frecuencia las vacunas son ineficientes en personas muy jóvenes y muy ancianas; es necesario que muchas vacunas se administren varias veces y la protección que confieren se reduce con el tiempo, requiriendo administraciones de refuerzo, y, para algunas enfermedades, tales como el VIH, se necesita urgentemente el desarrollo de vacunas eficientes. Tal como es generalmente aceptado, muchas de estas vacunas se podrían habilitar o mejorar si pudieran producir una respuesta inmune más fuerte y más duradera.

Por consiguiente, el desarrollo de nuevas composiciones farmacéuticas eficientes y seguras que incluyan adyuvantes para fines de vacunación que apoyen la inducción y el mantenimiento de una respuesta inmune adaptativa iniciando o reforzando una respuesta inmune innata paralela representa un importante desafío.

Los adyuvantes se definen habitualmente como compuestos que aumentan y/o modulan la inmunogenicidad intrínseca de un antígeno. Para reducir los efectos secundarios negativos, las nuevas vacunas tienen una composición más definida que con frecuencia lleva a una menor inmunogenicidad en comparación con las vacunas anteriores con célula completas o basadas en virus. Por tanto, se requieren adyuvantes para ayudar a que las nuevas vacunas induzcan respuestas inmunitarias potentes y persistentes, con el beneficio adicional de que son necesarias inyecciones con menos antígeno y en menor número. Actualmente es evidente que la respuesta inmune adaptativa depende del nivel y de la especificidad de las señales de peligro iniciales percibidas por las células inmunes innatas después de la infección o vacunación (Guy, B., (2007), Nat Rev Microbiol 5(7):505-17). En particular, para las vacunas de nueva generación candidatas, que comprenden cada vez más proteínas recombinantes altamente purificadas y, aunque muy seguras, son deficientemente inmunogénicas, cada vez son más necesarios adyuvantes eficientes.

Desafortunadamente, hasta la fecha sólo unos cuantos adyuvantes autorizados están disponibles. El más relevante es Alum, conocido por su seguridad, aunque también constituye un adyuvante muy débil. Se han desarrollado muchos otros adyuvantes, por ejemplo incluyendo la administración de patógenos, nucleótidos CpG, etc. Sin embargo, muchos de estos nuevos o ya "establecidos" adyuvantes no satisfacen los requerimientos anteriores, ya que se deben considerar y resolver muchos problemas nuevos y emergentes. Estos problemas incluyen, *inter alia*, enfermedades infecciosas nuevas y re-emergentes, administraciones repetidas, amenazas de gripe pandémica, etc.

Además, las nuevas dianas de las vacunas normalmente son más difíciles de desarrollar y, debido a sus respuestas inmunes específicamente adaptadas, requieren adyuvantes más potentes para su éxito. Además, sigue existiendo un número significativo de importantes patógenos para los cuales incluso no se tienen vacunas efectivas en la actualidad. Esto representa un objetivo futuro desafiante. Para facilitar el desarrollo de vacunas contra estas dianas, serán necesarias composiciones farmacéuticas más potentes que incluyan adyuvantes y tales dianas. Así, es necesario que los nuevos adyuvantes de estas composiciones ofrezcan ventajas, incluyendo más respuestas a anticuerpos heterólogos, cobertura de la diversidad de patógenos, inducción de respuestas potentes a anticuerpos funcionales, asegurar la muerte o neutralización de patógenos e inducir respuestas más efectivas de células T, para matar directa e indirectamente patógenos, en particular la inducción de células T citotóxicas que son parte de una respuesta inmune Th1. Además, puede ser necesario que los adyuvantes alcancen efectos más pragmáticos, incluyendo una reducción de la dosis de antígeno y superando la competencia de antígenos en las vacunas combinadas. Además, frente al envejecimiento de la población, que cada vez es más susceptible a enfermedades infecciosas, serán necesarios nuevos adyuvantes para superar el deterioro natural de la respuesta inmune con la edad (O'Hagan, D. T. and E. De Gregorio (2009), Droga Discov Today 14(11-12):541-51.).

El artículo revisión de O'Hagan (2009; supra) resume algunas razones de la urgente necesidad de nuevos adyuvantes efectivos, por ejemplo el requisito de menores dosis de antígenos en vacunas, la necesidad de aumentar el alcance de una respuesta inmune y la actividad heteróloga, permitir vacunas de combinación complejas y superar la competencia antigénica, con el fin de solucionar la limitada respuesta inmunitaria de algunos grupos de población, como los ancianos, los niños pequeños y bebés, pacientes con enfermedades crónicas e inmunocomprometidos, para aumentar la respuesta de las células T efectoras y los títulos de anticuerpos, para inducir respuestas protectoras más rápidamente y también para ampliar la duración de la respuesta intensificando la respuesta de las células de memoria B y T.

Resumiendo, se requieren nuevas composiciones farmacéuticas eficientes y seguras que incluyan agentes inmunoestimulantes o adyuvantes, preferentemente eficientes para inducir una respuesta inmune innata, en particular para inducir la citoquina antiviral IFN-alfa, y que también sean eficientes apoyando una respuesta inmunitaria adaptativa, seguras, es decir no asociadas con efectos a largo plazo, que sean bien toleradas, que estén disponibles vía una síntesis sintética simple, que exhiban condiciones de almacenamiento a bajo coste (en particular liofilización factible), que requieran componentes simples y económicos, que sean biodegradables, que sean compatibles con muchos tipos diferentes de antígenos de vacuna, que sean capaces de co-suministrar un potenciador antigénico e inmunológico, etc.

Como se explicó anteriormente, los agentes adyuvantes o inmunoestimulantes normalmente actúan vía su capacidad para inducir una respuesta inmunitaria innata. El sistema inmunitario innato constituye el sistema dominante de la defensa del huésped en la mayoría de organismos y comprende barreras tales como barreras humorales y químicas, incluyendo, por ejemplo, inflamación, el sistema de complemento y barreras celulares. El sistema inmunitario innato típicamente se basa en un pequeño número de receptores, denominados receptores de reconocimiento de patrones. Éstos reconocen patrones moleculares conservados que distinguen a los organismos extraños, como virus, bacterias, hongos y parásitos, de las células del huésped. Estos patrones moleculares patógeno-asociados (PAMP) incluyen ácidos nucleicos virales, componentes de la pared celular de bacterias y hongos, proteínas flagelares, etc. La primera familia de receptores de reconocimiento de patrones (receptores PAMP) estudiados en detalle fue la familia del receptor tipo Toll (TLR). Los TLR son proteínas transmembrana que reconocen ligandos del entorno extracelular o del lumen de endosomas. Después de la unión a ligandos, realizan la transducción de la señal vía proteínas adaptadoras citoplásmicas, conduciendo a la activación de una respuesta de defensa del huésped y a la producción de péptidos antimicrobianos, quimioquinas y citoquinas pro-inflamatorias, citoquinas antivirales, etc. (véase por ejemplo Meylan, E., J. Tschopp, *et. al*. (2006), Nature 442(7098):39-44). Otros componentes relevantes del sistema inmunitario incluyen, por ejemplo, TLR endosómicos, receptores citoplásmicos, interferones Tipo I y receptores citoplásmicos. Por tanto, preferentemente los agentes inmunoestimulantes o adyuvantes se definen aquí como inductores de una respuesta inmunitaria innata, que activa los receptores de reconocimiento de patrones (receptores PAMP). Con ello, se genera una cascada de señales que, por ejemplo, puede resultar en la liberación de citoquinas (por ejemplo IFN-alfa), apoyando la respuesta inmunitaria innata. Por consiguiente, es preferente la característica de que un agente inmunoestimulante o adyuvante se una a estos receptores y active

estos receptores PAMP. Idealmente, este agente o adyuvante además apoya la respuesta inmunitaria adaptativa, por ejemplo mediante la modificación de la respuesta inmunitaria de forma que se active la clase preferida de células Th. Dependiendo de la enfermedad o trastorno a tratar, puede ser preferente una modificación una respuesta inmunitaria basada en Th1 o, en otros casos, una modificación de una respuesta inmunitaria Th2.

En la técnica anterior existen algunos adyuvantes candidatos prometedores que cumplen con algunas, aunque no todas, las características requeridas definidas anteriormente.

Como ejemplo, entre los nuevos adyuvantes desarrollados anteriormente, algunos ácidos nucleicos como oligonucleótidos CpG ADN o ARNis (ARN inmunoestimulante) resultaron ser candidatos prometedores para nuevos agentes inmunoestimulantes o adyuvantes, dado que permiten la inducción terapéutica o profiláctica de una respuesta inmunitaria innata. Más en detalle, estos adyuvantes basados en ácidos nucleicos normalmente deben suministrarse de forma efectiva en el sitio de acción para permitir la inducción de una respuesta inmunitaria innata efectiva sin una pérdida innecesaria de la actividad del adyuvante y, en algunos casos sin necesidad de aumentar el volumen administrado por encima de los niveles sistémicos tolerados.

Un procedimiento para resolver este problema puede ser la transfección de células que forman parte del sistema inmunitario innato (por ejemplo células dendríticas, células dendríticas plasmacitoides (pDC)) con ácidos nucleicos inmunoestimuladores que son ligandos de los receptores PAMP (por ejemplo receptores tipo Toll (TLR)), y así puede conducir a una inmunoestimulación por el ligando de ácido nucleico. Otros procedimientos pueden ser la transfección directa de adyuvantes basados en ácidos nucleicos. Sin embargo, todos estos procedimientos se ven afectados típicamente por el ineficiente suministro del ácido nucleico y, por consiguiente, disminuye la actividad adyuvante, en particular cuando se administran localmente. Sin embargo, hasta la fecha, una desventaja principal de estos procedimientos con adyuvantes basados en ácidos nucleicos es su limitada capacidad de cruzar la membrana plasmática en células de mamífero, lo que resulta en un deficiente acceso a la célula y en una inadecuada eficacia terapéutica. Hasta hoy este obstáculo representa un reto principal para las aplicaciones basadas en la transfección de ácidos nucleicos, por ejemplo en desarrollos biomédicos, y por ello para el éxito comercial de muchos productos biofarmacéuticos (véase, por ejemplo, Foerg, C. & Merkle, H.P., *J Pharm Sci* **97**, 144-62 (2008).

La transfección de ácidos nucleicos o genes en células o tejidos se ha investigado hasta la fecha en el contexto de la transfección *in vitro* y en el contexto de enfoques terapéuticos génicos. Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de ningún adyuvante basado en este enfoque de suministro génico que sea eficiente y seguro, en particular adyuvantes no autorizados. Esto probablemente se deba a los complejos requisitos de los adyuvantes en general junto con los problemas de estabilidad que deben resolverse en el caso de los adyuvantes basados en ácidos nucleicos.

No obstante, la transfección de ácidos nucleicos o genes en células o tejidos para producir una respuesta inmunitaria (innata y/o adaptativa) parece proporcionar un enfoque prometedor para proporcionar nuevos adyuvantes.

Sin embargo, muchos de estos enfoques utilizan la transfección de ácidos nucleicos o genes en células o tejidos sin el propósito de inducir una respuesta inmunitaria innata. Incluso existen algunas terapias terapéuticas génicas en las que se evita estrictamente la inducción de una respuesta inmunitaria innata. Incluso en casos raros, cuando se lleva a cabo una vacunación para inducir una respuesta inmunitaria antígeno-específica adaptativa utilizando la administración de ácidos nucleicos, por ejemplo en vacunaciones de tumores utilizando antígenos codificados de ADN o ARNm, la inducción de una respuesta inmunitaria adaptativa típicamente se lleva a cabo como una inmunización activa contra el antígeno codificado, pero no como una terapia adyuvante acompañante y, por ello, puede requerir la administración adicional de un adyuvante separado para inducir una respuesta inmunitaria innata.

Incluso conociéndose en la técnica muchos métodos de transfección, actualmente la transferencia o inserción de ácidos nucleicos o genes en las células de un individuo todavía representa un gran reto y todavía no se ha resuelto satisfactoriamente. Para afrentar este problema complejo, en la última década se han desarrollado diversos métodos. Éstos incluyen la transfección mediante fosfato de calcio, lípidos catiónicos, polímeros catiónicos y liposomas. Otros métodos de transfección son electroporación y transducción viral.

Sin embargo, como es conocido por un experto, los sistemas para la transferencia o inserción de ácidos nucleicos o genes deben cumplir diversos requisitos para aplicaciones *in vivo*, incluyendo el suministro eficiente del ácido nucleico a las células del individuo con una alta funcionalidad, la protección del ácido nucleico frente a nucleasas ubicuamente presentes, la liberación del ácido nucleico en la célula sin comprometer la seguridad, la fabricación factible en una forma comercialmente aceptable a gran escala y estable en almacenamiento bajo

condiciones a bajo coste (por ejemplo posible liofilización). Estos requisitos se añaden a los complejos requerimientos de un adyuvante, particularmente si está en forma de un ácido nucleico como se señaló anteriormente.

Algunas estrategias exitosas de transferencia o inserción de ácidos nucleicos o genes actualmente disponibles dependen del uso de vectores virales, tales como adenovirus, virus adeno-asociados, retrovirus y herpes-virus. Los vectores virales son capaces de mediar la transferencia génica con una alta eficiencia y posibilitan la expresión génica a largo plazo. Sin embargo, la respuesta inmunitaria aguda ("tormenta de citoquinas"), la inmunogenicidad y la mutagénesis de inserción no cubierta en ensayos clínicos de terapia génica han provocado serios problemas de seguridad sobre algunos vectores virales comúnmente utilizados.

Otra solución al problema de la transferencia o inserción de ácidos nucleicos o genes se puede encontrar en el uso de vectores no virales. Aunque los vectores no virales no son tan eficientes como los vectores virales, se han desarrollado muchos vectores no virales para proporcionar una alternativa más segura. Se han explorado métodos de suministro de ácido nucleico no viral utilizando procedimientos físicos (suministro de ácido nucleico libre de portadores) y químicos (suministro de ácido nucleico a base de vectores sintéticos). Los procedimientos físicos normalmente incluyen inyección, electroporación, pistola génica, ultrasonido y suministro hidrodinámico, empleando una fuerza física que permea la membrana celular y facilita la transferencia génica intracelular. Los procedimientos químicos típicamente utilizan compuestos de origen sintético o natural (por ejemplo lípidos catiónicos, polímeros catiónicos, sistemas híbridos lípidos-polímeros) como portadores para suministrar el ácido nucleico a las células. Aunque se han realizado progresos significativos en la ciencia básica y en las aplicaciones de diversos sistemas para el suministro de ácido nucleico no viral, la mayoría de los procedimientos no virales todavía son mucho menos eficientes que los vectores virales, en especial para el suministro de genes *in vivo* (véase, por ejemplo, Gao, X., Kim, K., & Liu, D., *AAPS J* 9, E92-104 (2007)).

Estos agentes de transfección como se definieron anteriormente típicamente se han utilizado con éxito únicamente en reacciones *in vitro*. Para la aplicación de ácidos nucleicos *in vivo*, sin embargo, se deben cumplir otros requisitos. Por ejemplo, los complejos entre ácidos nucleicos y agentes de transfección tienen que ser estables en soluciones salinas fisiológicas en cuanto a su aglomeración. Además, estos complejos típicamente no deben interactuar con las partes del sistema de complemento del huésped y, así, no deben ser inmunogénicos por si mismos, ya que el propio portador no deberá inducir una respuesta inmunitaria adaptativa en el individuo. Adicionalmente, el complejo deberá proteger al ácido nucleico de la degradación extracelular temprana por nucleasas ubicuamente presentes.

En la técnica se dispone de muchos reactivos de transfección, en especial lípidos catiónicos, que tienen una excelente actividad de transfección en un cultivo celular. Sin embargo, la mayoría de estos reactivos de transfección no funcionan bien en presencia de suero y sólo unos cuantos son activos *in vivo*. Se produce un cambio dramático de tamaño, carga superficial y composición lipídica cuando los lipoplejos se exponen a la enorme cantidad de proteínas cargadas negativamente y con frecuencia anfipáticas y a los polisacáridos presentes en sangre, moco, fluido de revestimiento epitelial o matriz tisular. Una vez administrados *in vivo*, los lipoplejos tienden a interactuar con los componentes sanguíneos cargados negativamente y forman grandes agregados que podrían ser absorbidos sobre la superficie de los glóbulos rojos circulantes, atrapados en una capa gruesa de moco o embolizados en microvasculaturas, impidiendo que alcancen las células diana en la ubicación distal. Algunos incluso experimentan su disolución después de introducirse en la circulación sanguínea (véase, por ejemplo, Gao, X., Kim, K., & Liu, D., *AAPS J* 9, E92-104 (2007)).

Otro enfoque más utiliza polímeros catiónicos. Resulta que los polímeros catiónicos son eficientes en la transfección de ácidos nucleicos, ya que pueden complejar y condensar estrechamente con un ácido nucleico cargado negativamente. Así, se han explorado diversos polímeros catiónicos como portadores para un suministro génico *in vitro* e *in vivo*. Éstos incluyen polietilenimina (PEI), poliamidoamina y dendrímeros de polipropilamina, polialilamina, dextrano catiónico, quitosano, proteínas catiónicas y péptidos catiónicos. Aunque la mayoría de polímeros catiónicos comparten la función de condensar ADN en pequeñas partículas y facilitan la absorción celular vía endocitosis a través de interacciones carga-carga con sitios aniónicos sobre las superficies celulares, su actividad de transfección y toxicidad difiere dramáticamente.

Sólo en un enfoque en la técnica se ha demostrado el efecto inmunoestimulador del ARN complejado con péptidos catiónicos cortos, Fotin-Mleczek *et al*. (WO 2009/030481). Estas formulaciones parecen inducir eficientemente la producción de citoquinas en células inmuno-competentes. Desafortunadamente Fotin-Mleczek *et al*. no evaluaron la inducción de la citoquina anti-viral preferente IFN-α mediante estos complejos. Además, estos complejos resultaron ser inestables durante la liofilización.

En el contexto anterior, los polímeros catiónicos exhiben una mejor eficiencia de transfección con el aumento

del peso molecular. Sin embargo, un aumento del peso molecular también conduce a un aumento de la toxicidad del polímero catiónico. En el contexto anterior (alto peso molecular), PEI quizá sea el polímero más activo y más estudiado para la transfección de ácidos nucleicos, en particular con fines de suministro génico. Desafortunadamente, tiene la misma desventaja debido a su naturaleza no biodegradable y a su toxicidad. Además, aunque los poliplejos formados con polímeros de alto peso molecular tienen una estabilidad mejorada en condiciones fisiológicas, los datos indican que estos polímeros pueden dificultar el desempaque de vectores. Para superar este impacto negativo, Read *et al.* (vase Read, M.L. *et al.*, *J Gene Med.* 5, 232-245 (2003); y Read, M.L. *et al.*, *Nucleic Acids Res* 33, e86 (2005)) desarrollaron un nuevo tipo de vector sintético basado en un policatión reducible lineal (RPC) preparado por policondensación oxidativa del péptido Cys-Lys_{10}-Cys. Este péptido Cys-Lys_{10}-Cys puede ser escindido por el entorno intracelular para facilitar la liberación de ácidos nucleicos. En este contexto, Read *et al.* (2003, supra) pudieron demostrar que los poliplejos formados con estos RPC se desestabilizan en condiciones reductoras, permitiendo una liberación eficiente del ADN y ARNm. Sin embargo, al examinar la eficacia del transfección *in vitro*, Read *et al*. (2003, supra) también observaron que las proporciones de N/P (átomos de nitrógeno:fósforo) de 2 no eran satisfactorias y eran necesarias mayores proporciones de N/P para mejorar la eficiencia de transfección. Además, Read *et al.* (2003, supra) observaron que la cloroquina o el lípido catiónico DOTAP era además necesario para mejorar la eficiencia de transfección a niveles adecuados. Como consecuencia, Read et al. (2005, supra) incluyeron residuos histidina en los RPC, que tienen una capacidad de tamponamiento endosómico, y demostraron que estos RPC ricos en histidina podían ser escindidos por el entorno reductor intracelular. Este procedimiento permitió un suministro citoplásmico eficiente de una amplia gama de ácidos nucleicos, incluyendo moléculas de ADN, ARNm y ARNsi de plásmido sin la necesidad del agente endosomolítico cloroquina.

Desafortunadamente, ni Read *et al*. (2003, supra) ni Read *et al*. (2005, supra) evaluaron si los RPC se podían utilizar o no directamente para aplicaciones *in vivo*. En su estudio en 2005, realizaron transfecciones en ausencia de suero para evitar enmascarar la capacidad de los residuos histidina de intensificar la posible transferencia génica surgida de la unión de proteínas séricas a poliplejos que restringen la absorción celular. Sin embargo, experimentos preliminares indicaban que las propiedades de transfección de los poliplejos con RPC ricos en histidina puede verse afectada por la presencia de proteínas séricas, con una disminución del 50% en células GFP positivas observadas en 10% de FCS. Para aplicaciones *in vivo*, Read *et al*. (2005, supra) propusieron modificaciones con el polímero hidrófilo poli-(N-(2-hidroxipropil)metacrilamida. Desafortunadamente, no pudieron evitar la agregación de los poliplejos y la unión de complejos policatiónicos a proteínas séricas. Además, se formaron complejos cargados catiónicos fuertes (potencial zeta positivo) cuando complejaba al ácido nucleico debido a un gran exceso del polímero catiónico, caracterizado por la alta proporción N/P. Por consiguiente, estos complejos son sólo de uso limitado *in vivo* debido a su fuerte tendencia a una aglomeración inducida por sales y a su interacción con contenidos séricos (opsonización). Además, estos complejos (cargados positivamente) pueden excitar la activación complementaria cuando se utilizan para propósitos de terapia génica. También resulta que estos complejos a base de RPC cargados positivamente muestran una traducción deficiente de la carga de ácido nucleico tras la administración local en la dermis.

En un enfoque similar al de Read *et al.*, McKenzie *et al.* (McKenzie, D. L., K. Y. Kwok, *et al.* (2000), J Biol Chem 275(14): 9970-7 y McKenzie, D. L., E. Smiley, *et al.* (2000), Bioconjug Chem **11**(6): 901-9) desarrollaron péptidos reticulantes como agentes para el suministro de genes insertando múltiples cisteínas en péptidos sintéticos cortos. En sus estudios examinaron la formación óptima de complejos con ADN y, como resultado, pudieron demostrar que es necesaria una proporción N/P de al menos 2 para obtener condensados de ADN con péptidos completamente formados. Por tanto, sólo los complejos cargados positivamente parecieron mostrar una condensación óptima del ADN. Contrario a estos datos, propusieron el desarrollo de complejos cargados negativamente para el suministro de genes *in vivo*, ya que se demostró en estudios anteriores que la aplicación intravenosa de condensados de ADN electropositivos conduce a una rápida optonización y biodistribución no específica al pulmón e hígado (Collard, W., T., Evers, D., L., McKenzie, D., L., y Rice, K. G. (2000), Carbohydr. Res. 323, 176-184). Así, McKenzie *et al.* (2000; supra) propusieron la derivatización de portadores con polietilenglicol y ligandos diana. Cabe señalar que el enfoque de McKenzie *et al.* (2000, supra) es además objeto de una patente (US 6.770.740 B1), que describe en particular la transfección de ácidos nucleicos codificantes, ácidos nucleicos anti-sentido y ribozimas.

Heffernan *et al*. (Ann Biomed Eng. 2009 Oct;37(10):1993-2002) siguieron otro enfoque, proporcionando un complejo con ADN CpG-ODN como componente inmunoestimulador. La US 2011/0538829 A1 describe complejos que comprenden portadores poliméricos compuestos de péptidos catiónicos reticulados con disulfuro y ARN.

Así, la aplicación *in vivo* de ácidos nucleicos parece ser todavía uno de los problemas más desafiantes, ya que las proteínas plasmáticas con carga aniónica pueden no unirse específicamente a los complejos cargados positivamente y eliminarlos rápidamente, por ejemplo vía el sistema retículo-endotelial. La opsonización y activación del sistema complementario mediante complejos catiónicos son otros fenómenos fisiológicos que

pueden participar en la disminución de la eficacia de los complejos catiónicos administrados *in vivo*. Esto es particularmente aplicable a la administración de fármacos basados en ácidos nucleicos, por ejemplo la transfección de ácidos nucleicos en células o tejidos, en particular si se pretende la expresión de una proteína o péptido codificados o la transcripción de un ARN del ácido nucleico transfectado.

Resumiendo, la técnica anterior no proporciona medios o métodos factibles que permitan establecer composiciones farmacéuticas eficientes y seguras que incluyan adyuvantes con fines de vacunación, en particular si se desea una respuesta inmune modificada Th1.

Por tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar estos medios o métodos que solucionen uno o más de estos problemas.

El objeto que subyace a la presente invención se resuelve mediante el contenido de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Por claridad y facilidad de lectura, se proporcionan las siguientes definiciones. Cualquier característica técnica descrita por éstas puede formar parte de cada una y cualquier realización de la invención. En el contexto de esta descripción se pueden proporcionar definiciones y explicaciones adicionales.

Ácido nucleico: El término ácido nucleico significa típicamente cualquier molécula de ADN o ARN y se utiliza como sinónimo de polinucleótido. Además, en el término general “ácido nucleico” se incluyen explícitamente modificaciones o derivados de ácido nucleico como se definen aquí. Por ejemplo, PNA también se incluye en el término “ácido nucleico”.

ARN monocistrónico: Un ARN monocistrónico típicamente puede ser un ARN, preferentemente un ARNm, que codifica solo para un marco de lectura abierto. Un marco de lectura abierto en este contexto es una secuencia de diversos tripletes de nucleótidos (codones) que se pueden traducir en un péptido o proteína.

ARN bi-/multicistrónico: Un ARN, preferentemente un ARNm, que típicamente puede tener dos (bicistrónico) o más (multicistrónico) marcos de lectura abiertos (ORF). Un marco de lectura abierto en este contexto es una secuencia de diversos tripletes de nucleótidos (codones) que se pueden traducir en un péptido o proteína.

Estructura 5’-cap: Una 5’-cap es típicamente un nucleótido modificado, en particular un nucleótido de guanina, añadido al extremo 5’ de una molécula de ARN. De preferencia, la 5’-cap se agrega utilizando un enlace 5’-5’-trifosfato.

Secuencia poli(C): Una secuencia poli(C) típicamente es una secuencia larga de nucleótidos de citosina, típicamente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200 nucleótidos de citidina, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 nucleótidos de citidina, con mayor preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 nucleótidos de citidina o incluso con mayor preferencia de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 o incluso entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 nucleótidos de citidina. Preferentemente, la poli(C) puede estar ubicada en el extremo 3’ de la región codificante comprendida en el ácido nucleico.

Cola poli(A): Una cola poli(A), también denominada “cola 3’-poli(A)” típicamente es una secuencia larga de nucleótidos adenina de hasta aproximadamente 400 nucleótidos de adenosina, por ejemplo entre aproximadamente 25 y aproximadamente 400, de preferencia de aproximadamente 50 a aproximadamente 400, con mayor preferencia de aproximadamente 50 a aproximadamente 300, incluso con mayor preferencia de aproximadamente 50 a aproximadamente 250, con total preferencia de aproximadamente 60 a aproximadamente 250 nucleótidos de adenosina agregados al extremo 3’ de un ARN.

Ácido nucleico estabilizado: Un ácido nucleico estabilizado típicamente puede ser esencialmente resistente a la degradación *in vivo* (por ejemplo a la degradación por una exo- o endo-nucleasa) y/o a la degradación *ex vivo* (por ejemplo por el proceso de elaboración antes de la administración de una vacuna, por ejemplo durante la preparación de la solución de vacuna a administrar). Se puede conseguir la estabilización del ARNm, por ejemplo, proporcionando una estructura 5’-cap, una cola poli(A), una cola poli(C) o cualquier otra modificación UTR. También se puede conseguir mediante una modificación estructural o del contenido de G/C del ácido nucleico. En el contexto de la invención se contemplan otros diversos métodos.

Modificación de un ácido nucleico (ácido nucleico modificado): La modificación de una molécula de ácido nucleico típicamente puede contener modificaciones estructurales, modificaciones de azúcar o modificaciones de bases. Una modificación estructural en relación a la presente invención típicamente es una modificación

donde los fosfatos de la estructura de nucleótidos en la molécula de ácido nucleico se modifican químicamente. Una modificación de azúcar en relación a la presente invención típicamente puede ser una modificación química del azúcar de los nucleótidos del ácido nucleico. Además, una modificación de bases en relación a la presente invención típicamente puede ser una modificación química de la porción de las bases de los nucleótidos de la molécula de ácido nucleico. Por tanto, un ácido nucleico modificado también se puede definir aquí como una molécula de ácido nucleico que puede incluir análogos de nucleótidos. Además, una modificación de una molécula de ácido nucleico puede contener una modificación de lípidos. Este ácido nucleico modificado por lípidos típicamente puede comprender un ácido nucleico como se define aquí. Esta molécula de ácido nucleico modificado por lípidos típicamente puede comprender además al menos un enlazador unido covalentemente a esa molécula de ácido nucleico y al menos un lípido unido covalentemente al enlazador respectivo. Alternativamente, la molécula de ácido nucleico modificado por lípidos puede comprender al menos una molécula de ácido nucleico como se define aquí y al menos un lípido (bifuncional) unido covalentemente (con un enlazador) a esta molécula de ácido nucleico. De acuerdo con una tercera alternativa, la molécula de ácido nucleico modificado por lípidos puede comprender una molécula de ácido nucleico como se define aquí, al menos un enlazador unido covalentemente a esa molécula de ácido nucleico y al menos un lípido unido covalentemente al enlazador respectivo y también al menos un lípido (bifuncional) unido covalentemente (sin enlazador) a dicha molécula de ácido nucleico.

Una modificación de un ácido nucleico también puede comprender la modificación del contenido en G/C de la región codificante de la molécula de ácido nucleico, en especial si la molécula de ácido nucleico está en forma de ARNm. En este contexto, es particularmente preferente que el contenido en G/C de la región codificante de la molécula de ácido nucleico aumente en comparación con el contenido en G/C de la región codificante de su secuencia codificante de tipo natural particular, es decir el ARNm sin modificar. La secuencia de aminoácidos codificada a partir de la secuencia de ácido nucleico preferentemente no está modificada en comparación con la secuencia de aminoácidos codificada a partir del ARNm de tipo natural particular. La modificación del contenido en G/C de la molécula de ácido nucleico, en especial si la molécula de ácido nucleico está en forma de ARNm o codifica para un ARNm, se basa en el hecho de que la secuencia de cualquier región de ARNm a traducir es importante para una traducción eficiente de ese ARNm. Así, la composición y la secuencia de los diversos nucleótidos son importantes. En particular, las secuencias que tienen un contenido aumentado de G (guanosina)/C (citosina) son más estables que las secuencias que tienen un contenido aumentado de A (adenosina)/U (uracilo). Por tanto, los codones de la secuencia codificante o el ARNm varían en comparación con su secuencia codificante o ARNm natural, mientras que conservan la secuencia de aminoácidos traducida, ya que incluyen una cantidad aumentada de nucleótidos G/C. Con respeto al hecho de que diversos codones codifican para uno y el mismo aminoácido (la denominada degeneración del código genético), pueden determinarse los codones más favorables para la estabilidad (el denominado uso de codones alternativos). De preferencia, el contenido en G/C de la región codificante de la molécula de ácido nucleico, en especial si el ácido nucleico está en forma de ARNm o codifica para un ARNm, aumenta en al menos un 7%, con mayor preferencia en al menos un 15%, con particular preferencia en al menos un 20%, en comparación con el contenido en G/C de la región codificada del ARNm de tipo natural. De acuerdo con una realización específica, se sustituye al menos el 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, con mayor preferencia al menos el 70%, incluso con total preferencia al menos el 80% y con máxima preferencia al menos el 90%, 95% o incluso el 100% de los codones que se pueden sustituir en la región que codifica para una proteína o péptido como se define aquí, o en su fragmento, variante y/o derivado o en la secuencia completa de la secuencia de ARNm de tipo natural o en la secuencia codificante, aumentando así el contenido en G/C de la secuencia. En este contexto, es particularmente preferente aumentar el contenido en G/C de la molécula de ácido nucleico, en especial si el ácido nucleico está en forma de ARNm o codifica para un ARNm, al máximo (es decir el 100% de los codones que se pueden sustituir), en particular en la región codificante para una proteína, en comparación con la secuencia de tipo natural. Además, una modificación del ácido nucleico, en especial si el ácido nucleico está en forma de ARNm o codifica para un ARNm, se basa en el hallazgo de que la eficacia de traducción también está determinada por una frecuencia diferente en la presencia de los ARNt en las células. La frecuencia en la presencia de los ARNt en una célula, y así el uso de codones en la célula, depende de la especie celular de la que se deriva. Por consiguiente, una célula de levadura en general presenta un uso de codones distinto al de una célula de mamífero, tal como una célula humana. De esta forma, si están presentes los denominados “codones raros” en la molécula de ácido nucleico (con respecto al sistema de expresión respectivo), en especial si el ácido nucleico está en forma de ARNm o codifica para un ARNm, en un grado aumentado, la molécula de ácido nucleico modificado correspondiente se traduce en un grado significativamente más deficiente que en el caso en que están presentes codones que codifican para los ARNt relativamente “frecuentes”. Por tanto, en especial si la molécula de ácido nucleico modificado está en forma de ARNm o codifica para un ARNm, la región codificante del ácido nucleico modificado preferentemente se modifica en comparación con la región correspondiente del ARNm o la secuencia codificante de tipo natural de forma que al menos un codón de la secuencia de tipo natural que codifica para un ARNt que es relativamente raro en la célula se intercambia por un codón que codifica para un ARNt que es relativamente frecuente en la célula y porta el mismo aminoácido que el ARNt relativamente raro. Mediante esta modificación, las secuencias de la molécula de ácido nucleico, en especial si el ácido nucleico está en forma de ARNm o codifica para un ARNm, se modifican de forma que

se insertan los codones para los cuales están disponibles los ARNt que se presentan con frecuencia. En otras palabras, con esta modificación, todos los codones de la secuencia de tipo natural que codifican para un ARNt que es relativamente raro en una célula se pueden cambiar por un codón que codifique para un ARNt que es relativamente frecuente en la célula y que, en cada caso, porta el mismo aminoácido que el ARNt relativamente raro. El un experto en la técnica conoce qué ARNt están presentes con relativa frecuencia en la célula y cuales, por el contrario, con relativa rareza; véase, por ejemplo, Akashi, Curr. Opin. Genet. Dev. 2001, 11(6): 660-666. Es particularmente preferente que la secuencia de ácido nucleico que codifica para una proteína utilizada en la presente invención esté optimizado por codón para el uso de codones humanos. Los codones que se utilizan para el aminoácido particular con el ARNt que se presenta con mayor frecuencia, por ejemplo el codón Gly, que utiliza el ARNt que se presenta con mayor frecuencia en la célula (humana), son particularmente preferentes. En este contexto, se prefiere en particular ligar el contenido de G/C secuencial, que se aumenta, en particular aumentado al máximo, en la molécula de ácido nucleico modificado, en especial si el ácido nucleico está en forma de ARNm o codifica para un ARNm, con los codones "frecuentes" sin modificar la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada por la región codificante de la molécula de ácido nucleico. Esta realización preferente permite el suministro de un ácido nucleico traducido y estabilizado particularmente eficiente (modificado), en especial si el ácido nucleico está en forma de ARNm o codifica para un ARNm.

Derivado de una molécula de ácido nucleico: Un derivado de una molécula de ácido nucleico típicamente se entiende aquí como un ácido nucleico modificado como se definió anteriormente.

Análogo de nucleótido: Los análogos de nucleótidos típicamente son nucleótidos estructuralmente similares (análogos) a los nucleótidos de origen natural que incluyen modificaciones de la estructura fosfato, modificaciones de azúcar o modificaciones de nucleobases.

Modificación UTR: Una modificación UTR típicamente es una modificación de la región 5' y/o 3' de una molécula de ácido nucleico, en particular de una molécula de ácido nucleico codificante. Aquí, "UTR" típicamente significa una "región no traducida". Una UTR, por ejemplo, puede contener, comprender o consistir en una secuencia estabilizante (modificación UTR). Estas secuencias estabilizantes en las regiones sin traducir 5' y/o 3' pueden tener el efecto de aumentar la vida media del ácido nucleico en el citosol. Estas secuencias estabilizantes pueden tener una identidad de secuencia del 100% con las secuencias de origen natural presentes en virus, bacterias y eucariotas, aunque también pueden ser parcial o completamente sintéticas. Las secuencias no traducidas (UTR) del gen (alfa-)globina, por ejemplo de *Homo sapiens* o *Xenopus laevis*, se pueden mencionar como ejemplos de secuencias estabilizantes que se pueden utilizar para un ácido nucleico estabilizado. Otro ejemplo de secuencia estabilizante tiene la fórmula general $(C/U)CCAN_xCCC(U/A)Py_xUC(C/U)CC$, que está contenida en la 3'UTR del ARN muy estable que codifica para (alfa-)globina, colágeno tipo (I), 15-lipoxigenasa o para tirosina-hidroxilasa (véase Holcik *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 2410 a 2414). Estas secuencias estabilizantes por supuesto también se pueden utilizar individualmente o en combinación entre sí y también en combinación con otras secuencias estabilizantes conocidas por un experto en la técnica. En el contexto de la presente invención, una modificación UTR preferentemente significa una modificación de un ácido nucleico codificante, tal como un gen o ARNm, agregando o intercambiando una 5'- y/o 3'-UTR, preferentemente añadiendo o intercambiando una 5'- y/o 3'-UTR estabilizante, por ejemplo como se especificó anteriormente.

Síntesis de ácido nucleico: Las moléculas de ácido nucleico utilizadas de acuerdo con la invención como se definen aquí se pueden preparar utilizando cualquier método conocido en la técnica, incluyendo métodos sintéticos tales como síntesis en fase sólida, así como métodos *in vitro*, tales como reacciones de transcripción *in vitro*.
Para la preparación de una molécula de ácido nucleico, en especial si el ácido nucleico está en forma de un ARNm, una molécula de ADN correspondiente se puede transcribir *in vitro,* por ejemplo. Esta matriz de ADN preferentemente comprende un promotor adecuado, por ejemplo un promotor T7 o SP6, para la transcripción *in vitro*, que es seguida de la secuencia deseada de nucleótidos que codifica para la molécula de ácido nucleico, por ejemplo un ARNm, a preparar y una señal de terminación para la transcripción *in vitro*. La molécula de ADN que forma la matriz de al menos un ARN de interés se puede preparar mediante proliferación fermentativa y posterior aislamiento como parte de un plásmido que se puede replicar en bacterias. Plásmidos que se pueden mencionar como adecuados para la presente invención son, por ejemplo, los plásmidos pT7T (número de acceso GenBank U26404; Lai *et al.*, Development 1995, 121: 2349 hasta 2360), la series pGEM®, por ejemplo pGEM®-1 (número de acceso GenBank X65300; de Promega) y pSP64 (el número de acceso GenBank X65327); véase también Mezei y Storts, Purification of PCR Products, en: Griffin and Griffin (ed.), PCR Technology: Current Innovation, CRC Press, Boca Raton, FL, 2001.

Proteína: Una proteína típicamente consiste en uno o más polipéptidos plegados en forma 3-dimensional, facilitando una función biológica.

Péptido: Un péptido típicamente es un polímero corto de monómeros aminoácido unidos por enlaces peptídicos. Típicamente contienen menos de 50 unidades monoméricas. No obstante, el término péptido no excluye moléculas que tengan más de 50 unidades monoméricas. Los péptidos largos también se denominan polipéptidos, típicamente con entre 50 y 600 unidades monoméricas, más específicamente entre 50 y 300 unidades monoméricas. Además un "péptido" se define aquí también para incluir cualquier molécula de peptidilo, incluyendo análogos peptídicos.

Análogos peptídicos: Un análogo peptídico típicamente puede comprender aminoácidos de origen natural o no natural que se pueden utilizar para los fines de la invención. Por ejemplo, pueden comprender aminoácidos seleccionados de un isóstero o un análogo quiral (D-aminoácido o L-aminoácido) de un aminoácido. Adicionalmente, el análogo puede comprender uno o más aminoácidos, preferentemente seleccionados de hidroxiprolina, β-alanina, ácido 2,3-diaminopropionico, ácido α-aminoisobutírico, N-metilglicina (sarcosina), ornitina, citrulina, t-butilalanina, t-butilglicina, N-metilisoleucina, fenilglicina, ciclohexilalanina, norleucina, naftilalanina, piridilananina, 3-benzotienilalanina, 4-clorofenilalanina, 2-fluorofenilalanina, 3-fluorofenilalanina, 4-fluorofenilalanina, penicilamina, ácido 1,2,3,4-tetrahidro-tic-isoquinolin-3-carboxílico [beta]-2-tienilalanina, sulfóxido de metionina, homoarginina, N-acetilisina, ácido 2,4-diaminbutírico, p-aminofenilalanina, N-metilvalina, homocisteína, homoserina, ácido ε-aminhexanoico, ácido δ-aminvalérico, ácido 2,3-diaminbutírico. Un análogo peptídico como se define aquí además puede contener péptidos modificados. El término incluye específicamente modificaciones en la estructura peptídica (es decir, miméticos de enlaces amida) conocidas por los expertos en la técnica. Estas modificaciones incluyen modificaciones del nitrógeno amida, del carbono α, del carbonilo de la amida, el reemplazo completo del enlace amida, extensiones, eliminaciones o reticulaciones estructurales. Se conocen diversas modificaciones de la estructura peptídica, incluyendo $\Psi[CH_2S]$, $\Psi CH_2NH]$, $\Psi[CSNH_2]$, $\Psi[NHCO]$, $\Psi[COCH_2]$, y $\Psi[(E)$ o (Z) $CH=CH]$. En la nomenclatura utilizada anteriormente, Ψ indica la ausencia de un enlace amida. La estructura que reemplaza el grupo amida se especifica dentro de los corchetes. Otras modificaciones incluyen por ejemplo una sustitución N-alquilo (o arilo) (Ψ[CONR]) o la reticulación estructural para construir lactamas y otras estructuras cíclicas, modificaciones hidroximetilo C-terminales, modificaciones O-modificadas (por ejemplo hidroximetil bencil éter C-terminal), modificaciones N-terminales, incluyendo amidas sustituidas tales como alquilanidas e hidracidas.

Síntesis peptídica: Un péptido, un análogo peptídico o un derivado de éstos preferentemente se sintetiza utilizando un método químico conocido por el experto. Por ejemplo, los péptidos sintéticos se preparan utilizando técnicas conocidas de fase sólida, fase líquida o condensación de péptidos o cualquier combinación de las mismas, y pueden incluir aminoácidos naturales y/o no naturales. En general, los métodos de síntesis química comprenden la adición secuencial de uno o más aminoácidos a una cadena peptídica en crecimiento. Normalmente, cualquier grupo amino o carboxilo del primer aminoácido se protege con un grupo protector adecuado. El aminoácido o derivado protegido luego se puede ya sea unir a un soporte sólido inerte o bien se puede utilizar en solución añadiendo el siguiente aminoácido en la secuencia que tiene el grupo complementario (amino o carboxilo) protegido adecuadamente, bajo condiciones que permitan la formación de un enlace amida. El grupo protector luego se elimina del residuo de aminoácidos recién agregado y se añade el siguiente aminoácido (protegido adecuadamente) y así sucesivamente. Después de que se hayan unido los aminoácidos deseados en la secuencia adecuada, cualesquiera grupos protectores restantes (y cualquier soporte sólido, si se utilizaron técnicas de síntesis de fase sólida) se elimina secuencial o concurrentemente para suministrar el polipéptido final. Estos métodos son adecuados para la síntesis de un péptido utilizado para los fines de la presente invención (tal como un análogo peptídico) o un derivado del mismo. Grupos protectores típicos incluyen t-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) benciloxicarbonilo (Cbz); p-toluensulfonilo (Tx); 2,4-dinitrofenilo; bencilo (Bzl); bifenilisopropiloxicarboxi-carbonilo, t-amiloxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, o-bromobenciloxicarbonilo, ciclohexilo, isopropilo, acetilo, o-nitrofenilsulfonilo y similares. Soportes sólidos típicos son soportes poliméricos reticulados. Éstos pueden incluir polímeros basados en estireno reticulado con divinilbenceno, por ejemplo copolímeros divinilbenceno-hidroximetilestireno, copolímeros divinilbenceno-clorometilestireno y copolímeros divinilbenceno-bencidrilaminopoliestireno.

Producción de péptidos o proteínas recombinantes: Un péptido o proteína o un derivado de los mismos se puede producir utilizando la producción de proteínas o péptidos recombinantes. Para facilitar la producción de un péptido o proteína recombinante, preferentemente se aísla o sintetiza al menos un ácido nucleico que codifica para el mismo. Típicamente, el ácido nucleico que codifica para la proteína o péptido recombinante se aísla utilizando un método conocido tal como, por ejemplo, amplificación (por ejemplo utilizando PCR) o se aísla de un ácido nucleico proveniente de un organismo utilizando una o más enzimas de restricción o se aísla de una liberría de ácidos nucleicos. Para expresar una proteína o péptido por medios recombinantes, un ácido nucleico que codifica para una proteína/péptido se dispone en conexión funcional con un promotor u otra secuencia reguladora capaz de regular la expresión en un sistema libre de células o en un sistema celular. Por ejemplo, el ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica para un péptido o proteína se dispone en conexión funcional con un promotor adecuado y se mantiene en una célula adecuada durante un tiempo y bajo condiciones suficientes para que se produzca la expresión. Ya se han descrito y son conocidos por los

expertos vectores de expresión típicos para una expresión *in vitro*, una expresión libre de células o una expresión basada en células. En este contexto, los sistemas de expresión libres de células pueden incluir la fracción S30 de *E. coli*, el lisado de reticulocitos de conejo y extracto de germen de trigo y se puede seleccionar un sistema celular a partir de células bacterianas (por ejemplo *E. coli*), de insecto, vegetales o mamíferas (por ejemplo células 293, COS, CHO, 1OT, células 293T).

Péptido de señal secretora: Estos péptidos de señal son secuencias que típicamente tienen una longitud de aproximadamente 15 a 30 aminoácidos y, preferentemente, se ubican en el terminal N del péptido codificado, sin estar limitados a los mismos. Los péptidos de señal como se definen aquí preferentemente permiten el transporte de la proteína o el péptido al interior de un compartimiento celular definido, de preferencia la superficie celular, el retículo endoplásmico (ER) o el compartimiento endosómico-lisosómico.

Portador/vehículo polimérico: Un portador en el contexto de la invención típicamente puede ser un compuesto que facilite el transporte y/o la complejación de otro compuesto. Un portador polimérico típicamente es un portador que está formado por un polímero. El portador en el contexto de la presente invención preferentemente es adecuado como portador para moléculas de ácido nucleico, por ejemplo para lograr la disolución en líquidos fisiológicos aceptables, para el transporte y la absorción celular de las moléculas de ácido nucleico o de un vector. Por consiguiente, un portador en el contexto de la presente invención puede ser un componente adecuado para el depósito y suministro de una molécula de ácido nucleico o vector. Estos portadores pueden ser, por ejemplo, portadores catiónicos o policatiónicos o compuestos que pueden servir como agentes de transfección o complejación. Portadores particularmente preferentes o portadores poliméricos en este contexto son compuestos catiónicos o policatiónicos, incluyendo protamina, nucleolina, espermina o espermidina, u otros péptidos o proteínas catiónicos, tales como, poli-L-lisina (PLL), poli-arginina, polipéptidos básicos, péptidos de penetración celular (CPP), incluyendo péptidos de unión a VIH, VIH-1 Tat (VIH), péptidos derivados de Tat, Penetratina, péptidos derivados o análogos de VP22, HSV VP22 (Herpes simplex), MAP, o dominios de transducción proteínica KALA (PTD), PpT620, péptidos ricos en prolina, péptidos ricos en arginina, péptidos ricos en lisina, péptido(s) MPG, Pep-1, L-oligómeros, péptidos de calcitonina, péptidos derivados de antennapedia (en particular de *Drosophila antennapedia*), pAntp, pIsl, FGF, lactoferrina, transportano, buforina-2, Bac715-24, SynB, SynB(1), pVEC, péptidos derivados de hCT, SAP o histonas. En el contexto de la presente invención, estos portadores catiónicos o policatiónicos son preferentemente péptidos o proteínas catiónicos o policatiónicos, que de preferencia comprenden o están adicionalmente modificados para comprender al menos una porción capaz de formar un enlace disulfuro, preferentemente una porción -SH.

Componente catiónico: El término “componente catiónico” típicamente se refiere a una molécula cargada que está cargada positivamente (catión) a un valor pH típico de aproximadamente 1 a 9, de preferencia a un valor pH de o inferior a 9 (por ejemplo 5 a 9), de o inferior a 8 (por ejemplo 5 a 8), de o inferior a 7 (por ejemplo 5 a 7), con mayor preferencia a valores pH fisiológicos, por ejemplo, de aproximadamente 7,3 a 7,4. Así, un péptido, proteína o polímero catiónico de acuerdo con la presente invención está cargado positivamente bajo condiciones fisiológicas, en particular bajo condiciones fisiológicas salinas de la célula *in vivo*. Un péptido o proteína catiónico contiene un gran número de aminoácidos catiónicos, por ejemplo un gran número de Arg, His, Lys u Orn, distintos de los aminoácidos cargados negativamente o neutros. En una realización preferente, un péptido o proteína catiónico en el contexto de la presente invención contiene un gran número de aminoácidos catiónicos, por ejemplo un gran número de Arg, His, Lys u Orn, distinto de otros residuos. La definición “catiónico” puede también hacer referencia a componentes “policatiónicos”.
La carga de un compuesto, complejo o componente, tal como el componente catiónico o el complejo de carga portador polimérico (a) como se define aquí, preferentemente se determina o valora bajo condiciones fisiológicas, por ejemplo a un pH entre aproximadamente 5,5 y 7,5, de preferencia a un pH entre aproximadamente 6,0 y 7,4, tal como aproximadamente 7,0, a una temperatura entre aproximadamente 25 °C y 40 °C, de preferencia a una temperatura entre aproximadamente 35 ºC y 38 °C, tal como aproximadamente 37 °C, a una concentración salina fisiológica de, por ejemplo, entre aproximadamente 130 y 160 mM, de preferencia entre aproximadamente 137 mM y 150 mM, tal como aproximadamente 137 mM. Las condiciones particularmente preferentes para determinar o evaluar la carga de un compuesto, complejo o componente como se define aquí son las condiciones encontradas en una solución lactato Ringer al 100% a 25 °C.

Potencial zeta: El “potencial zeta” es un parámetro ampliamente utilizado para la carga eléctrica superficial de una partícula. Típicamente se determina moviendo la partícula cargada a través de un campo eléctrico. En el contexto de la presente invención, el potencial zeta es el parámetro preferido para caracterizar la carga de una partícula, por ejemplo del complejo (A) de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención. Así, en el contexto de la presente invención, la carga de una partícula preferentemente se determina determinando el potencial zeta mediante el método de electroforesis de láser Doppler, utilizando un instrumento Zetasizer Nano (Malvern Instruments, Malvern, UK) a 25 °C y un ángulo de dispersión de 173°. La carga superficial de una partícula determinada también depende de la intensidad iónica de la matriz utilizada (por ejemplo un tampón que contenga sales) y del pH de la solución. Por tanto, el potencial zeta real de un complejo

(A) determinado a una proporción de carga (N/P) puede diferir ligeramente entre los diferentes tampones utilizados para la inyección. Para la medida, las partículas, tales como el complejo (A) de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, preferentemente se suspenden en una solución lactato de Ringer. La presente invención reivindica por tanto el uso de un complejo (A) cargado negativamente bajo las condiciones de un tampón de inyección determinado, preferentemente bajo las condiciones de una solución de lactato de Ringer, evaluada mediante su potencial zeta. Preferentemente, una solución de lactato de Ringer de acuerdo con la presente invención contiene 130 mmol/l de iones sodio, 109 mmol/l de iones cloruro, 28 mmol/l de lactato, 4 mmol/l de iones potasio y 1,5 mmol/l de iones calcio. El sodio, cloruro, potasio y lactato típicamente provienen de NaCl (cloruro de sodio), $NaC_3H_5O_3$ (lactato de sodio), $CaCl_2$ (cloruro de calcio) y KCl (cloruro de potasio). La osmolaridad de la solución de lactato de Ringer es 273 mOsm/l y el pH se ajusta a 6,5.

Cantidad farmacéuticamente efectiva: Una cantidad farmacéuticamente efectiva en el contexto de la invención típicamente se entiende como una cantidad que es suficiente para inducir una respuesta inmunitaria.

Sistema inmunitario: El sistema inmunitario puede proteger a los organismos de una infección, por ejemplo. Si un patógeno penetra a través de una barrera física de un organismo e ingresa a éste, el sistema inmunitario innato proporciona una respuesta inmediata, aunque no específica. Si los patógenos evaden esta respuesta innata, los vertebrados poseen una segunda capa de protección, el sistema inmunitario adaptativo. Aquí, el sistema inmunitario adapta su respuesta durante una infección para mejorar su reconocimiento del patógeno. Esta respuesta mejorada luego se conserva después de que el patógeno se haya eliminado, en forma de una memoria inmunológica y permite que el sistema inmunológico prepare ataques más rápidos y más fuertes cada vez que se encuentra con este patógeno. De acuerdo con esto, el sistema inmunológico comprende el sistema inmunitario innato y el adaptativo. Cada una de estas dos partes contiene los denominados componentes humorales y celulares.

Respuesta inmunitaria: Una respuesta inmunitaria típicamente puede ser una reacción específica del sistema inmunológico adaptativo a un antígeno particular (denominada respuesta inmune específica o adaptativa) o una reacción no específica del sistema inmunitario innato (denominada respuesta inmunitaria no específica o innata). En esencia, la invención está asociada a reacciones específicas (respuestas inmunitarias adaptativas) del sistema inmunitario adaptativo. Sin embargo, esta respuesta específica puede estar apoyada por una reacción no específica adicional (respuesta inmunitaria innata). Por tanto, la invención también se relaciona con un compuesto o composición para la estimulación simultánea del sistema inmunitario innato y el adaptativo con el fin de evocar una respuesta inmunitaria adaptativa eficiente.

Respuesta inmunitaria adaptativa: La respuesta inmunitaria adaptativa se entiende típicamente que será antígeno-específica. La especificidad antigénica permite generar respuestas adaptadas a antígenos específicos, a células que expresan antígenos, a patógenos o a células infectadas por patógenos. La capacidad de preparar estas respuestas se mantiene en el cuerpo gracias a las “células de memoria”. Si un patógeno infecta el cuerpo más de una vez, se utilizan estas células de memoria específicas para eliminarlo rápidamente. En este contexto, el primer paso de una respuesta inmunitaria adaptativa es la activación de las células T antígeno-específicas que no han recibido tratamiento previo o de células inmunes diferentes capaces de inducir una respuesta inmunitaria antígeno-específica mediante células presentadoras de antígenos. Esto se produce en los tejidos y órganos linfoides por los cuales las células T que no han recibido tratamiento previo pasan constantemente. Los tipos celulares que pueden servir como células presentadoras de antígenos son, *inter alia*, células dendríticas, macrófagos y células B. Cada una de estas células tiene una función distinta en la producción de la respuesta inmunitaria. Las células dendríticas extraen antígenos mediante fagocitosis y macropinocitosis y se estimulan por el contacto con, por ejemplo, un antígeno extraño, migrando al tejido linfoide local, donde se diferencian en células dendríticas maduras. Los macrófagos ingieren antígenos particulados, tales como bacterias, y se inducen mediante agentes infecciosos u otros estímulos adecuados para expresar moléculas MHC. La capacidad única de las células B para unir e internalizar los antígenos de proteínas solubles vía sus receptores también puede ser importante para inducir células T. La presentación del antígeno sobre moléculas MHC conduce a la activación de las células T, lo que induce su proliferación y diferenciación en células T efectoras ramificadas. La función más importante de las células T efectoras es el exterminio de las células infectadas mediante células T citotóxicas CD8+ y la activación de macrófagos mediante células Th1, que conjuntamente constituyen la inmunidad suministrada por células, y la activación de células B mediante células tanto Th2 como Th1 para producir diferentes clases de anticuerpos, conduciendo así a una respuesta inmunitaria humoral. Las células T reconocen un antígeno mediante sus receptores de células T, que no reconocen ni se unen a antígenos directamente, aunque en su lugar reconocen fragmentos peptídicos cortos, por ejemplo de antígenos proteínicos derivados de patógenos que se unen a las moléculas MHC sobre las superficies de otras células.

Sistema inmunitario adaptativo: El sistema inmunitario adaptativo típicamente está compuesto por células sistémicas bastante especializadas y procesos que eliminan o evitan un crecimiento patogénico. La respuesta

inmunitaria adaptativa proporciona al sistema inmunitario vertebrado la capacidad de reconocer y recordar patógenos específicos (para generar inmunidad) y de preparar ataques más fuertes cada vez que se encuentra al patógeno. El sistema es bastante adaptable debido a una hipermutación somática (un proceso de mutaciones somáticas aceleradas) y a la recombinación de V(D)J (una recombinación genética irreversible de segmentos génicos de receptores antigénicos). Este mecanismo permite que un número pequeño de genes genere un gran número de diferentes receptores antigénicos, los cuales luego se expresan únicamente sobre cada linfocito individual. Debido a que la redisposición génica conduce a un cambio irreversible en el ADN de cada célula, toda la progenie (descendencia) de esta célula heredará entonces genes que codifican para la misma especificidad del receptor, incluyendo las células B de memoria y las células T de memoria, que son claves para una inmunidad específica a largo plazo. La teoría de la red inmunitaria es una teoría de la forma en que funciona el sistema inmunitario adaptativo basada en las interacciones entre las regiones variables de los receptores de las células T, las células B y de las moléculas producidas por las células T y las células B que tienen regiones variables.

Sistema inmunitario innato: Típicamente, el sistema inmunitario innato, también conocido como sistema inmunitario no específico, se entiende que comprende las células y mecanismos que defienden al huésped de una infección por otros organismos de forma no específica. Esto significa que las células del sistema innato reconocen y responden a patógenos de forma genérica, aunque, a diferencia del sistema inmunitario adaptativo, no confieren una inmunidad o protección a largo plazo al huésped. Por ejemplo, el sistema inmunitario innato se puede activar mediante ligandos de receptores de patrones moleculares patógeno-asociados (PAMP), por ejemplo receptores tipo Toll (TLR) u otras sustancias auxiliares, tales como lipopolisacáridos, TNF-alfa, ligando CD40 o citoquinas, monoquinas, linfoquinas, interleuquinas o quimioquinas, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gamma, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, LT-beta, TNF-alfa, factores de crecimiento y hGH, ligandos del receptor tipo Toll humanos TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, ligandos del receptor tipo Toll murinos TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 o TLR13, un ligando de un receptor tipo NOD, un ligando de un receptor tipo RIG-I, un ácido nucleico inmunoestimulador, un ARN inmunoestimulador (ARNis), un CpG-ADN, un agente antibacteriano o un agente antiviral. Típicamente una respuesta del sistema inmunitario innato incluye reclutar células inmunes hacia los sitios de infección, mediante la producción de factores químicos, incluyendo mediadores químicos especializados, denominados citoquinas; la activación de la cascada complementaria; la identificación y eliminación de sustancias extrañas presentes en órganos, tejidos, sangre y linfa, mediante glóbulos blancos especializados; la activación del sistema inmunitario adaptativo a través de un proceso conocido como presentación de antígenos; y/o actuando como una barrera física y química para los agentes infecciosos.

Inmunidad celular/respuesta inmunitaria celular: La inmunidad celular se relaciona típicamente con la activación de macrófagos, células citolíticas naturales (NK), linfocitos T citotóxicos antígeno-específicos y con la liberación de diversas citoquinas en respuesta a un antígeno. De forma más general, la inmunidad celular no está relacionada con los anticuerpos, sino con la activación de las células del sistema inmunitario. Por ejemplo, una respuesta inmunitaria celular se caracteriza por la activación de linfocitos T citotóxicos antígeno-específicos capaces de inducir la apoptosis de células del cuerpo que presentan epítopos de un antígeno sobre su superficie, tales como células infectadas por virus, células con bacterias intracelulares y células cancerosas que presentan antígenos tumorales; macrófagos de activación y células citolíticas naturales que permiten destruir patógenos; y células estimulantes para secretar diversas citoquinas que influyen en la función de otras células implicadas en las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas.

Inmunidad humoral/respuesta inmunitaria humoral: la inmunidad humoral se refiere típicamente a la producción de anticuerpos y a los procesos accesorios que pueden acompañarla. Una respuesta inmunitaria humoral típicamente se puede caracterizar, por ejemplo, por la activación de Th2 y por la producción de citoquinas, la formación de centros germinales e intercambio de isotipos, la maduración por afinidad y generación de células de memoria. La inmunidad humoral típicamente también puede referirse a las funciones efectoras de los anticuerpos, incluyendo la neutralización de patógenos y toxinas, la activación complementaria clásica y la promoción de opsonina de fagocitosis y eliminación de patógenos.

Antígenos: De acuerdo con la presente descripción, el término “antígeno” se refiere típicamente a una sustancia que puede ser reconocida por el sistema inmunitario y puede ser capaz de activar una respuesta inmunitaria antígeno-específica, por ejemplo por formación de anticuerpos o células T antígeno-específicas, como parte de una respuesta inmunitaria adaptativa. Típicamente, un antígeno es una proteína o péptido, aunque también puede ser un azúcar, lípido, una estructura de ácido nucleico, etc. En este contexto, el primer paso de una respuesta inmunitaria adaptativa es la activación de células T antígeno-específicas que no han recibido tratamiento previo mediante células presentadoras de antígenos. Esto ocurre en los tejidos y órganos linfoides a través de los cuales las células T que no han recibido tratamiento previo pasan constantemente. Los tres

tipos de células que pueden servir como células presentadoras de antígenos son células dendríticas, macrófagos y células B. Cada una de estas células tiene una función distinta en la producción de la respuesta inmunitaria. Las células dendríticas tisulares extraen antígenos mediante fagocitosis y macropinocitosis y son estimuladas por una infección para que migrar al tejido linfoide local, donde se diferencian en células dendríticas maduras. Los macrófagos ingieren antígenos particulados, tales como bacterias, y son inducidos mediante agentes infecciosos para expresar moléculas MHC de clase II. La capacidad única de las células B de unirse e internalizar antígenos proteicos solubles vía sus receptores puede ser importante para inducir células T. La presentación del antígeno sobre moléculas de MHC conduce a la activación de las células T, lo que induce su proliferación y diferenciación en células T efectoras armadas. La función más importante de los efectores es el exterminio de las células T infectadas mediante las células T citotóxicas CD8+ y la activación de macrófagos mediante las células TH1, que conjuntamente constituyen la inmunidad suministrada a célula, y la activación de las células B mediante células tanto TH2 como TH1 para producir diferentes clases de anticuerpos, impulsando así la respuesta inmunitaria humoral. Las células T reconocen un antígeno mediante sus receptores de células T, que no reconocen ni se unen al antígeno directamente, sino que, en su lugar, reconocen fragmentos peptídicos cortos, por ejemplo de antígenos proteínicos de patógenos que están unidos a moléculas MHC sobre las superficies de otras células.

Las células T pertenecen a dos clases principales con diferentes funciones efectoras. Las dos clases se distinguen por la expresión de las proteínas de superficie celular CD4 y CD8. Estos dos tipos de células T difieren en la clase de molécula MHC que reconocen. Existen dos clases de moléculas MHC, las moléculas MHC clase I y clase II, que difieren en su estructura y patrón de expresión en los tejidos corporales. Las células T $CD4^+$ se unen a una molécula MHC clase II y las células T $CD8^+$ a una molécula MHC clase I. Las moléculas MHC de clase I y clase II tienen distinta distribución entre las células, reflejando las diferentes funciones efectoras de las células T que las reconocen. Las moléculas MHC clase I son presentadoras de péptidos procedentes de patógenos, comúnmente virus, en las células T $CD8^+$, que se diferencian en células T citotóxicas especializadas en exterminar cualquier célula que reconozcan específicamente. Casi todas las células expresan moléculas MHC clase I, aunque el nivel de expresión constitutiva varía de un tipo celular a otro. Sin embargo, las moléculas MHC clase I no sólo presentan péptidos patogénicos provenientes de virus, sino también auto-antígenos de tipo antígenos tumorales. Las moléculas MHC clase I se unen a péptidos provenientes de proteínas degradadas en el citosol y se transportan al retículo endoplásmico. Así, las moléculas MHC clase I sobre la superficie de células infectadas con virus u otros patógenos citosólicos exhiben péptidos provenientes de estos patógenos. Las células T $CD8^+$ que reconocen complejos MHC clase I:péptido se especializan para exterminar cualquier célula que exhiba péptidos extraños, librando así al cuerpo de células infectadas con virus y otros patógenos citosólicos. La función principal de las células T $CD4^+$ (células T auxiliares $CD4^+$) que reconocen las moléculas MHC clase II es activar otras células efectoras del sistema inmunitario. De esta forma, las moléculas MHC clase II normalmente se encuentran en linfocitos B, células dendríticas y macrófagos, en células que participan en la respuesta inmunitaria, pero no en otras células tisulares. Los macrófagos, por ejemplo, se activan para exterminar los patógenos intravesiculares que albergan y las células B para secretar inmunoglobulinas contra moléculas extrañas. Se evita que las moléculas MHC clase II se unan a péptidos en el retículo endoplásmico y, así, las moléculas MHC clase II se unen a péptidos provenientes de proteínas que se degradan en los endosomas. Pueden capturar péptidos de patógenos que hayan entrado al sistema vesicular de macrófagos o de antígenos internalizados por células dendríticas inmaduras o de los receptores de inmunoglobulina de las células B. Los patógenos que se acumulan en grandes cantidades dentro del macrófago y las vesículas de células dendríticas tienden a estimular la diferenciación de las células TH1, mientras que los antígenos extracelulares tienden a estimular la producción de células TH2. Las células TH1 activan las propiedades microbiocidas de los macrófagos, lo que provoca que las células B produzcan anticuerpos IgG, muy efectivos para opsonizar los patógenos extracelulares para la ingestión por parte de células fagocíticas, mientras que las células TH2 inician la respuesta humoral activando las células B que no han recibido tratamiento previo para que secreten IgM y provoquen la producción de anticuerpos débilmente opsonizantes, tales como IgG1 e IgG3 (ratón) e IgG2 e IgG4 (humano), así como IgA e IgE (ratón y humano).

Vacuna: Se entiende típicamente que una vacuna es un material profiláctico o terapéutico que proporciona al menos un antígeno o una función antigénica. El antígeno o la función antigénica puede estimular el sistema inmunitario adaptativo del cuerpo para que proporcione una respuesta inmunitaria adaptativa.

Agente inmunoestimulante: El término “agente inmunoestimulante” típicamente se entiende como que no incluye agentes, tales como antígenos (de cualquier estructura química), que produzcan una respuesta inmunitaria adaptiva/citotóxica, por ejemplo una respuesta inmunitaria “humoral” o “celular”; en otras palabras, producen respuestas inmunitarias (que confieren inmunidad por sí mismas) que se caracterizan por una respuesta específica a las propiedades estructurales de un antígeno reconocido que será extraño por las células competentes inmunes. En su lugar, por “agente inmunoestimulante” típicamente se debe entender con el significado de agentes/compuestos/complejos que no activan ninguna respuesta inmunitaria

adaptiva/citotóxica por sí mismos, pero que pueden mejorar exclusivamente tal respuesta inmunitaria adaptativa/citotóxica de forma no específica, por ejemplo por la activación de receptores “PAMP”, y con ello activar la liberación de citoquinas que apoyan la respuesta inmunitaria adaptativa/citotóxica real. Por consiguiente, cualquier inmunoestimulación por los agentes (por ejemplo, antígenos) que evoquen una respuesta inmunitaria adaptativa y/o citotóxica por si mismos (confiriendo inmunidad por si mismos directa o indirectamente) típicamente no entran en el concepto “agente inmunoestimulante”.

Adyuvante: El término “adyuvante” típicamente se entiende como que no comprende agentes que confieren inmunidad por sí mismos. Por consiguiente, los adyuvantes típicamente no confieren inmunidad por sí mismos, aunque ayudan al sistema inmunitario de diversas formas para mejorar la respuesta inmunitaria antígeno-específica, por ejemplo estimulando la presentación de un antígeno al sistema inmunitario. Así, un adyuvante preferentemente puede por ejemplo modular la respuesta inmunitaria mediante por ejemplo la modificación de la respuesta antígeno-específica basada en Th1 dominante con una respuesta antígeno-específica basada en Th2 o viceversa. Por consiguiente, los términos “agente inmunoestimulante” y “adyuvante” en el contexto de la presente invención típicamente se entiende que significan agentes, compuestos o complejos que no confieren inmunidad por sí mismos, si bien apoyan exclusivamente la respuesta inmunitaria de forma no específica (en contraste con una respuesta inmunitaria antígeno-específica) mediante efectos que modulan la respuesta antígeno-específica (respuesta inmunitaria celular y/o humoral adaptativa) con medidas no específicas, por ejemplo expresión/secreción de citoquinas, presentación mejorada de antígenos, modificación de la naturaleza de las armas frente a la respuesta inmunitaria, etc. Por consiguiente, cualquier agente que evoque por sí mismo una inmunidad no está incluido típicamente en los términos “adyuvante” o “agente inmunoestimulante”.

ARN inmunoestimulador: Un ARN inmunoestimulador (ARNis) en el contexto de la invención típicamente puede ser un ARN capaz de inducir una respuesta inmunitaria innata por sí mismo. Normalmente no tiene un marco de lectura abierto y, por ello, no proporciona un péptido-antígeno, aunque produce una respuesta inmunitaria innata, por ejemplo por la unión a un tipo específico de receptores con patrones moleculares patógeno-asociados (PAMP) (por ejemplo el receptor tipo Toll (TLR) u otros receptores adecuados). Sin embargo, por supuesto, también aquellos ARNm que tienen un marco de lectura abierto y codifican para un péptido/proteína (por ejemplo una función antigénica) pueden inducir una respuesta inmunitaria innata.

Fragmento de una secuencia: Un fragmento de una secuencia es típicamente una porción más corta de una secuencia de longitud total de, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico o de una secuencia de aminoácidos. Así, un fragmento de una secuencia típicamente consiste en una secuencia que es idéntica al tramo correspondiente o los tramos correspondientes dentro de la secuencia de longitud total. Un fragmento preferente de una secuencia en el contexto de la presente invención consiste en un tramo de entidades, tales como nucleótidos o aminoácidos, correspondientes a un tramo continuo de entidades en la molécula de la cual se deriva el fragmento, que representa al menos un 5%, de preferencia al menos un 20%, de preferencia al menos un 30%, con mayor preferencia al menos un 40%, con mayor preferencia al menos un 50%, incluso con máxima preferencia al menos un 60%, incluso con máxima preferencia al menos un 70% y con total preferencia al menos un 80% de la molécula total (es decir, de longitud total) de la cual se deriva el fragmento. De esta forma, por ejemplo, un fragmento de un antígeno proteínico o peptídico preferentemente corresponde a un tramo continuo de entidades del antígeno proteínico o peptídico del que se deriva el fragmento que representa al menos el 5%, de preferencia al menos el 20%, de preferencia al menos el 30%, con mayor preferencia al menos el 40%, con mayor preferencia al menos el 50%, incluso con máxima preferencia al el menos 60%, incluso con máxima preferencia al menos el 70% y con total preferencia al menos el 80% del antígeno proteínico o peptídico total (es decir, de longitud total). Es particularmente preferente que el fragmento de una secuencia sea un fragmento funcional, es decir, que el fragmento cumpla una o más de las funciones de la secuencia de la que se deriva el fragmento. Por ejemplo, un fragmento de un antígeno proteínico o peptídico tiene preferentemente al menos una función antigénica (por ejemplo es capaz de producir una reacción inmunitaria específica contra al menos un determinante antigénico del antígeno proteínico o peptídico) del antígeno proteínico o peptídico del cual se deriva el fragmento.

Fragmentos de proteínas: Los “fragmentos” de proteínas o péptidos, es decir, fragmentos de secuencias de aminoácidos, en el contexto de la presente invención típicamente pueden comprender una secuencia de una proteína o péptido como se define aquí que, con respecto a su secuencia de aminoácidos (o a su molécula de ácido nucleico codificante), está N-terminalmente, C-terminalmente y/o intrasecuencialmente truncado en comparación con la secuencia de aminoácidos de la proteína original (natural) (o su molécula de ácido nucleico codificado). Este truncamiento puede presentarse así o bien a nivel de aminoácido o correspondientemente a nivel de ácido nucleico. Por tanto, una identidad de secuencia con respecto a este fragmento como se define aquí preferentemente puede hacer referencia a la proteína o péptido total como se define aquí o a la molécula de ácido nucleico completa (codificante) de tal péptido o proteína.

Asimismo, los “fragmentos” de secuencia de ácido nucleico en el contexto de la presente invención pueden

comprender una secuencia de ácido nucleico como se define aquí donde, con respecto a su molécula de ácido nucleico, están 5', 3'- y/o intra-secuencialmente truncados en comparación con la molécula de ácido nucleico de la molécula de ácido nucleico original (natural). Una identidad de secuencia con respecto a este fragmento, tal como se define aquí, preferentemente hace referencia al ácido nucleico total tal como se define aquí.

Los fragmentos preferentes de proteínas o péptidos en el contexto de la presente invención pueden comprender además una secuencia de una proteína o péptido tal como se define aquí con una longitud de aproximadamente 6 a aproximadamente 20 o incluso más aminoácidos, por ejemplo, los fragmentos tal como son procesados y presentados por las moléculas MHC clase I preferentemente tienen una longitud de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 aminoácidos, por ejemplo 8, 9 o 10 (o incluso 6, 7, 11 o 12 aminoácidos), o los fragmentos tal como son procesados y presentados por las moléculas MHC clase II preferentemente tienen una longitud de aproximadamente 13 o más aminoácidos, por ejemplo 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más aminoácidos, pudiendo seleccionarse estos fragmentos de cualquier parte de la secuencia de aminoácidos. Estos fragmentos preferentes típicamente son reconocidos por las células T en forma de un complejo consistente en el fragmento peptídico y una molécula MHC, es decir los fragmentos típicamente no son reconocidos en su forma natural. Los fragmentos de proteínas o péptidos pueden comprender al menos un epítopo de aquellas proteínas o péptidos. Además, también los dominios de una proteína, tipo dominio extracelular, dominio intracelular o dominio transmembrana, y las versiones acortadas o truncadas de una proteína se pueden entender como comprendiendo un fragmento de una proteína.

Epítopo: (también denominado "determinante antigénico"): Los epítopos de células T o partes de las proteínas en el contexto de la presente invención pueden comprender fragmentos con una longitud preferente de aproximadamente 6 a aproximadamente 20 o incluso más aminoácidos, por ejemplo los fragmentos tal como son procesados y presentados por las MHC clase I preferentemente tienen una longitud de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 aminoácidos, por ejemplo 8, 9 o 10 (o incluso 11 o 12 aminoácidos) o los fragmentos tal como son procesados y presentados por las moléculas MHC tipo II preferentemente tienen una longitud de aproximadamente 13 o más aminoácidos, por ejemplo 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o incluso más aminoácidos, pudiendo seleccionarse estos fragmentos de cualquier parte de la secuencia de aminoácidos. Estos fragmentos típicamente son reconocidos por las células T en forma de un complejo consistente en el fragmento peptídico y una molécula MHC, es decir, los fragmentos típicamente no son reconocidos en su forma natural.

Los epítopos de células B típicamente son fragmentos ubicados en la superficie externa de los antígenos proteínicos o peptídicos (naturales) como se definen aquí, preferentemente con una longitud de 5 a 15 aminoácidos, con mayor preferencia de 5 a 12 aminoácidos, incluso con mayor preferencia de 6 a 9 aminoácidos, pudiendo ser reconocidos por los anticuerpos, es decir en su forma natural.

Además, estos epítopos de proteínas o péptidos se pueden seleccionar de cualquiera de las variantes mencionadas aquí de estas proteínas o péptidos. En este contexto, los determinantes antigénicos pueden ser epítopos conformacionales o discontinuos compuestos por segmentos de proteínas o péptidos como se definen aquí que son discontinuos en la secuencia de aminoácidos de las proteínas o péptidos como se definen aquí, aunque se reúnen en una estructura tridimensional o epítopos continuos o lineales compuestos por una única cadena polipeptídica.

Variante: Una variante de una entidad, tal como una variante de una secuencia, por ejemplo de una secuencia de nucleótidos o de aminoácidos, se refiere a una entidad modificada, tal como una secuencia modificada, por ejemplo una secuencia de nucleótidos o aminoácidos modificada. Por ejemplo, una variante de una secuencia puede presentar una o más deleciones, inserciones, adiciones y/o sustituciones de nucleótidos o aminoácidos en comparación con la secuencia de la que se deriva la variante. Preferentemente, una variante de una secuencia en el contexto de la presente invención es al menos un 40%, de preferencia al menos un 50%, con mayor preferencia al menos un 60%, con mayor preferencia al menos un 70%, incluso con mayor preferencia al menos un 80%, incluso con total preferencia al menos un 90%, con la máxima preferencia al menos un 95% idéntica a la secuencia de la variante de que se deriva. Por consiguiente, una variante de un antígeno peptídico o proteínico en el contexto de la presente invención preferentemente es al menos un 40%, de preferencia al menos un 50%, con mayor preferencia al menos un 60%, con mayor preferencia al menos un 70%, incluso con mayor preferencia al menos un 80%, incluso con mayor preferencia al menos un 90%, con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a la secuencia del antígeno proteínico o peptídico del que se deriva la variante. De preferencia, la variante es una variante funcional, es decir que la variante cumple una o más de las funciones de la secuencia de la cual se deriva la variante. Por ejemplo, una variante de un antígeno proteínico peptídico preferentemente exhibe al menos una función antigénica (por ejemplo es capaz de producir una reacción inmunitaria específica frente a al menos un determinante antigénico en el antígeno proteínico o peptídico) del antígeno proteínico o peptídico del cual se deriva la variante.

Las "variantes" de proteínas o péptidos como definen en el contexto de la presente invención se pueden generar

con una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia original en una o más mutaciones, tal como uno o más aminoácidos sustituidos, insertados y/o suprimidos. De preferencia, estos fragmentos y/o variantes tienen la misma función biológica o actividad específica en comparación con la proteína natural de longitud total, por ejemplo su propiedad antigénica específica. Las "variantes" de proteínas o péptidos como se definen en el contexto de la presente invención pueden, por ejemplo, comprender sustituciones conservadoras de aminoácidos en comparación con su secuencia natural, es decir, fisiológica no mutada. Tales secuencias de aminoácidos, así como sus secuencias de nucleótidos codificantes, están particularmente incluidas en el término variantes tal como se define aquí. Las sustituciones en las cuales se intercambian aminoácidos de la misma clase por otros se denominan sustituciones conservadoras. En particular, se trata de aminoácidos con cadenas laterales alifáticas, cadenas laterales cargadas positiva o negativamente, grupos aromáticos en cadenas laterales o aminoácidos cuyas cadenas laterales pueden participar en puentes de hidrógeno, por ejemplo cadenas laterales con una función hidroxilo. Esto significa que, por ejemplo, un aminoácido con una cadena lateral polar se reemplaza por otro aminoácido que tenga igualmente una cadena lateral polar o, por ejemplo, un aminoácido caracterizado por una cadena lateral hidrofóbica se sustituye por otro aminoácido que tenga asimismo una cadena lateral hidrofóbica (por ejemplo, serina (treonina) por treonina (serina) o leucina (isoleucina) por isoleucina (leucina)). Son posibles inserciones y sustituciones, en particular, en aquellas posiciones de secuencia que no provocan una modificación de la estructura tridimensional o que no afectan a la región de unión. Las modificaciones de una estructura tridimensional por inserciones o deleciones se pueden determinar fácilmente utilizando, por ejemplo, espectroscopía CD (espectro de dicroísmo circular) (Urry, 1985, Absorption, Circular Dichroism and ORD of Polypeptides, in: Modern Physical Methods in Biochemistry, Neuberger et al. (ed.), Elsevier, Amsterdam).

Adicionalmente, las variantes de proteínas o péptidos pueden comprender análogos peptídicos, tal como se define aquí. Además, las variantes de proteínas o péptidos como se definen aquí, que pueden ser codificadas por una molécula de ácido nucleico, también pueden comprender aquellas secuencias donde los nucleótidos del ácido nucleico se intercambian de acuerdo con la degeneración del código genético, sin conducir a una alteración de la secuencia respectiva de aminoácidos de la proteína o péptido, es decir la secuencia de aminoácidos o al menos parte de la misma no puede diferir de una secuencia original en una o más mutaciones dentro del significado anterior.

Identidad de secuencia: Para determinar el porcentaje al cual dos secuencias son idénticas, por ejemplo secuencias de ácido nucleico o secuencias de aminoácidos como se definen aquí, tales como las secuencias de aminoácidos codificadas por una secuencia de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico o una secuencia de ácido nucleico o una secuencia de aminoácidos de un antígeno como se define aquí, la secuencia de ácido nucleico de carga o las secuencias de aminoácidos mismas, las secuencias se pueden alinear para su posterior comparación entre sí. Por tanto, por ejemplo, una posición de una primera secuencia se puede comparar con la posición correspondiente de la segunda secuencia. Si una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo componente que en una posición en la segunda secuencia, las dos secuencias son idénticas en esa posición. Si éste no es el caso, las secuencias difieren en tal posición. Si están presentes inserciones en la segunda secuencia en comparación con la primera secuencia, se pueden insertar espacios en la primera secuencia para permitir una alineación adicional. Si están presentan deleciones en la segunda secuencia en comparación con la primera secuencia, se pueden insertar espacios en la segunda secuencia para permitir una alineación adicional. El porcentaje al cual dos secuencias son idénticas es así función del número de posiciones idénticas dividido entre el número total de posiciones, incluyendo aquellas posiciones que están ocupadas únicamente en una secuencia. El porcentaje al cual dos secuencias son idénticas se puede determinar utilizando un algoritmo matemático. Un ejemplo preferido, aunque no limitativo, de algoritmo matemático que se puede utilizar es el algoritmo de Karlin *et al.* (1993), PNAS USA, 90:5873-5877 o Altschul *et al*. (1997), Nucleic Acids Res., 25:3389-3402. Este algoritmo está integrado en el programa BLAST. Las secuencias que son idénticas a las secuencias de la presente invención en un cierto grado se pueden identificar mediante este programa. Una "variante" de una proteína o péptido puede tener, por ejemplo, al menos un 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% de identidad de aminoácidos sobre un tramo de 10, 20, 30, 50, 75 o 100 aminoácidos, preferentemente sobre la secuencia de longitud total, de esta proteína o péptido. Análogamente, una "variante" de una secuencia de ácido nucleico puede tener, por ejemplo, al menos un 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% de identidad de nucleótidos sobre un tramo de 10, 20, 30, 50, 75 o 100 nucleótidos, preferentemente sobre la secuencia de longitud total, de esta secuencia de ácido nucleico.

Derivado de una proteína o péptido: Un derivado de un péptido o proteína típicamente se debe entender como una molécula que se deriva de otra molécula, tal como el péptido o la proteína. Un "derivado" de un péptido o proteína también abarca fusiones que comprenden un péptido o proteína utilizado en la presente invención. Por ejemplo, la fusión comprende una etiqueta, por ejemplo un epítopo, por ejemplo un epítopo FLAG o un epítopo V5 o un epítopo HA. Por ejemplo, el epítopo es un epítopo FLAG. Este marcador es útil para, por ejemplo, purificar la proteína de fusión. El término "derivado" de un péptido o proteína también abarca un

péptido o proteína derivado tal como, por ejemplo, un péptido o proteína modificado para contener una o más porciones químicas distintas a un aminoácido. La porción química puede estar unida covalentemente al péptido o proteína, por ejemplo vía un residuo aminoácido amino-terminal, un residuo aminoácido carboxilo terminal, o un residuo aminoácido interno. Estas modificaciones incluyen la adición de un grupo protector o cap sobre una porción reactiva del péptido o proteína, la adición de una etiqueta detectable y otros cambios que no destruyen adversamente la actividad del compuesto peptídico o proteínico. Por ejemplo, un derivado puede comprender una porción PEG, un radionúclido, látex coloreado, etc. En general, un derivado posee o exhibe una característica mejorada en relación con, por ejemplo, la resistencia mejorada a proteasas y/o una vida media más larga y/o una transportabilidad mejorada entre células o tejidos del cuerpo humano o animal y/o menores efectos adversos y/o una afinidad o inmunogenicidad mejorada. La WO 2010/003193 describe diversas metodologías para proporcionar derivados peptídicos o proteínicos que se pueden emplear por separado o en combinación utilizando procedimientos estándar conocidos el experto medio, incluyendo la derivación de una proteína o un péptido mediante, por ejemplo, PEGilación, HESilación, o glicosilación.

De acuerdo con un primer aspecto, uno o más de los objetos subyacentes a la presente invención se resuelven mediante una composición farmacéutica que incluye:

(A) un complejo de carga portador polimérico, que comprende:
  a) un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, preferentemente formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro; y
  b) al menos de una molécula de ácido nucleico como carga, donde la al menos una molécula de ácido nucleico como carga es ARN,

y

(B) al menos un antígeno proteico o peptídico que se selecciona del grupo consistente en:
  i) un antígeno de un patógeno asociado a una enfermedad infecciosa;
  ii) un antígeno asociado a la alergia o a una enfermedad alérgica;
  iii) un antígeno asociado a una enfermedad autoinmune; y
  iv) un antígeno asociado a un cáncer o enfermedad tumoral,

o un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteico o peptídico,

donde el al menos un antígeno proteico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteico o peptídico no es el péptido SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina,

donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son

péptidos catiónicos seleccionados de péptidos según la subfórmula (Ia)

$$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$$

o péptidos catiónicos de péptidos según la subfórmula (Ib)

$$Cys_1\ \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}\ Cys_2$$

donde, en (Ia) y (Ib)

$l + m + n + o + x$ = 3-100, y

l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;

x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;

Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y

Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o

no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e

y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

El componente (B) no está unido covalentemente, en particular no mediante un enlace disulfuro, al componente (A). Así, el componente (B) no está unido covalentemente, tal como mediante un enlace disulfuro, al portador polimérico y/o a la al menos una molécula de ácido nucleico. El al menos un antígeno no está unido covalentemente al complejo de carga portador polimérico, en particular no al portador polimérico del complejo de carga portador polimérico. Por ejemplo, el al menos un antígeno, tal como un antígeno proteínico o peptídico, no está unido covalentemente al complejo de carga portador polimérico, tal como al portador polimérico, mediante un enlace disulfuro.

La ventaja de que el componente (B), por ejemplo un antígeno proteínico, no esté unido covalentemente al portador polimérico es que la estructura del antígeno, por ejemplo el antígeno proteínico, no se alterará y se conservará su inmunogenicidad. Si el antígeno, por ejemplo el antígeno proteínico, está unido covalentemente al portador polimérico, por ejemplo mediante enlaces disulfuro, la estructura terciaria del antígeno puede cambiar o incluso desnaturalizar, lo cual puede destruir la estructura de los epítopos conformacionales y puede hacer que la proteína sea menos inmunogénica o no inmunogénica. Los epítopos que son reconocidos por el sistema inmunitario pueden ser epítopos lineales consistentes en un tramo continuo de aminoácidos o epítopos conformacionales, con una forma tridimensional específica, consistentes en aminoácidos provenientes de distintas partes de la proteína.

Además, el portador polimérico, en particular los componentes catiónicos del portador polimérico, y la al menos una molécula de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico no están unidos covalentemente, sino que, preferentemente, están asociados por otros enlaces distintos a enlaces covalentes, tales como enlaces iónicos y/o de van der Waals. Así, es preferente que, en el complejo de carga portador polimérico, sólo los componentes catiónicos estén unidos covalentemente entre sí, pero que las moléculas de ácido nucleico estén asociadas de forma no covalente con el portador polimérico.

Además, en una realización preferente, los componentes (A) y (B) no forman una estructura micelar juntos, en particular, el portador polimérico preferentemente no forma una estructura micelar.

En ciertas realizaciones de todos los aspectos de la invención, el complejo de carga portador polimérico es para su uso como un adyuvante. Por ejemplo, se utiliza como un adyuvante y/o tiene propiedades adyuvantes, como puede determinar fácilmente el experto medio utilizando metodologías rutinarias e incluyendo las metodologías aquí descritas.

Como un primer ingrediente, la composición farmacéutica inventiva incluye (por ejemplo como un adyuvante) en al menos un complejo de carga portador polimérico, que comprende:

a) (como portador) un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formado por componentes catiónicos reticulados con disulfuro, tal como se define en las reivindicaciones y
b) (como carga) al menos una molécula de ácido nucleico, que es un ARN.

El complejo de carga portador polimérico comprendido en la composición farmacéutica inventiva permite la provisión de un adyuvante más eficiente y/o más seguro con fines de vacunación. Ventajosamente, el complejo de carga portador polimérico es adecuado para el suministro *in vivo* de ácidos nucleicos, en particular para compactar y estabilizar un ácido nucleico con fines de transfección de ácidos nucleicos, de forma que se reducen los uno o más efectos secundarios negativos de los polímeros de alto peso molecular analizados anteriormente, como una biodegradabilidad deficiente o alta toxicidad, aglomeración, baja actividad de transfección *in vivo*, etc. El complejo de carga portador polimérico también proporciona una transferencia mejorada de ácido nucleico *in vivo*, en particular por la vía intradérmica o intramuscular, incluyendo estabilidad en suero, estabilidad salina, eficacia de absorción, activación reducida complementaria, liberación de ácido nucleico, etc. Este complejo de carga portador polimérico además puede apoyar la inducción y el mantenimiento de una respuesta inmunitaria adaptativa iniciando o reforzando una respuesta inmunitaria innata paralela. Adicionalmente, el complejo de carga portador polimérico puede exhibir una estabilidad mejorada de almacenamiento, en particular durante la liofilización.

El complejo de carga con portador polimérico como se ha definido anteriormente comprende como un componente un portador polimérico formado por componentes catiónicos reticulados con disulfuro tal como se define en las reivindicaciones. El término “componente catiónico” en general se refiere a una molécula cargada positivamente (catión) a un valor pH de aproximadamente 1 a 9, de preferencia a un valor pH de o inferior a 9, de o inferior a 8, de o inferior a 7, con mayor preferencia a valores pH fisiológicos, por ejemplo aproximadamente 7,3 a 7,4. Por consiguiente, un péptido, proteína o polímero “catiónico” de acuerdo con la presente invención está cargado positivamente en condiciones fisiológicas, en particular bajo las condiciones de salinas fisiológica de la célula *in vivo*. La definición “catiónico” también puede hacer referencia a componentes “policatiónicos”.

En este contexto, los componentes catiónicos que forman la base para el portador polimérico del complejo de carga portador polimérico mediante enlaces reticulados disulfuro típicamente se seleccionan de cualquier péptido catiónico o policatiónico capaz de complejar un ácido nucleico como se define en las reivindicaciones, y, por tanto, preferentemente condensar el ácido nucleico. El péptido catiónico o policatiónico preferentemente es una molécula lineal; sin embargo, también se pueden utilizar péptidos catiónicos o policatiónicos ramificados.

Cada péptido catiónico o policatiónico del portador polimérico contiene al menos un residuo cisteína capaz de formar un enlace disulfuro bajo condensación con al menos otro péptido catiónico o policatiónico adicional como componente catiónico del portador polimérico como se menciona aquí.

Cada péptido catiónico o policatiónico del portador polimérico preferentemente está unido a su(s) componente(s) vecino(s) (péptidos catiónicos) vía una reticulación con disulfuro. De preferencia, la reticulación con disulfuro es un enlace disulfuro (reversible) (-S-S-) entre al menos un péptido catiónico o policatiónico y al menos un péptido catiónico o policatiónico adicional del portador polimérico. La reticulación con disulfuro típicamente se forma mediante la condensación de porciones -SH- de los componentes del portador polimérico, en particular de los componentes catiónicos. Esta porción -SH- puede formar parte de la estructura del péptido catiónico o policatiónico o de cualquier componente adicional del portador polimérico antes de la reticulación con disulfuro o se puede añadir antes de la reticulación con disulfuro mediante una modificación, como se define más adelante. En este contexto, los azufres adyacentes a un componente del portador polimérico, necesarios para proporcionar un enlace disulfuro, pueden ser proporcionados por el propio componente, por ejemplo mediante una porción -SH como se define aquí, o se pueden proporcionar modificando el componente adecuadamente para tener una porción -SH. Estas porciones -SH típicamente son proporcionadas por cada uno de los componentes, por ejemplo vía una cisteína o cualquier aminoácido adicional (modificado) o compuesto del componente que porta una porción -SH. En el péptido catiónico del portador polimérico, la porción -SH la proporciona al menos un residuo cisteína. Alternativamente, el componente del portador polimérico se puede modificar adecuadamente parta tener una porción -SH, preferentemente vía una reacción química con un compuesto que porta una porción -SH, de forma que cada uno de los componentes del portador polimérico porta al menos una de tales porciones -SH. Tal compuesto que porta una porción -SH puede ser, por ejemplo, una cisteína (adicional) o cualquier aminoácido (modificado) adicional o compuesto del componente del portador polimérico que porte una porción -SH. Este compuesto también puede ser cualquier compuesto que no sea un compuesto o una parte amino, tal como un compuesto o parte no aminoácido que contenga o permita introducir una porción -SH en el componente como se define aquí. Estos compuestos no amino, por ejemplo compuestos no aminoácidos, pueden estar unidos al componente del portador polimérico de acuerdo con la presente invención vía reacciones químicas o enlace de compuestos, por ejemplo por unión de un ácido 3-tiopropiónico o 2-iminotiolano (reactivo de Traut), por formación de amida (por ejemplo ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, aminas, etc.), por adición de Michael (por ejemplo porciones maleinimida, carbonilos α,β insaturados, etc.), por química clic (por ejemplo azidas o alquinos), por metátesis de alquenos/alquinos (por ejemplo alquenos o alquinos), por formación de iminas o hidrozona (aldehídos o cetonas, hidrazinas, hidroxilaminas, aminas), reacciones de complejación (avidina, biotina, proteína G) o componentes que permitan reacciones de sustitución tipo S_n (por ejemplo haloalcanos, tioles, alcoholes, aminas, hidrazinas, hidrazidas, ésteres sulfónicos, sales de oxifosfonio) u otras porciones químicas que se puedan utilizar en la unión de componentes adicionales. En algunos casos, la porción -SH puede estar enmascarada con grupos protectores durante la unión química al componente. Estos grupos protectores son conocidos en la técnica y se pueden eliminar después del acoplamiento químico. En cada caso, la porción -SH, por ejemplo de una cisteína o de cualquier aminoácido (modificado) o compuestos adicionales, puede estar presente en los extremos terminales o internamente en cualquier posición del componente del portador polimérico. Tal como se define aquí, cada uno de los componentes del portador polimérico, preferentemente cada uno de los componentes catiónicos del portador polimérico, típicamente tiene al menos una porción -SH-, aunque también puede tener dos, tres, cuatro, cinco o incluso más porciones -SH-.

En una realización preferente, el portador polimérico, la molécula de ácido nucleico (ARN) de carga y/o el antígeno proteínico o peptídico no están modificados por introducción de nuevos sitios de acoplamiento para formar enlaces disulfuro, por ejemplo introduciendo nuevas porciones -SH; en particular el portador polimérico, la molécula de ácido nucleico de carga y/o el antígeno proteínico o peptídico preferentemente no están

modificados con ditiopiridina. Así, en una realización preferida particular, el portador polimérico, la molécula de ácido nucleico de carga y/o el antígeno no comprenden ditiopiridina.

En otra realización preferente, el portador polimérico no comprende una porción polietilenglicol (PEG), en particular preferentemente los componentes catiónicos del portador polimérico preferentemente no comprenden una porción PEG. Sin embargo, si el portador polimérico comprende una porción PEG, el componente catiónico preferentemente no es poli-L-lisina.

Adicionalmente a la unión de los componentes catiónicos, se puede utilizar una porción -SH para unir otros componentes adicionales al portador polimérico como se define aquí, en particular un componente aminoácido, por ejemplo epítopos antigénicos, antígenos, anticuerpos, péptidos de penetración celular (por ejemplo TAT), ligandos, etc. Si el portador polimérico comprende componentes adicionales además de los componentes catiónicos, se prefiere que el componente adicional no sea ovoalbúmina o un fragmento de ovoalbúmina, particularmente, si el componente adicional es un componente aminoácido.

Tal como se definió anteriormente, el portador polimérico del complejo de carga portador polimérico está formado por componentes catiónicos (o policatiónicos) reculados con disulfuro como se define en las reivindicaciones.

El al menos un componente catiónico (o policatiónico) del portador polimérico se selecciona de péptidos catiónicos como se define en la reivindicación 1. Estos péptidos catiónicos o policatiónicos preferentemente tienen una longitud de aproximadamente 3 a 100 aminoácidos, de preferencia una longitud de aproximadamente 3 a 50 aminoácidos, con mayor preferencia una longitud de aproximadamente 3 a 25 aminoácidos, por ejemplo una longitud de aproximadamente 3 a 10; 5 a 20; 5 a 15; 8 a 15, 16 o 17; 10 a 15, 16, 17, 18, 19 o 20; o 15 a 25 aminoácidos. Alternativa o adicionalmente, estos péptidos catiónicos o policatiónicos pueden tener un peso molecular entre aproximadamente 0,01 kDa y aproximadamente 100 kDa, incluyendo un peso molecular entre aproximadamente 0,5 kDa y aproximadamente 100 kDa, de preferencia entre aproximadamente 10 kDa y aproximadamente 50 kDa, incluso con mayor preferencia entre aproximadamente 10 kDa y aproximadamente 30 kDa.

Las propiedades catiónicas del péptido catiónico o policatiónico o del portador polimérico total, si el portador polimérico está compuesto de péptidos catiónicos o policatiónicos, se pueden determinar con base en su contenido de aminoácidos catiónicos, en particular con base en su contenido de aminoácidos catiónicos en exceso con respecto a los aminoácidos aniónicos o neutros, y así, con base en su carga positiva neta. Preferentemente, el contenido de aminoácidos catiónicos en el péptido catiónico o policatiónico y/o el portador polimérico es al menos el 10%, 20% o 30%, de preferencia al menos el 40%, con mayor preferencia al menos el 50%, 60% o 70%, aunque también preferentemente al menos el 80%, 90%, incluso con preferencia al menos el 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%, con total preferencia al menos el 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%, o puede estar en el rango de aproximadamente 10% al 90%, con mayor preferencia de aproximadamente 15% al 75%, incluso con mayor preferencia de aproximadamente 20% al 50%, por ejemplo 20%, 30%, 40% o 50%, o en un rango formado por cualquiera de dos de los valores mencionados anteriormente, con la condición de que el contenido de todos los aminoácidos, por ejemplo catiónicos, lipofílicos, hidrofílicos, aromáticos y aminoácidos adicionales, en el péptido catiónico o policatiónico o en el portador polimérico total, si el portador polimérico está completamente compuesto de péptidos catiónicos o policatiónicos, sea del 100%.

De acuerdo con una realización no reivindicada, los péptidos catiónicos o policatiónicos del portador polimérico que comprenden o están adicionalmente modificados para comprender al menos una porción -SH se seleccionan de, sin estar restringidos a, péptidos o proteínas catiónicos tales como protamina, nucleolina, espermina o espermidina, oligo- o poli-L-lisina (PLL), polipéptidos básicos, oligo o poli-arginina, péptidos de penetración celular (CPP), CPP quiméricos, como Transportano, o péptidos MPG, péptidos de unión a VIH, Tat, VIH-1 Tat (VIH), péptidos derivados de Tat, miembros de la familia de la penetratina, por ejemplo penetratina, péptidos derivados de Antennapedia (en particular de *Drosophila antennapedia*), pAntp, pIsl, etc., derivados CPP antimicrobianos, por ejemplo Buforina-2, Bac715-24, SynB, SynB(1), pVEC, péptidos derivados de hCT, SAP, MAP, KALA, PpTG20, Loligomera, FGF, lactoferrina, histonas, péptidos derivados o análogos de VP22, HSV, VP22 (Herpes simplex), MAP, KALA o dominios de transducción proteínica (PTD), PpT620, péptidos ricos en prolina, péptidos ricos en arginina, péptidos ricos en lisina, Pep-1, L-oligómeros, péptidos de calcitonina, etc.

De acuerdo con una realización no reivindicada, los péptidos o proteínas catiónicos o policatiónicos del portador polimérico que comprenden o están modificados adicionalmente para comprender al menos una porción-SH se seleccionan de péptidos catiónicos con la siguiente fórmula suma (I):

$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$;

donde l + m + n + o + x = 3-100, y l, m, n, u o, independientemente entre sí, son cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido; y Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto Arg, Lys, His u Orn; y x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa no exceda el 90% de todos los aminoácidos del oligopéptido. Cualquiera de los aminoácidos Arg, Lys, His, Orn y Xaa se puede colocar en cualquier lugar del péptido. En este contexto, los péptidos o proteínas catiónicos en el rango de 7-30 aminoácidos son mente preferente. Péptidos incluso más preferentes de esta fórmula son oligoargininas, por ejemplo, Arg_7, Arg_8, Arg_9, $Arg_{12,}$ His_3Arg_9, Arg_9His_3, $His_3Arg_9His_3$, $His_6Arg_9His_{6,}$ $His_3Arg_4His_3$, $His_6Arg_4His_6$, $TyrSer_2Arg_9Ser_2Tyr$, $(ArgLysHis)_4$, $Tyr(ArgLysHis)_2Arg$, etc.

De acuerdo con una realización no reivindicada, los péptidos catiónicos o policatiónicos del portador polimérico con la fórmula empírica suma (I) mostrada anteriormente, pueden comprender, sin estar restringidos a, al menos uno del siguiente subgrupo de fórmulas:

Arg_7, Arg_8, Arg_9, Arg_{10}, Arg_{11}, Arg_{12}, Arg_{13}, Arg_{14}, Arg_{15-30};
Lys_7, Lys_8, Lys_9, Lys_{10}, Lys_{11}, Lys_{12}, Lys_{13}, Lys_{14}, Lys_{15-30};
His_7, His_8, His_9, His_{10}, His_{11}, His_{12}, His_{13}, His_{14}, His_{15-30};
Orn_7, Orn_8, Orn_9, Orn_{10}, Orn_{11}, Orn_{12}, Orn_{13}, Orn_{14}, Orn_{15-30}.

De acuerdo con otra realización no reivindicada, los péptidos catiónicos o policatiónicos del portador polimérico con la fórmula empírica suma (I) mostrada anteriormente y que comprenden o están modificados adicionalmente para comprender al menos una porción -SH preferentemente se pueden seleccionar, sin estar restringidos a, de al menos uno del siguiente subgrupo de fórmulas. Las siguientes fórmulas (al igual que la fórmula empírica (I)) no especifican ningún orden de aminoácidos, pretendiéndose que reflejen fórmulas empíricas especificando exclusivamente el (número de) aminoácidos como componentes del péptido respectivo. Por consiguiente, como ejemplo, la fórmula empírica $Arg_{(7-29)}Lys_1$ pretende dar a entender que los péptidos que entran bajo esta fórmula contienen 7 a 19 residuos Arg y 1 residuo Lys en cualquier orden. Si los péptidos contienen 7 residuos Arg y 1 residuo Lys, se abarcan todas las variantes con 7 residuos Arg y 1 residuo Lys. Así, el residuo Lys puede estar en cualquier lugar en la secuencia larga de, por ejemplo, 8 aminoácidos compuesta de 7 residuos Arg y 1 residuo Lys. Preferentemente el subgrupo comprende:

$Arg_{(4-29)}Lys_1$, $Arg_{(4-29)}His_1$, $Arg_{(4-29}Orn_1$, $Lys_{(4-29)}His_1$, $Lys_{(4-29)}Orn_1$, $His_{(4-29)}Orn_1$,
$Arg_{(3-28)}Lys_2$, $Arg_{(3-28)}His_2$, $Arg_{(3-28)}Orn_2$, $Lys_{(3-28)}His_2$, $Lys_{(3-28)}Orn_2$, $His_{(3-28)}Orn_2$,
$Arg_{(2-27)}Lys_3$, $Arg_{(2-27)}His_3$, $Arg_{(2-27)}Orn_3$, $Lys_{(2-27)}His_3$, $Lys_{(2-27)}Orn_3$, $His_{(2-27)}Orn_3$,
$Arg_{(1-26)}Lys_4$, $Arg_{(1-26)}His_4$, $Arg_{(1-26)}Orn_4$, $Lys_{(1-26)}His_4$, $Lys_{(1-26)}Orn_4$, $His_{(1-26)}Orn_4$,

$Arg_{(3-28)}Lys_1His_1$, $Arg_{(3-28)}Lys_1Orn_1$, $Arg_{(3-28)}His_1Orn_1$, $Arg_1Lys_{(3-28)}His_1$, $Arg_{(3-28)}Lys_1His_1$, $Arg_{(3-28)}Lys_1Orn_1$, $Arg_{(3-28)}His_1Orn_1$, $Arg_1Lys_{(3-28)}His_1$, $Arg_1Lys_{(3-28)}Orn_1$, $Lys_{(3-28)}His_1Orn_1$, $Arg_1Lys_1His_{(3-28)}$, $Arg_1His_{(3-28)}Orn_1$, $Lys_1His_{(3-28)}Orn_1$;

$Arg_{(2-27)}Lys_2His_1$, $Arg(_{2-27)}Lys_1His_2$, $Arg_{(2-27)}Lys_2Orn_1$, $Arg_{(2-27)}Lys_1Orn_2$, $Arg_{(2-27)}His_2Orn_1$, $Arg_{(2-27)}His_1Orn_2$, $Arg_2Lys_{(2-27)}His_1$, $Arg_1Lys_{(2-27)}His_2$, $Arg_2Lys_{(2-27)}Orn_1$, $Arg_1Lys_{(2-27)}Orn_2$, $Lys_{(2-27)}His_2Orn_1$, $Lys_{(2-27)}His_1Orn_2$, $Arg_2Lys_1His_{(2-27)}$, $Arg_1Lys_2His_{(2-27)}$, $Arg_2His_{(2-27)}Orn_1$, $Arg_1His_{(2-27)}Orn_2$, $Lys_2His_{(2-27)}Orn_1$, $Lys_1His_{(2-27)}Orn_2$;

$Arg_{(1-26)}Lys_3His_1$, $Arg_{(1-26)}Lys_2His_2$, $Arg_{(1-26)}Lys_1His_3$, $Arg_{(1-26)}Lys_3Orn_1$, $Arg_{(1-26)}Lys_2Orn_2$, $Arg_{(1-26)}Lys_1Orn_3$, $Arg_{(1-26)}His_3Orn_1$, $Arg_{(1-26)}His_2Orn_2$, $Arg_{(1-26)}His_1Orn_3$, $Arg_3Lys_{(1-26)}His_1$, $Arg_2Lys_{(1-26)}His_2$, $Arg_1Lys_{(1-26)}His_3$, $Arg_3Lys_{(1-26)}Orn_1$, $Arg_2Lys_{(1-26)}Orn_2$, $Arg_1Lys_{(1-26)}Orn_3$, $Lys_{(1-26)}His_3Orn_1$, $Lys_{(1-26)}His_2Orn_2$, $Lys_{(1-26)}His_1Orn_3$, $Arg_3Lys_1His_{(1-26)}$, $Arg_2Lys_2His_{(1-26)}$, $Arg_1Lys_3His_{(1-26)}$, $Arg_3His_{(1-26)}Orn_1$, $Arg_2His_{(1-26)}Orn_2$, $Arg_1His_{(1-26)}Orn_3$, $Lys_3His_{(1-26)}Orn_1$, $Lys_2His_{(1-26)}Orn_2$, $Lys_1His_{(1-26)}Orn_3$;

$Arg_{(2-27)}Lys_1His_1Orn_1$, $Arg_1Lys_{(2-27)}His_1Orn_1$, $Arg_1Lys_1His_{(2-27)}Orn_1$, $Arg_1Lys_1His_1Orn_{(2-27)}$;

$Arg_{(1-26)}Lys_2His_1Orn_1$, $Arg_{(1-26)}Lys_1His_2Orn_1$, $Arg_{(1-26)}Lys_1His_1Orn_2$, $Arg_2Lys_{(1-26)}His_1Orn_1$, $Arg_1Lys_{(1-26)}His_2Orn_1$, $Arg_1Lys_{(1-26)}His_1Orn_2$, $Arg_2Lys_1His_{(1-26)}Orn_1$, $Arg_1Lys_2His_{(1-26)}Orn_1$, $Arg_1Lys_1His_{(1-26)}Orn_2$, $Arg_2Lys_1His_1Orn_{(1-26)}$, $Arg_1Lys_2His_1Orn_{(1-26)}$, $Arg_1Lys_1His_2Orn_{(1-26)}$;

De acuerdo con una realización no reivindicada, los péptidos catiónicos o policatiónicos del portador polimérico que tienen la fórmula empírica suma (I) mostrada anteriormente y que comprenden o están modificados

adicionalmente para comprender al menos una porción -SH se pueden seleccionar, sin estar restringidos a, del subgrupo consistente en las fórmulas genéricas Arg_7 (también denominado R_7), Arg_9 (también denominado R_9), Arg_{12} (también denominado R_{12}).

De acuerdo con la invención, el péptido catiónico o policatiónico del portador polimérico se define de acuerdo con la fórmula $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$ (fórmula (I)) mostrada anteriormente y que comprende o está modificados adicionalmente para comprender al menos una porción -SH se selecciona de la subfórmula (Ia):

$$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x\,(Cys)_y\} \qquad \text{fórmula (Ia)}$$

donde $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o$; y x son como se definen aquí, Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido.

La fórmula (Ia) se puede aplicar a situaciones en las que el péptido catiónico o policatiónico del portador polimérico, por ejemplo cuando se define de acuerdo con la fórmula empírica $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$ (fórmula (I)) mostrada anteriormente comprende o se ha modificado con al menos una cisteína como porción -SH en el significado anterior, de forma que el péptido catiónico o policatiónico como componente catiónico porta al menos una cisteína capaz de formar un enlace disulfuro con otros componentes del portador polimérico.

Alternativamente, el péptido catiónico o policatiónico del portador polimérico según la invención, cuando se define de acuerdo con la fórmula $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$ (fórmula (I)) mostrada anteriormente, se selecciona de la subfórmula (Ib):

$$Cys_1\ \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}\ Cys_2 \qquad \text{(fórmula (Ib))}$$

donde la fórmula empírica $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$ (fórmula (I)) es como se define aquí y forma un núcleo de una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la fórmula (I) (semiempírica) y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas próximas o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$. Ejemplos ilustrativos pueden comprender cualquiera de las secuencias anteriores flanqueadas por dos Cys y las siguientes secuencias: $Cys(Arg_7)Cys$, $Cys(Arg_8)Cys$, $Cys(Arg_9)Cys$, $Cys(Arg_{10})Cys$, $Cys(Arg_{11})Cys$, $Cys(Arg_{12})Cys$, $Cys(Arg_{13})Cys$, $Cys(Arg_{14})Cys$, $Cys(Arg_{15})Cys$, $Cys(Arg_{16})Cys$, $Cys(Arg_{17})Cys$, $Cys(Arg_{18})Cys$, $Cys(Arg_{19})Cys$, $Cys(Arg_{20})Cys$ (SEC ID NOs:1-14):

$CysArg_7Cys$ Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (SEC ID NO: 1)
$CysArg_8Cys$ Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (SEC ID NO: 2)
$CysArg_9Cys$: Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (SEC ID NO: 3)
$CysArg_{10}Cys$ Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (SEC ID NO: 4)
$CysArg_{11}Cys$ Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (SEC ID NO: 5)
$CysArg_{12}Cys$: Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (SEC ID NO: 6)
$CysArg_{13}Cys$: Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (SEC ID NO: 7)
$CysArg_{14}Cys$: Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (SEC ID NO: 8)
$CysArg_{15}Cys$: Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (SEC ID NO: 9)
$CysArg_{16}Cys$: Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (SEC ID NO: 10)
$CysArg_{17}Cys$: Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (SEC ID NO: 11)
$CysArg_{18}Cys$: Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (SEC ID NO: 12)
$CysArg_{19}Cys$: Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (SEC ID NO: 13)
$CysArg_{20}Cys$: Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg Cys (SEC ID NO: 14)

La fórmula (Ib) se puede aplicar a situaciones en las que el péptido catiónico o policatiónico del portador polimérico, por ejemplo cuando se define de acuerdo con la fórmula empírica $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$ (fórmula (I)) mostrada anteriormente, se ha modificado con al menos dos cisteínas como porciones -SH en el significado anterior, de forma que el péptido catiónico o policatiónico del complejo de carga portador polimérico como componente catiónico porta al menos dos cisteínas (terminales) capaces de formar un enlace disulfuro con otros componentes del portador polimérico.

De acuerdo con una alternativa no reivindicada, al menos un componente catiónico (o policatiónico) del portador

polimérico se puede seleccionar de, por ejemplo, cualquier polímero catiónico o policatiónico (no peptídico) adecuado en este contexto, con la condición de que este polímero catiónico o policatiónico (no peptídico) tenga o se modifique para tener al menos una porción -SH- que proporcione un enlace disulfuro de unión del polímero catiónico o policatiónico con otro componente del portador polimérico como se define aquí. De esta forma, también como se define aquí, el portador polimérico puede comprender los mismos o diferentes polímeros catiónicos o policatiónicos.

En el caso específico de que el componente catiónico del portador polimérico comprenda un polímero catiónico o policatiónico (no peptídico), las propiedades catiónicas del polímero catiónico o policatiónico (no peptídico) se pueden determinar según su contenido de cargas catiónicas en comparación con las cargas totales de los componentes del polímero catiónico. Preferentemente, el contenido de cargas catiónicas, de preferencia las cargas catiónicas netas (es decir la resta de las cargas aniónicas y neutras) del polímero catiónico a pH (fisiológico) como se define aquí es al menos 10%, 20%, o 30%, de preferencia al menos 40%, con mayor preferencia al menos 50%, 60% o 70%, aunque también preferentemente al menos 80%, 90%, o incluso 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%, con mayor preferencia al menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%, o puede estar en el rango de aproximadamente 10% a 90%, con mayor preferencia en el rango de aproximadamente 30% a 100%, incluso preferentemente en el rango de aproximadamente 50% a 100%, por ejemplo 50, 60, 70, 80%, 90% o 100%, o en un rango formado por cualesquiera dos de los valores mencionados anteriormente, con la condición de que el contenido de todas las cargas, por ejemplo cargas positivas y negativas a pH (fisiológico) como se define aquí, del polímero catiónico sea del 100%.

Preferentemente, el componente de catiónico (no peptídico) del portador polimérico representa un polímero catiónico o policatiónico que típicamente tiene un peso molecular de aproximadamente 0,1 o 0,5 kDa a aproximadamente 100 kDa, de preferencia entre aproximadamente 1 kDa y aproximadamente 75 kDa, con mayor preferencia entre aproximadamente 5 kDa y aproximadamente 50 kDa, incluso con mayor preferencia entre aproximadamente 5 kDa y aproximadamente 30 kDa, o un peso molecular entre aproximadamente 10 kDa y aproximadamente 50 kDa, incluso con la máxima preferencia entre aproximadamente 10 kDa y aproximadamente 30 kDa. Adicionalmente, el polímero catiónico o policatiónico (no peptídico) típicamente tiene al menos una porción -SH- capaz de formar una unión disulfuro con la condensación con cualesquiera otros componentes catiónicos u otros componentes del portador polimérico como se definen aquí.

Dichos péptidos o proteínas catiónicos o policatiónicos se pueden preparar por todos los métodos conocidos por el experto o por producción recombinante de péptidos o proteínas o mediante síntesis peptídica como se describe aquí.

En el contexto anterior, el componente catiónico (no peptídico) del portador polimérico se puede seleccionar de acrilatos, acrilatos modificados, tales como pDMAEMA (poli(dimetilaminoetilmetilacrilato)), quitosano, aziridinas o 2-etil-2-oxazolina (que forman oligoetilenimina u oligoetileniminas modificadas), polímeros obtenidos por reacción de bisacrilatos con aminas formando oligo-beta-amino ésteres o poliamidoaminas u otros poliésteres tipo poliésteres, policarbonatos, etc. Cada molécula de estos polímeros catiónicos o policatiónicos (no peptídicos) típicamente tiene al menos una porción -SH-, donde ésta al menos una porción -SH- se puede introducir en el polímero catiónico o policatiónico (no peptídico) por modificaciones químicas, por ejemplo utilizando imonotiolano, ácido 3-tiopropiónico o introduciendo porciones -SH- contenidas en aminoácidos, tales como cisteína o cualquier aminoácido (modificado) adicional. Estas porciones -SH- preferentemente son como se definió anteriormente.

En el contexto del portador polimérico, los componentes catiónicos que forman la base para el portador polimérico mediante una reticulación con disulfuro pueden ser iguales o diferentes entre sí. También es particularmente preferente que el portador polimérico de la presente invención comprenda mezclas de péptidos, proteínas o polímeros catiónicos y opcionalmente componentes adicionales como se definen aquí que están reticulados mediante enlaces disulfuro como se describe aquí. Componentes catiónicos particularmente preferentes del portador polimérico en el contexto de la presente invención son péptidos o proteínas catiónicos.

En este contexto, el complejo de carga portador polimérico, debido a su portador polimérico variable, ventajosamente permite combinar las propiedades deseadas de diferente péptidos, proteínas o polímeros catiónicos o policatiónicos (cortos) u otros componentes. Por ejemplo, el portador polimérico permite compactar eficientemente los ácidos nucleicos con el fin de una transfección eficiente de ácidos nucleicos, para la terapia adyuvante, con fines de terapia génica, para el knock-down de genes u otras estrategias sin pérdida de actividad, en particular permitiendo una transfección eficiente de un ácido nucleico en diferentes líneas celulares *in vitro,* en particular una transfección *in vivo*. El portador polimérico y por ello el complejo de carga portador polimérico además no es tóxico para las células, proporciona una liberación eficiente de su carga de ácido nucleico, es estable durante la liofilización y se puede aplicar como agente inmunoestimulante o

adyuvante. Preferentemente, el complejo del polímero portador de carga puede inducir la citoquina IFN-alfa anti-viral.

En particular, el portador polimérico formado por componentes catiónicos unidos con disulfuro permite variar considerablemente su contenido peptídico o polimérico y, con ello, modular sus propiedades biofísicas/bioquímicas, en particular las propiedades catiónicas del portador polimérico, de forma muy fácil y rápida, por ejemplo incorporando como componentes catiónicos los mismos o diferentes péptidos o polímeros catiónicos y opcionalmente añadiendo otros componentes al portador polimérico. Incluso aunque consiste en unidades monoméricas muy pequeñas no tóxicas, el portador polimérico forma una secuencia de unión catiónica larga que proporciona una fuerte condensación de la carga de ácido nucleico y estabilidad al complejo. Bajo las condiciones reductoras del citosol (por ejemplo GSH citosólico), el complejo se degrada rápidamente en sus componentes (catiónicos), que se degradan adicionalmente (por ejemplo, oligopéptidos). Esto refuerza la liberación de la carga de ácido nucleico en el citosol. Debido a la degradación en pequeños oligopéptidos o polímeros en el citosol, no se observa toxicidad, como la conocida para los oligopéptidos o polímeros de alto molecular, por ejemplo de poliarginina de alto peso molecular.

Por consiguiente, el portador polimérico del complejo de carga portador polimérico puede comprender diferentes péptidos, proteínas o polímeros catiónicos o policatiónicos (cortos) seleccionados de los péptidos, proteínas o polímeros (no peptídicos) catiónicos o policatiónicos definidos anteriormente, opcionalmente junto con otros componentes adicionales como se definen aquí.

Además, el portador polimérico del complejo de carga portador polimérico como se ha definido anteriormente, en especial al menos uno de los diferentes péptidos o polímeros (no peptídicos) catiónicos o policatiónicos (cortos) que forman la base para el portador polimérico vía la reticulación con disulfuro, preferentemente puede modificarse, antes de la reticulación con disulfuro, con al menos un componente adicional. Alternativamente, el portador polimérico como tal se puede modificar con al menos un componente adicional. También puede comprender opcionalmente al menos un componente adicional, que típicamente forma el disulfuro del portador polimérico junto con los otros péptidos catiónicos o policatiónicos (cortos) como se definió anteriormente vía una reticulación con disulfuro.

Para permitir la modificación de un péptido o polímero catiónico o policatiónico (no peptídico) como se definen anteriormente, cada uno de los componentes del portador polimérico pueden también contener (de preferencia antes incluso de la reticulación con disulfuro) al menos una porción funcional adicional que permite la unión de estos componentes adicionales como se definen aquí. Estas porciones funcionales pueden seleccionarse de funcionalidades que permitan la unión de componentes adicionales, por ejemplo las funcionalidades como se definen aquí, por ejemplo por formación de amidas (por ejemplo ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, aminas, etc.), por adición de Michael (por ejemplo porciones maleinimida, carbonilos α,β insaturados, etc.), por química clic (por ejemplo azidas o alquinos), por metátesis de alquenos/alquinos (por ejemplo alquenos o alquinos), por formación de iminas o hidrozona (aldehídos o cetonas, hidrazinas, hidroxilaminas, aminas), reacciones de complejación (avidina, biotina, proteína G), o componentes que permitan reacciones de sustitución tipo S_n (por ejemplo haloalcanos, tioles, alcoholes, aminas, hidrazinas, hidrazidas, ésteres sulfónicos, sales de oxifosfonio) u otras porciones químicas que se puedan utilizar en la unión de componentes adicionales.

De acuerdo con una realización particularmente preferente, el componente adicional que puede estar contenido en el portador polimérico o que se puede utilizar para modificar los diferentes péptidos o polímeros (no peptídicos) catiónicos o policatiónicos (cortos) que forman la base para el portador polimérico del complejo de carga portador polimérico es un componente aminoácido (AA) que, por ejemplo, puede modificar las propiedades biofísicas/bioquímicas del portador polimérico como se define aquí. De acuerdo con la presente invención, el componente aminoácido (AA) comprende una serie de aminoácidos, preferentemente en un rango de aproximadamente 1 a 100, de preferencia en un rango de aproximadamente 1 a 50, con mayor preferencia seleccionado de una serie que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15-20, o se puede seleccionar de un rango formado por cualesquiera dos de los valores mencionados anteriormente. En este contexto, los aminoácidos del componente aminoácido (AA) se pueden seleccionar independientemente entre sí. Por ejemplo, si en el portador polimérico están presentes dos o más componentes (AA), éstos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El componente de aminoácido (AA) puede contener o puede estar flanqueado (por ejemplo terminalmente) por una porción que contenga -SH, la cual permite introducir este componente (AA) vía un enlace disulfuro en el portador polimérico como se define aquí. En el caso específico de que la porción que contiene -SH represente una cisteína, el componente aminoácido (AA) también se puede leer como -Cys-(AA)-Cys-, donde Cys representa cisteína y proporciona la porción -SH- necesaria para un enlace disulfuro. La porción que contiene -SH también se puede introducir en el componente aminoácido (AA) utilizando cualquiera de las modificaciones

o reacciones indicadas anteriormente para el componente catiónico o cualquiera de sus componentes.

Además, el componente aminoácido (AA) se puede proporcionar con dos porciones -SH- (o incluso más), por ejemplo en la forma representada por la fórmula HS-(AA)-SH, para permitir la unión a dos funcionalidades vía enlaces disulfuro, por ejemplo si el componente aminoácido (AA) se utiliza como enlazador entre dos componentes adicionales (por ejemplo como enlazador entre dos polímeros catiónicos). En este caso, preferentemente una porción -SH se protege en un primer paso utilizando un grupo protector como es conocido en la técnica, conduciendo a un componente aminoácido (AA) de fórmula HS-(AA)-S-grupo protector. Luego, el componente aminoácido (AA) puede unirse a un componente adicional del portador polimérico para formar un primer enlace disulfuro vía la porción -SH no protegida. La porción -SH- protegida luego típicamente se desprotege y se une a una porción -SH- libre adicional de un componente adicional del portador polimérico para formar un segundo enlace disulfuro.

Alternativamente, el componente aminoácido (AA) se puede proporcionar con otras funcionalidades como ya se ha descrito anteriormente para los otros componentes del portador polimérico, lo cual permite la unión del componente aminoácido (AA) a cualquiera de los componentes del portador polimérico.

En realizaciones donde el componente aminoácido (AA) está unido vía enlaces disulfuro al portador polimérico, se prefiere que la unión con disulfuro no se realice vía un reticulante, tal como un reticulante 3,6-dioxa-1,8-octanditiol (DODT).

Así, el componente aminoácido (AA) se puede unir a componentes adicionales del portador polimérico con o sin utilizar un enlace disulfuro. La unión sin enlace disulfuro se puede llevar a cabo mediante cualquiera de las reacciones descritas anteriormente, preferentemente uniendo el componente aminoácido (AA) al otro componente del portador polimérico utilizando química de amidas como se define aquí. Si se desea o es necesario, el otro terminal del componente aminoácido (AA), por ejemplo el terminal N- o C, se puede utilizar para acoplar otro componente, por ejemplo un ligando L. Para ello, el otro terminal del componente aminoácido (AA) preferentemente comprende o está modificado para comprender una funcionalidad adicional, por ejemplo una especie alquino (véase anteriormente), el cual se puede utilizar para añadir el otro componente vía, por ejemplo, química clic. Si el ligando está unido vía un enlace de ácido lábil, el enlace preferentemente se escinde por fermentación en el endosoma y el portador polimérico presenta un componente aminoácido (AA) en su superficie.

El componente aminoácido (AA) puede estar presente como un componente adicional del portador polimérico como se definió anteriormente, por ejemplo como un enlazador entre los componentes catiónicos, por ejemplo como un enlazador entre un péptido catiónico y un péptido catiónico adicional, como un enlazador entre un polímero catiónico y un polímero catiónico adicional, como un enlazador entre un péptido catiónico y un polímero catiónico, todos preferentemente como se definen aquí, o como un componente adicional del portador polimérico, por ejemplo uniendo el componente aminoácido (AA) al portador polimérico o a un componente del mismo, por ejemplo vía cadenas laterales, porciones -SH o vía porciones adicionales como se define aquí, donde preferentemente el componente aminoácido (AA) está modificado correspondientemente.

De acuerdo con una alternativa adicional y particularmente preferente, el componente aminoácido (AA) se puede utilizar para modificar el portador polimérico, en particular el contenido de componentes catiónicos del portador polimérico como se ha definido anteriormente.

En este contexto, es preferente que el contenido en componentes catiónicos del portador polimérico sea al menos del 10%, 20%, o 30%, de preferencia al menos el 40%, con mayor preferencia al menos el 50%, 60% o 70%, aunque también preferentemente al menos el 80%, 90%, o incluso el 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%, con máxima preferencia al menos el 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%, o puede estar en el rango de aproximadamente 30% a 100%, con mayor preferencia en el rango de aproximadamente 50% a 100%, incluso preferentemente en el rango de aproximadamente 70% a 100%, por ejemplo 70, 80, 90 o 100%, o en un rango formado por cualesquiera dos de los valores mencionados, con la condición de que el contenido de todos los componentes del portador polimérico sea del 100%.

En el contexto de la presente invención, el componente aminoácido (AA) se puede seleccionar de las siguientes alternativas.

De acuerdo con una primera alternativa, el componente aminoácido (AA) puede ser un componente aminoácido (AA) aromático. La incorporación de aminoácidos o secuencias aromáticos como componente aminoácido (AA) aromático en el portador polimérico de la presente invención permite una unión diferente (segunda) del portador polimérico al ácido nucleico, debido a las interacciones de los aminoácidos aromáticos con las bases de la

carga de ácido nucleico, en contraste con la unión del mismo mediante secuencias catiónicas cargadas de la molécula del portador polimérico al esqueleto fosfato. Esta interacción puede estar presente, por ejemplo, mediante intercalaciones o mediante una unión del surco menor o mayor. Este tipo de interacción no es propensa a la descompactación por los compañeros de complejación aniónica (por ejemplo heparina, ácidos hialurónicos) que se encuentran principalmente en la matriz extracelular *in vivo* y también son menos susceptibles a los efectos salinos.

Para este fin, los aminoácidos del componente aminoácido (AA) aromático se pueden seleccionar de los mismos o diferentes aminoácidos aromáticos, por ejemplo seleccionados de Trp, Tyr o Phe.

Adicionalmente, el componente aminoácido (AA) aromático puede contener o puede estar flanqueado por una porción que contenga -SH, lo que permite introducir este componente vía un enlace disulfuro como parte adicional del portador polimérico definido anteriormente, por ejemplo como un enlazador. Esta porción que contiene -SH puede ser cualquier porción como se define aquí adecuada para acoplar un componente como se define aquí a un componente adicional como se define aquí. Como ejemplo, esta porción que contiene -SH puede ser una cisteína.

Adicionalmente, el componente aminoácido (AA) aromático puede contener o representar al menos una prolina, que puede servir como ruptura de estructuras de secuencias más largas de Trp, Tyr y Phe en el componente aminoácido (AA) aromático, preferentemente dos, tres o más prolinas.

De acuerdo con una segunda alternativa, el componente aminoácido (AA) puede ser un componente aminoácido (AA) hidrofílico (y preferentemente no cargado polar). La incorporación de aminoácidos o secuencias hidrofílicas (y preferentemente no cargadas polares) como componente aminoácido (AA) hidrofílico (y preferentemente no cargado polar) en el portador polimérico de la presente invención permite una unión más flexible a la carga de ácido nucleico. Esto conduce a una compactación más efectiva de la carga de ácido nucleico y, por tanto, a una mejor protección frente a nucleasas y a una descompactación no deseada. También permite la provisión de un portador polimérico (largo) con una carga catiónica reducida sobre el portador total y, en este contexto, a mejores propiedades de ajuste de unión, si se desea o es necesario.

Para este fin, los aminoácidos del componente aminoácido (AA) hidrofílico (y de preferencia no cargado polar) se pueden seleccionar de cualquiera o diferentes aminoácidos hidrofílicos (y de preferencia no cargados polar), por ejemplo seleccionado de Thr, Ser, Asn o Gln.

Adicionalmente, el componente aminoácido (AA) hidrofílico (y de preferencia no cargado polar) puede contener o puede estar flanqueado por una porción que contenga -SH, lo que permite introducir este componente vía un enlace disulfuro como parte adicional de la fórmula (I) genérica anterior, por ejemplo como un enlazador. Esta porción que contiene -SH puede ser cualquier porción como se describe aquí adecuada para acoplar un componente como se define aquí a un componente adicional como se define aquí. Como ejemplo, esta porción que contiene -SH puede ser una cisteína.

Adicionalmente, el componente aminoácido (AA) hidrofílico (y de preferencia no cargado polar) puede contener al menos una prolina, que puede servir como ruptura de estructuras de secuencias más largas de Ser, Thr y Asn en el componente aminoácido (AA) hidrofílico (y de preferencia no cargado polar), preferentemente dos, tres o más prolinas.

De acuerdo con una tercera alternativa, el componente aminoácido (AA) puede ser un componente aminoácido (AA) lipofílico. La incorporación de aminoácidos o secuencias lipofílicas como componente aminoácido (AA) lipofílico en el portador polimérico de la presente invención permite una compactación más fuerte de la carga ácido nucleico y/o del portador polimérico y su carga de ácido nucleico cuando se está formando un complejo. Esto se debe particularmente a las interacciones de una o más cadenas poliméricas del portador polimérico, en particular de las secciones lipofílicas del componente aminoácido (AA) lipofílico y la carga de ácido nucleico. Esta interacción preferentemente añadirá estabilidad adicional al complejo entre el portador polimérico y su carga de ácido nucleico. Esta estabilización se puede comparar en cierta medida con un tipo de reticulación no covalente entre diferentes cadenas poliméricas. En especial en un entorno acuoso, esta interacción típicamente es fuerte y proporciona un efecto significativo.

Para este fin, los aminoácidos del componente aminoácido (AA) lipofílico se puede seleccionar de los mismos o diferentes aminoácidos lipofílicos, por ejemplo seleccionados de Leu, Val, Ile, Ala, Met.

Adicionalmente, el componente aminoácido (AA) lipofílico puede contener o puede estar flanqueado por una porción que contenga -SH que permita introducir este componente vía un enlace disulfuro como parte adicional

del portador polimérico anterior, por ejemplo como un enlazador. Esta porción que contiene -SH puede ser cualquier porción como se define aquí adecuada para acoplar un componente como se define aquí a un componente adicional como se define aquí. Como ejemplo, esta porción que contiene -SH puede ser una cisteína.

Adicionalmente, el componente aminoácido (AA) lipofílico puede contener al menos una prolina, que puede servir como ruptura de estructuras de secuencias más largas de Leu Val, Ile, Ala y Met en el componente aminoácido (AA) lipofílico, preferentemente dos, tres o más prolinas.

Por último, de acuerdo con una cuarta alternativa, el componente aminoácido (AA) puede ser un componente aminoácido (AA) básico débil. La incorporación de aminoácidos o secuencias básicas débiles como componente aminoácido (AA) básico débil en el portador polimérico de la presente invención puede servir como una esponja protónica y facilita el escape endosómico (también denominado liberación endosómica) (efecto de esponja protónica). La incorporación de este componente aminoácido (AA) básico débil preferentemente mejora la eficiencia de transfección.

Para este fin, los aminoácidos en el componente aminoácido (AA) básico débil se pueden seleccionar de los mismos o diferentes aminoácidos débiles, por ejemplo seleccionados de histidina o aspartato (ácido aspártico).

Adicionalmente, el componente aminoácido (AA) básico débil puede contener o puede estar flanqueado por una porción que contenga -SH, que permite introducir este componente vía un enlace disulfuro como una parte adicional de la fórmula (I) genérica anterior, por ejemplo como un enlazador. Esta porción que contiene -SH puede ser cualquier porción como se define aquí adecuada para acoplar un componente como se define aquí a un componente adicional como se define aquí.

Adicionalmente, el componente aminoácido (AA) básico débil puede contener al menos una prolina, que puede servir como ruptura de estructura para secuencias más largas de histidina o aspartato (ácido aspártico) en el componente aminoácido (AA) básico débil, preferentemente dos, tres o más prolinas.

De acuerdo con una quinta alternativa, el componente aminoácido (AA) puede ser un péptido señal o una secuencia señal, una señal o secuencia de localización, una señal o secuencia de localización nuclear (NLS), un anticuerpo, un péptido de penetración celular (por ejemplo, TAT), etc. Preferentemente, este componente aminoácido (AA) está unido al portador polimérico o a otro componente del portador polimérico vía un enlace disulfuro (reversible). En este contexto, el péptido de señal o la secuencia señal, una señal o secuencia de localización, una señal o secuencia de localización nuclear (NLS), un anticuerpo, un péptido de celular (por ejemplo, TAT), etc. comprende adicionalmente al menos una porción -SH-. En este contexto, un péptido señal, una señal o una secuencia de localización o una señal o secuencia de localización nuclear (NLS) se puede utilizar para dirigir el complejo de carga portador polimérico inventivo a células diana específicas (por ejemplo hepatocitos o células presentadoras de antígenos) y preferentemente permite un translocalización del portador polimérico hacia un blanco específico, por ejemplo en la célula, el núcleo, el compartimiento endosómico, secuencias para la matriz mitocondrial, secuencias de localización para la membrana plasmática, secuencias de localización para el aparato de Golgi, el núcleo, el citoplasma y el citoesqueleto, etc. Este péptido señal, señal o secuencia de localización o señal de localización nuclear se pueden utilizar para el transporte de cualquiera de los ácidos nucleicos aquí definidos, de preferencia un ARN o un ADN, con mayor preferencia un ARNsh o un ADNp, por ejemplo al núcleo. Sin estar limitados a los mismos, este péptido de señal, señal o secuencia de localización o señal de localización nuclear pueden comprender, por ejemplo, secuencias de localización para el retículo endoplásmico. Ejemplos de péptidos de señal secretora como se definen aquí incluyen, sin estar limitados a, péptidos señal de moléculas MHC clásicas o no clásicas (por ejemplo secuencias señal de moléculas MHC I y II, por ejemplo de la molécula MHC clase I HLA-A*0201), péptidos señal de citoquinas o inmunoglobulinas como se definen aquí, péptidos señal de la cadena invariante de inmunoglobulinas o anticuerpos como se define aquí, péptidos señal Lamp1, Tapasin, Erp57, Calreticulina, Calnexina y otras proteínas asociadas de membrana o proteínas asociadas al retículo endoplásmico (ER) o al compartimiento endosómico-lisosómico. De acuerdo con la presente invención, con especial preferencia se pueden utilizar péptidos señal de la molécula MHC clase I HLA-A*0201. Este componente adicional puede estar unido, por ejemplo, a un polímero catiónico o a cualquier otro componente del portador polimérico como se define aquí. Preferentemente, este péptido señal, señal o secuencia de localización o señal o secuencia de localización nuclear (NLS) está unido al portador polimérico o a otro componente del portador polimérico vía un enlace disulfuro (reversible). Para este fin, el componente (AA) comprende adicionalmente al menos una porción -SH como se define aquí. La unión a cualquiera de los componentes del portador polimérico también se puede llevar a cabo utilizando un enlace de ácido lábil, de preferencia una cadena lateral de cualquiera de los componentes del portador polimérico que permita separar o liberar el componente adicional a valores de pH bajos, por ejemplo a valores pH fisiológicos como se define aquí.

Adicionalmente, de acuerdo con otra alternativa, el componente aminoácido (AA) puede ser un péptido o proteína funcional, que puede modular así la funcionalidad del portador polimérico. Estos péptidos o proteínas funcionales como componente aminoácido (AA) preferentemente comprenden cualesquiera péptidos o proteínas como se definen aquí, por ejemplo como se define más adelante en relación a proteínas terapéuticamente activas. De acuerdo con una alternativa, estos péptidos o proteínas funcionales pueden comprender los denominados péptidos de penetración celular (CPP) o péptidos catiónicos para el transporte. Se prefieren en particular los CPP que inducen un cambio conformacional mediado por el pH en el endosoma y conducen a una liberación mejorada del portador polimérico (en el complejo con un ácido nucleico) proveniente del endosoma mediante la inserción en la capa lipídica del liposoma. Estos péptidos de penetración celular (CPP) o péptidos catiónicos para el transporte pueden incluir, sin limitarse a, protamina, nucleolina, espermina o espermidina, oligo- o poli-L-lisina (PLL), polipéptidos básicos, oligo o poli-arginina, péptidos de penetración celular (CPP), CPP quiméricos, tales como Transportano, o péptidos MPG, péptidos de unión a VIH, Tat, VIH-1 Tat (VIH), péptidos derivados de Tat, miembros de la familia de penetratina, por ejemplo Penetratina, péptidos derivados de Antenapedia (en particular provenientes de *Drosophila antennapedia*), pAntp, pIsl, etc., derivados antimicrobianos CPP, por ejemplo Buforina-2, Bac715-24, SynB, SynB(1), pVEC, péptidos derivados de hCT, SAP, MAP, KALA, PpTG20, Loligomere, FGF, Lactoferrina, histonas, péptidos derivados o análogos de VP22, HSV, VP22 (Herpes simplex), MAP, KALA o dominios para transducción proteínica (PTD, PpT620, péptidos ricos en prolina, péptidos ricos en arginina, péptidos ricos en lisina, Pep-1, L-oligómeros, péptidos de calcitonina, etc. Este componente aminoácido (AA) también puede estar unido a cualquier componente del portador polimérico como se define aquí. De preferencia, está unido al portador polimérico o a otro componente del portador polimérico vía un enlace disulfuro (reversible). Para ello, el componente aminoácido (AA) preferentemente comprende al menos una porción -SH como se define aquí. La unión a cualquiera de los componentes del portador polimérico también se puede llevar a cabo utilizando una porción -SH o un enlace de ácido lábil, de preferencia vía una cadena lateral de cualquiera de los componentes del portador polimérico que permita separar o liberar el componente adicional a valores de pH bajos, por ejemplo a valores de pH fisiológicos como se define aquí.

De acuerdo con una última alternativa, el componente aminoácido (AA) puede consistir en cualquier péptido o proteína que pueda realizar cualquier función favorable en la célula. En particular, se prefieren péptidos o proteínas seleccionados de proteínas o péptidos terapéuticamente activos de antígenos, por ejemplo antígenos tumorales, antígenos patogénicos (antígenos animales, antígenos virales, antígenos de protozoarios, antígenos bacterianos, antígenos alérgicos), antígenos autoinmunes u otros antígenos procedentes de alérgenos, de anticuerpos, de proteínas o péptidos inmunoestimuladores, de receptores de células T antígeno-específicas o de cualquier otra proteína o péptido adecuado para una aplicación específica (terapéutica) como se definirá más adelante para los ácidos nucleicos codificantes. En particular, se prefieren los epítopos peptídicos provenientes de al menos un antígeno (un antígeno de un patógeno asociado a una enfermedad infecciosa; un antígeno asociado con alergia o con una enfermedad alérgica; un antígeno asociado a una enfermedad autoinmune; o un antígeno asociado a un cáncer o una enfermedad tumoral) como se define aquí.

En caso de que el componente aminoácido (AA) esté unido covalentemente al complejo de carga portador polimérico, en particular al portador polimérico, el componente aminoácido (AA) preferentemente no es ovoalbúmina o un fragmento de ovoalbúmina. De preferencia, el componente aminoácido no es ovoalbúmina o un fragmento de ovoalbúmina.

Debido a la naturaleza peptídica del componente aminoácido también se aplica y se abarca explícitamente la definición de péptido, proteína o fragmento, variante y derivado del mismo de forma correspondiente.

Además, dichos componentes (AA) se pueden preparar mediante todos los métodos conocidos por el experto medio o mediante la producción de péptidos o proteínas recombinantes o mediante síntesis peptídica como se describe aquí.

El portador polimérico como se define en la reivindicación 1 adjunta puede comprender al menos uno de los péptidos, proteínas o polímeros catiónicos o policatiónicos mencionados anteriormente o componentes adicionales, por ejemplo (AA), donde cualesquiera alternativas anteriores se pueden combinar entre sí, y se pueden formar por polimerización en una reacción de condensación de polimerización vía sus porciones -SH.

De acuerdo con otra realización, el portador polimérico del complejo de carga portador polimérico o los componentes individuales de los mismos, por ejemplo los péptidos, proteínas o polímeros catiónicos o policatiónicos mencionados anteriormente o los componentes adicionales, por ejemplo (AA), se pueden modificar adicionalmente con un ligando, preferentemente un carbohidrato, con mayor preferencia un azúcar, incluso con máxima preferencia con manosa. Preferentemente, este ligando se une al portador polimérico o a un componente del portador polimérico vía un enlace disulfuro (reversible) o vía una adición de Michael. En caso de que el ligando esté unido por un enlace disulfuro, el ligando comprende adicionalmente al menos una

porción -SH-. Estos ligandos se pueden utilizar para dirigir el complejo de carga portador polimérico hacia células diana específicas (por ejemplo hepatocitos o células presentadoras de antígenos). En este contexto, se prefiere en particular la manosa como ligando en caso de que las células dendríticas sean la diana, especialmente para la vacunación o con fines adyuvantes.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, el complejo de carga portador polimérico puede comprender componentes (AA) como se definen anteriormente que no comprenden porciones -SH. Estos componentes (AA) se pueden añadir antes o durante la reacción de complejación de la al menos una molécula de ácido nucleico. Por tanto, el o los componentes (AA) están incorporados (no covalentemente) en el complejo de carga portador polimérico sin incluir los componentes (AA) en el portador polimérico mismo mediante polimerización (covalente).

De acuerdo con una realización específica, el complejo de carga portador polimérico entero se puede formar por condensación de polimerización (de al menos uno) de los péptidos catiónicos o policatiónicos definidos en las reivindicaciones o de componentes adicionales, por ejemplo (AA), vía sus porciones -SH-, en un primer paso y complejar el ácido nucleico con este portador polimérico en un segundo paso. Así, el portador polimérico puede contener un número de al menos uno o incluso más de los mismos o diferentes péptidos catiónicos o policatiónicos mencionados anteriormente o componentes adicionales, por ejemplo (AA), preferente determinándose el número por los rangos anteriores.

De acuerdo con una realización específica alternativa, el complejo de carga portador polimérico se forma llevando a cabo la condensación de polimerización de al menos uno de los péptidos catiónicos o policatiónicos definidos en las reivindicaciones o componentes adicionales, por ejemplo (AA), vía sus porciones -SH- simultáneamente para complejar la carga de ácido nucleico con el portador polimérico (preparado *in situ*). Asimismo, de esta forma también puede contener un número de al menos uno o incluso más de los mismos o diferentes péptidos, proteínas o polímeros catiónicos o policatiónicos definidos anteriormente o componentes adicionales, por ejemplo (AA), preferente determinándose el número por los rangos anteriores.

El complejo de carga portador polimérico comprende adicionalmente como carga al menos un ácido nucleico (molécula) que es ARN. En el contexto de la presente invención, esta molécula de ácido nucleico se selecciona por ejemplo de cualquier ARN (de una cadena o de doble cadena), preferetemente un oligonucleótido de ARN (corto) (oligorribonucleótido (corto)), un ARN codificante, un ARN mensajero (ARNm), un ARN inmunoestimulador, un ARN interferente pequeño (ARNsi), un ARN antisentido, un micro-ARN, un ARN nuclear pequeño (ARNsn), un ARN (sh) de horquilla pequeña o riboswitches, ribozimas o aptámeros; etc. La molécula de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico también puede ser un ARN ribosómico (ARNr), un ARN de trasferencia (ARNt), un ARN mensajero (ARNm) o un ARN viral (ARNv). Con mayor preferencia, la molécula de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico es un ARN de cadena individual (lineal), incluso con mayor preferencia un ARNm o un ARN inmunoestimulador. En el contexto de la presente invención, un ARNm típicamente es un ARN que está compuesto de diversos elementos, por ejemplo una estructura 5'-CAP opcional, una región 5'-UTR opcional, un sitio de unión al ribosoma aguas arriba seguido por una región codificante, una región 3'-UTR opcional, que puede estar seguida por una cola poli-A (y/o una cola poli-C). Un ARNm se puede presentar con un ARN mono-, di- o incluso multicistrónico, es decir, un ARN que porta secuencias codificantes de uno, dos o más proteínas o péptidos. Estas secuencias codificantes en el ARNm di- o incluso multicistrónico pueden estar separadas por al menos una secuencia IRES, por ejemplo como se define aquí.

Además, el ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico que es un ARN puede ser un ácido nucleico (molécula) de cadena individual o doble (que también puede denominarse como ácido nucleico (molécula) debido a una asociación no covalente de dos (moléculas) de ácido nucleico de cadena individual) o un ácido nucleico parcialmente de doble cadena o parcialmente de cadena individual, que son al menos parcialmente auto-complementarios, ambas moléculas de ácido nucleico parcialmente de doble cadena o parcialmente de cadena individual típicamente están formadas por una molécula de ácido nucleico de cadena individual más larga y una más corta o mediante dos moléculas de ácido nucleico de cadena individual, ambas de igual longitud, donde una molécula de ácido nucleico de cadena individual en parte es complementaria con la otra molécula de ácido nucleico de cadena individual y así ambas forman una molécula de ácido nucleico de doble cadena en esta región, es decir un ácido nucleico (molécula) parciamente de doble cadena o parcialmente de cadena individual. Preferentemente, el ácido nucleico (molécula) puede ser una molécula de ácido nucleico de cadena individual. Además, el ácido nucleico (molécula) puede ser una molécula de ácido nucleico circular o lineal, de preferencia una molécula de ácido nucleico lineal.

De acuerdo con una alternativa, la molécula de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico puede ser un ARN codificante. Este ARN codificante puede ser cualquier ARN como se define aquí. De preferencia, este ARN codificante puede ser un ARN de cadena individual o de cadena doble, con mayor preferencia un

ARN de cadena individual, y/o un ARN circular o lineal, con mayor preferencia un ARN lineal. Incluso con mayor preferencia, el ARN codificante puede ser un ARN de cadena individual (lineal). con mayor preferencia, la molécula de ARN de acuerdo con la presente invención puede ser un ARN mensajero (ARNm) (de cadena individual (lineal)). Este ARNm se puede presentar como un ARN mono-, di-, o incluso multicistrónico, es decir un ARN que porta las secuencias codificantes de una, dos o más proteínas o péptidos. Estas secuencias codificantes del ARNm di- o incluso multicistrónico pueden estar separadas por al menos una secuencia IRES, por ejemplo como se define aquí.

Ácidos nucleicos codificantes:

La molécula de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico que es un ARN puede codificar para una proteína o un péptido que se puede seleccionar, sin limitarse a, por ejemplo proteínas o péptidos terapéuticamente activos, incluyendo proteínas adyuvantes, provenientes de antígenos, por ejemplo antígenos tumorales, antígenos patogénicos (por ejemplo seleccionados de antígenos animales, de antígenos virales, de antígenos de protozoarios, de antígenos bacterianos), antígenos alergénicos, antígenos autoinmunes u otros antígenos de alérgenos, provenientes de anticuerpos, provenientes de proteínas o péptidos inmunoestimuladores, provenientes de receptores de células T antígeno específicos o provenientes de cualquier otra proteína o péptido adecuado para una aplicación específica (terapéutica), donde el ácido nucleico codificante se puede transportar al interior de una célula, tejido u organismo y la proteína se puede expresar posteriormente en dicha célula, tejido u organismo. En este contexto, el ácido nucleico adicionalmente puede codificar para un péptido de señal, como se define aquí.

a) Proteínas terapéuticamente activas

En el contexto de la presente invención, las proteínas o péptidos terapéuticamente activos pueden ser codificados por el ARN del complejo de carga portador polimérico aquí definido. Las proteínas terapéuticamente activas se definen aquí como proteínas que tienen un efecto sobre la sanación, para evitar profilácticamente o tratar terapéuticamente una enfermedad, de preferencia como se define aquí, o son proteínas que necesita un individuo. Éstas se pueden seleccionar de cualquier proteína recombinante o aislada de origen natural o diseñada sintéticamente conocida por el experto en la técnica. Sin estar restringidas a las mismas, las proteínas terapéuticamente activas pueden comprender proteínas capaces de estimular o inhibir la transducción de señal en la célula, por ejemplo citoquinas, linfoquinas, monoquinas, factores de crecimiento, receptores, moléculas para la transducción de señal, factores de transcripción, etc.; anticoagulantes; antitrombinas; proteínas antialérgicas; factores apoptóticos o proteínas relacionadas con la apoptosis, enzimas terapéuticas activas y cualquier proteína o péptido relacionado con cualquier enfermedad adquirida o hereditaria o favorable para el tratamiento de cualquier enfermedad adquirida o hereditaria.

Una proteína terapéuticamente activa que puede ser codificada por el ARN del complejo de carga portador polimérico aquí definido también puede ser una proteína adyuvante. En este contexto, una proteína adyuvante preferentemente se debe entender como cualquier proteína capaz de producir una respuesta inmunitaria innata como define aquí. De preferencia, esta respuesta inmunitaria innata comprende la activación de un receptor de reconocimiento de patrones, por ejemplo un receptor seleccionado de la familia de receptores tipo Toll (TLR), incluyendo por ejemplo un receptor tipo Toll seleccionado de TLR1 a TLR10 humano o de los receptores TLR1 a TLR13 tipo Toll murinos. Con mayor preferencia, la proteína adyuvante se selecciona de proteínas adyuvantes humanas o de proteínas adyuvantes patogénicas, seleccionadas del grupo consistente en, sin estar limitadas a, proteínas bacterianas, proteínas de protozoarios, proteínas virales o proteínas fúngicas, proteínas animales, en particular provenientes de proteínas adyuvantes bacterianas. Además, también se pueden utilizar ácidos nucleicos que codifican para proteínas humanas implicadas en efectos adyuvantes (por ejemplo ligandos de receptores de reconocimiento de patrones, receptores de reconocimiento de patrones, proteínas de las rutas de transducción de señal, factores de transcripción o citoquinas).

b) Antígenos

El ARN del complejo de carga con portador polimérico aquí definido alternativamente puede codificar para un antígeno. En el contexto de la presente invención, los antígenos según tal como están codificados por el ARN del complejo de carga portador polimérico aquí definido típicamente comprenden cualquier antígeno, epítopo antigénico o péptido antigénico que quede bajo la definición anterior, con mayor preferencia antígenos proteínicos y peptídicos, por ejemplo antígenos tumorales, antígenos alergénicos, auto-antígenos auto-inmunes, antígenos patogénicos, etc. En particular, los antígenos según se codifican por el ARN del complejo de carga portador polimérico aquí definido pueden ser antígenos generados fuera de la célula, más típicamente antígenos no derivados del organismo huésped (por ejemplo un ser humano) por sí mismos (es decir, antígenos

no propios), sino derivados de células huésped fuera del organismo huésped, por ejemplo antígenos virales, antígenos bacterianos, antígenos fúngicos, antígenos protozoarios, antígenos animales, antígenos alergénicos, etc. Los antígenos alergénicos (antígenos de alergia) típicamente son antígenos que provocan una alergia en un ser humano y se pueden derivar ya sea de un ser humano u otras fuentes. Adicionalmente, los antígenos según se codifican por el ARN del complejo de carga portador polimérico aquí definido además pueden ser antígenos generados dentro de la célula, el tejido o el cuerpo. Estos antígenos incluyen antígenos derivados del organismo huésped (por ejemplo un ser humano) mismo, por ejemplo antígenos tumorales, antígenos propios o auto-antígenos, tales como antígenos propios auto-inmunes, etc., aunque también pueden ser antígenos (no propios) como se define aquí que se han derivado originalmente de células huésped fuera del organismo huésped, pero que se fragmentan o degradan dentro del cuerpo, tejido o célula, por ejemplo por degradación (de proteasa), metabolismo, etc. En este contexto, un antígeno según se codifica por la carga de ácido nucleico comprendida en el complejo de carga portador polimérico se define como se describe más adelante para al menos un antígeno, el segundo ingrediente de la composición farmacéutica inventiva.

En este contexto, es particularmente preferente que el antígeno o un fragmento, variante y/o derivado del mismo codificado por la carga de ácido nucleico sea el mismo antígeno que el al menos un antígeno como se define aquí tal como está comprendido en la composición farmacéutica inventiva como segundo ingrediente. Sin embargo, en realizaciones alternativas, el antígeno o fragmento, variante y/o derivado del mismo codificado por la carga de ácido nucleico es un antígeno diferente del al menos un antígeno como se define aquí tal como está comprendido en la composición farmacéutica inventiva como segundo ingrediente. En el caso específico de que un antígeno esté codificado por la carga de ácido nucleico, la molécula de ácido nucleico junto con el portador polimérico sirve como adyuvante o agente imuno-estimulante para inducir una respuesta inmunitaria innata no específica, mientras que el antígeno proteínico o peptídico codificado que es expresado por la carga de ácido nucleico sirve como antígeno para inducir una respuesta inmunitaria adaptativa antígeno-específica.

c) Anticuerpos

De acuerdo con una alternativa adicional, el ARN del complejo de carga portador polimérico aquí definido puede codificar para un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo. De acuerdo con la presente invención, este anticuerpo se puede seleccionar de cualquier anticuerpo, por ejemplo cualesquiera anticuerpos producidos de forma recombinante o de origen natural, conocidos en la técnica, en particular anticuerpos adecuados para fines terapéuticos, diagnósticos o científicos, o anticuerpos que se hayan identificado en relación a enfermedades cancerosas específicas. Aquí, el término “anticuerpo” se utiliza en su sentido más amplio y abarca específicamente anticuerpos monoclonales y policlonales (incluyendo anticuerpos agonistas, antagonistas y bloqueadores o neutralizantes) y especies de anticuerpos con especificidad poliepitópica. De acuerdo con la invención, el término “anticuerpo” comprende típicamente cualquier anticuerpo conocido en la técnica (por ejemplo anticuerpos IgM, IgD, IgG, IgA y IgE), tales como anticuerpos de origen natural, anticuerpos generados mediante inmunización en un organismo huésped, anticuerpos que se aislan e identifican de anticuerpos de origen natural o anticuerpos generados por inmunización en un organismo huésped y producidos recombinantemente mediante métodos biomoleculares conocidos en la técnica, así como anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos biespecíficos, intra-cuerpos, es decir, anticuerpos expresados en células y localizados especialmente en compartimientos celulares específicos, y fragmentos y variantes de los anticuerpos mencionados anteriormente. En general, un anticuerpo consiste en una cadena ligera y una cadena pesada con dominios tanto variables como constantes. La cadena ligera consiste en un dominio variable N-terminal, V_L, y un dominio constante C-terminal, C_L. Por el contrario, la cadena pesada del anticuerpo IgG, por ejemplo, comprende un dominio variable N-terminal, V_H, y tres dominios constantes, C_H1, C_H2 y C_H3.

En el contexto de la presente invención, los anticuerpos tal como están codificados por el ARN del complejo de carga portador polimérico aquí definido preferentemente pueden comprender anticuerpos de longitud total, es decir, anticuerpos compuestos de las cadenas pesada total y ligera total, como se describió anteriormente. Sin embargo, los derivados de anticuerpos, tales como fragmentos de anticuerpos, variantes o aductos, también pueden estar codificados por el ARN del complejo de carga portador polimérico aquí definido. Preferentemente, los fragmentos del anticuerpo se seleccionan de fragmentos Fab, Fab’, $F(ab')_2$, Fc, Facb, pFc’, Fd y Fv de los anticuerpos (de longitud total) mencionados anteriormente. En general, los fragmentos de anticuerpos son conocidos en la técnica. Por ejemplo, un fragmento Fab (“fragmento, unión antigénica”) está compuesto de un domino constante y uno variable de cada una de las cadenas pesada y ligera. Los dos dominios variables unen el epítopo sobre antígenos específicos. Las dos cadenas están conectadas vía un enlace disulfuro. Un fragmento scFv (“fragmento variable de cadena individual”), por ejemplo, consiste típicamente en los dominios variables de las cadenas ligera y pesada. Los dominios están unidos mediante un enlace artificial, en general un enlace polipeptídico, tal como un péptido compuesto de 15-25 residuos de glicina, prolina y/o serina.

En este contexto, es preferente que las diferentes cadenas del anticuerpo o del fragmento de anticuerpo estén codificadas por una molécula de ácido nucleico multicistrónico. Alternativamente, las diferentes cepas del anticuerpo o fragmento del anticuerpo están codificadas por diversas (secuencias) de ácidos nucleicos monocistrónicos.

ARNsi:

De acuerdo con una alternativa adicional, el ARN del complejo de carga portador polimérico aquí definido puede estar en la forma de ARNds, de preferencia ARNsi. Un ARNds o un ARNsi, es de particular interés en relación al fenómeno de la interferencia del ARN. La técnica *in vitro* de interferencia de ARN (ARNi) se basa en moléculas de ARN de doble cadena (ARNds) que activan la supresión secuencia-específica de la expresión génica (Zamore (2001) Nat. Struct. Biol. 9: 746-750; Sharp (2001) gene Dev. 5:485-490: Hannon (2002) Nature 41: 244-251). En la transfección de células de mamífero con ARNds largo, la activación de la proteína quinasa R y ARNasaL provoca efectos no específicos, por ejemplo una respuesta a interferones (Stark *et al.* (1998) Annu. Rev. Biochem. 67: 227-264; He and Katze (2002) Viral Inmunol. 15: 95-119). Estos efectos no específicos se evitan cuando se utiliza el denominado ARNsi más corto (ARN interferente pequeño), por ejemplo de 21- a 23-mer, debido a que no se activan los efectos no específicos gracias a un ARNsi que es más corto que 30 bp (Elbashir *et al*. (2001) Nature 411: 494-498).

El ARN del complejo de carga portador polimérico aquí definido puede así ser un ARN de doble cadena (ARNds) con una longitud de 17 a 29, de preferencia de 19 a 25 y que preferentemente es al menos un 90%, con mayor preferencia un 95% y en especial un 100% (de los nucleótidos de un ARNds) complementario con una sección de la molécula de ácido nucleico de una proteína o antígeno (terapéuticamente relevante) descrito (como ingrediente activo) más adelante o de cualquier proteína adicional como se describe aquí, una sección codificante o no codificante, preferentemente una sección codificante. Esta (sección de la) molécula de ácido nucleico se puede denominar aquí “secuencia diana” y puede ser cualquier molécula de ácido nucleico como se define aquí, de preferencia ADN genómico, ADNc, ARN, por ejemplo ARNm, etc. 90% complementario significa que con una longitud de un ARNds aquí descrito, por ejemplo de 20 nucleótidos, el ARNds contiene no más de 2 nucleótidos que no muestran complementariedad con la sección correspondiente de la secuencia diana. Sin embargo, la secuencia del ARN de doble cadena utilizado de acuerdo con la invención de preferencia es totalmente complementario en su estructura general con una sección de la secuencia diana. En este contexto, la molécula de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico puede ser un ARNds con la estructura 5’-(N_{17-29})-3, preferentemente con la estructura general 5’-(N_{19-25})-3’, con más preferencia con la estructura general 5’-(N_{19-24})-3 o, todavía con mayor preferencia, con la estructura general 5’-(N_{21-23})-3’, donde, para cada estructura general, cada N es un nucleótido (de preferencia diferente) de una sección de la secuencia diana, preferentemente seleccionada de un número continuo de 17 a 29 nucleótidos de una sección de la secuencia diana, y que está presente en la estructura general 5’-(N_{17-29})-3’ en su orden natural. En principio, todas las secciones de una longitud de 17 a 29, de preferencia de 19 a 25, pares de bases que están presentes en la secuencia diana pueden servir para la preparación de un ARNds como se define aquí. Igualmente, los ARNds utilizados como la molécula de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico también se pueden dirigir contra las secuencias de nucleótidos de una proteína o antígeno (relevante terapéuticamente) descritos (como ingrediente activo) más adelante que no dependen de la región de codificación, en particular de la región no codificante 5’ de la secuencia diana, por ejemplo, por tanto, dirigido contra las regiones no codificantes de la secuencia diana con una función reguladora. La secuencia diana del ARNds utilizada como molécula de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico, por tanto, puede depender de la región traducida y no traducida de la secuencia diana y/o de la región de los elementos control de una proteína o antígeno descritos más adelante. La secuencia diana para un ARNds utilizado como molécula de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico también puede depender de la región superpuesta de la secuencia traducida y no traducida; en particular, la secuencia diana puede comprender al menos un nucleótido aguas arriba del triplete de inicio de la región codificante, por ejemplo de un ADN genómico, un ADNc, un ARN, o un ARNm, etc.

Ácidos nucleicos inmunoestimuladores:

a) Ácidos nucleicos CpG inmunoestimuladores

De acuerdo con otra alternativa, el ARN del complejo de carga portador polimérico aquí definido puede estar en forma de un CpG-ARN (inmunoestimulador), que preferentemente induce una respuesta inmunitaria innata. Un CpG-ARN utilizado de acuerdo con la invención puede ser un CpG-ARN de cadena individual (ss CpG-ARN) o un CpG-ARN de doble cadena (ARNds). El CpG-ARN utilizado de acuerdo con la invención preferentemente está en forma de CpG-ARN de cadena individual (ssCpG-ARN). También preferentemente, estos CpG-ARN tienen la longitud descrita anteriormente. De preferencia, los motivos CpG están sin metilar.

El ácido nucleico CpG no es un CpG-ADN consistente en la secuencia 5'TCCATGACGTTCCTGACGTT-3' (SEC ID NO: 123). El ácido nucleico CpG no es una secuencia que comprende la SEC ID NO: 123. El ácido nucleico CpG no es un CpG-ADN. En algunas realizaciones de la presente invención, el complejo de carga portador polimérico no comprende un CpG-ADN, preferentemente no comprende un ácido nucleico CpG. En algunas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica no comprende un CpG-ADN, de preferencia no comprende un ácido nucleico CpG.

b) ARN inmunoestimulador (ARNis):

Asimismo, de acuerdo con una alternativa adicional, el ARN (inmunoestimulador) del complejo de carga portador polimérico puede estar en forma de un ARN inmunoestimulador (ARNis), que preferentemente produce una respuesta inmunitaria innata. Este ARN inmunoestimulador puede ser cualquier ARN (de doble cadena o de una cadena), por ejemplo un ARN codificante como se define aquí. De preferencia, el ARN inmunoestimulador puede ser un ARN de cadena individual, de doble cadena o parcialmente de doble cadena, con mayor preferencia un ARN de cadena individual, y/o un ARN circular o lineal, con mayor preferencia un ARN lineal. Con mayor preferencia, el ARN inmunoestimulador puede ser un ARN de cadena individual (lineal). Incluso con mayor preferencia, el ARN inmunoestimulador puede ser un ARN no codificante (largo) (lineal) de cadena individual. En este contexto, es particularmente preferente que el ARNis porte un trifosfato en su extremo 5'-, que es el caso para un ARN transcrito *in vitro*. Un ARN inmunoestimulador también se puede presentar como un oligonucleótido de ARN corto como se define aquí. Un ARN inmunoestimulador en el sentido en el que se utiliza aquí puede además seleccionarse de cualquier clase de moléculas de ARN, de origen natural o preparadas sintéticamente, y que puede inducir una respuesta inmunitaria innata y puede apoyar una respuesta inmunitaria adaptativa inducida por un antígeno. En este contexto, la respuesta inmunitaria se puede presentar en diversas formas. Un factor esencial de una respuesta inmunitaria adecuada (adaptativa) es la estimulación de diferentes sub-poblaciones de células T. Los linfocitos T típicamente se dividen en dos sub-poblaciones, las células T auxiliares 1 (Th1) y las células T auxiliares 2 (Th2), con las cuales el sistema inmunitario es capaz de destruir patógenos intracelulares (Th1) y extracelulares (Th2) (por ejemplo antígenos). Las dos poblaciones de células Th difieren en el patrón de las proteínas efectoras (citoquinas) producidas por los mismos. Así, las células Th1 ayudan a la respuesta inmunitaria celular mediante la activación de macrófagos y células T citotóxicas. Las células Th2, por otro lado, estimulan la respuesta inmunitaria humoral mediante la estimulación de las células B para la conversión en células plasmáticas y mediante la formación de anticuerpos (por ejemplo contra antígenos). Por tanto, la proporción Th1/Th2 es de gran importancia en la inducción y mantenimiento de una respuesta inmunitaria adaptativa. En relación a la presente invención, la proporción Th1/Th2 de la respuesta inmunitaria (adaptativa) preferentemente se modifica en la dirección hacia la respuesta celular (respuesta Th1) y, con ello, se induce una respuesta inmunitaria celular. De acuerdo con un ejemplo, el sistema inmunitario innato que puede apoyar una respuesta inmunitaria adaptativa se puede activar mediante ligandos de los receptores tipo Toll (TLR). Los TLR son una familia de polipéptidos con receptores de reconocimiento de patrones (PRR) altamente conservados que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y desempeñan una función decisiva en la inmunidad innata en los mamíferos. Actualmente, se han identificado al menos trece miembros de la familia, designados TLR1-TLR13 (receptores tipo Troll: TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 o TLR13). Además, se ha identificado un número de ligandos TLR específicos. Por ejemplo, se encontró que el ADN bacteriano no metilado y los análogos sintéticos del mismo (CpG ADN) son ligandos para TLR9 (Hemmi H *et al*. (2000) Nature 408:740-5; Bauer *et al*. (2001) Proc NatlAcadSci USA 98, 9237-42). Además, se ha reportado que los ligandos para ciertos TLR incluyen ciertas moléculas de ácido nucleico y que ciertos tipos de ARN son inmunoestimuladores de forma independiente de la secuencia o dependiente de la secuencia, pudiendo estimular estos diversos ARN inmunoestimuladores, por ejemplo, TLR3, TLR7 o TLR8, o receptores intracelulares tales como RIG-I, MDA-5, etc. Por ejemplo, Lipford *et al*., determinaron ciertos oligorribonucleótidos que contienen G, U como inmunoestimuladores mediante la acción vía TLR7 y TLR8 (véase la WO 03/086280). Se cree que los oligorribonucleótidos que contienen G, U inmunoestimuladores descritos por Lipford *et al*. se podrán derivar de fuentes de ARN entre las que se incluyen ARN ribosómico, ARN de transferencia, ARN mensajero y ARN viral.

El ARN inmunoestimulador (ARNis) utilizado como molécula de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico aquí puede así comprender cualquier secuencia de ARN conocida por ser inmunoestimuladora, incluyendo, sin limitarse a, las secuencias de ARN que representan y/o codifican para ligandos de TLR, preferentemente seleccionados de miembros de la familia humana TLR1-TLR10 o miembros de la familia murina TLR1-TLR13, con mayor preferencia seleccionados de los miembros familiares (humanos) TLR1-TLR10, incluso con mayor preferencia de TLR7 y TLR8, ligandos para los receptores intracelulares para ARN (tales como RIG-I o MDA-5, etc.) (ver Meylan, E., Tschopp, J. (2006). Toll-like receptors and RNA helicases: two parallel ways to trigger antiviral responses. Mol. Cell 22, 561-569), o cualquier otra secuencia de ARN inmunoestimuladora. Además, las (clases de) moléculas de ARN inmunoestimuladoras utilizadas como molécula de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico pueden incluir cualquier otro ARN capaz

de producir una respuesta inmunitaria innata. Este ARN inmunoestimulador puede incluir ARN ribosómico (ARNr), ARN de transferencia (ARNt), ARN mensajero (ARNm) y ARN viral (ARNv), preferentemente el ARN inmunoestimulador es un ARN no codificante. Este ARN inmunoestimulador puede tener una longitud de 1.000 a 5.000, de 500 a 5.000, de 5 a 5.000 o de 5 a 1.000, 5 a 500, 5 a 250, de 5 a 100, de 5 a 50 o de 5 a 30 nucleótidos.

De acuerdo con una realización en particularmente preferente, esta secuencia de ácido nucleico inmunoestimulador preferentemente es un ARN que preferentemente consiste o comprende una secuencia de ácido nucleico de fórmula (II) o (III):

$$G_lX_mG_n \qquad \text{(fórmula (II))}$$

donde:

G es guanosina, uridina o un análogo de guanosina o uridina;
X es guanosina, uridina, adenosina, timidina, citidina o un análogo de los nucleótidos mencionados;
l es un número entero de 1 a 40, donde;
cuando l = 1, G es guanosina o un análogo de la misma,
cuando l > 1, al menos el 50% de los nucleótidos son guanosina o un análogo de la misma;
m es un número entero y es al menos 3; donde;
cuando m = 3, X es uridina o un análogo del mismo,
cuando m > 3, están presentes al menos 3 uridinas sucesivas o análogos de uridina;
n es un número entero de 1 a 40, donde;
cuando n = 1, G es guanosina o un análogo de la misma,
cuando n > 1, al menos el 50% de los nucleótidos son guanosina o un análogo de la misma.

$$C_lX_mC_n \qquad \text{(fórmula (III))}$$

donde:

C es citidina, uridina o un análogo de guanosina o uridina;
X es guanosina, uridina, adenosina, timidina, citidina o un análogo de los nucleótidos mencionados;
l es un número entero de 1 a 40, donde;
cuando l = 1, C es citidina o un análogo de la misma,
cuando l > 1, al menos el 50% de los nucleótidos son citidina o un análogo de la misma;
m es un número entero y es al menos 3; donde;
cuando m = 3, X es uridina o un análogo del mismo,
cuando m > 3, están presentes al menos 3 uridinas sucesivas o análogos de uridina;
n es un número entero de 1 a 40, donde;
cuando n = 1, C es citidina o un análogo de la misma,
cuando n > 1, al menos el 50% de los nucleótidos son citidina o un análogo de la misma.

Los ácidos nucleicos de fórmulas (II) o (III), que pueden utilizarse como la carga de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico pueden ser moléculas de ácido nucleico relativamente cortas, con una longitud típica de aproximadamente 5 a 100 (aunque más largas que 100 nucleótidos para realizaciones específicas, por ejemplo hasta 200 nucleótidos), de 5 a 90 o de 5 a 80 nucleótidos, preferentemente una longitud de aproximadamente 5 a 70, con mayor preferencia una longitud de aproximadamente 8 a 60 y, preferentemente una longitud de aproximadamente 15 a 60 nucleótidos, con mayor preferencia de 20 a 60, con máxima preferencia de 30 a 60 nucleótidos. Si el ácido nucleico del complejo de carga de ácido nucleico tiene una longitud máxima de, por ejemplo, 100 nucleótidos, m típicamente será ≤ 98. El número de nucleótidos G en el ácido nucleico de fórmula (II) viene determinado por l o n. l y n, independientemente entre sí, son en cada caso un número entero de 1 a 40, donde, cuando l o n = 1, G es guanosina o un análogo de la misma y, cuando l o n > 1, al menos el 50% de los nucleótidos son guanosina o un análogo de la misma. Por ejemplo, sin implicar ninguna limitación, cuando l o n = 4, G_l o G_n pueden ser, por ejemplo, GUGU, GGUU, UGUG, UUGG, GUUG, GGGU, GGUG, GUGG, UGGG o GGGG, etc.; cuando l o n = 5, G_l o G_n pueden ser, por ejemplo, un GGGUU, GGUGU, GUGGU, UGGGU, UGGUG, UGUGG, UUGGG, GUGUG, GGGGU, GGGUG, GGUGG, GUGGG, UGGGG, o GGGGG, etc.; etc. Un nucleótido adyacente a X_m en el ácido nucleico de fórmula (II) de acuerdo con la invención preferentemente no es uracilo. Similarmente, el número de nucleótidos C en el ácido nucleico de fórmula (III) de acuerdo con la invención vienen determinado por l o n. l y n, independientemente entre sí, son en cada caso un número entero de 1 a 40, donde, cuando l o n = 1, C es citosina o un análogo de la misma y, cuando l o n > 1, al menos 50% de los nucleótidos son citosina o un análogo de la misma. Por ejemplo, sin implicar ninguna limitación, cuando l o n = 4, C_l o C_n pueden ser, por ejemplo, CUCU, CCUU, UCUC, UUCC, CUUC, CCCU, CCUC, CUCC, UCCC o CCCC, etc.; cuando l o n = 5, C_l o C_n puede ser, por ejemplo, CCCUU, CCUCU, CUCCU, UCCCU, UCCUC, UCUCC, UUCCC, CUCUC, CCCCU, CCCUC, CCUCC, CUCCC, UCCCC, o CCCCC, etc.; etc. Un nucleótido adyacente a X_m en el ácido nucleico de fórmula (III) de acuerdo con la invención preferentemente no es uracilo. De preferencia, para la fórmula (II), cuando l o n > 1, al menos

el 60%, 70%, 80%, 90% o incluso el 100% de los nucleótidos son guanosina o un análogo de la misma, como se definió anteriormente. Los nucleótidos restantes hasta el 100% (cuando la guanosina constituye menos del 100% de los nucleótidos) en las secuencias flanqueantes G_l y/o G_n son uracilo o un análogo del mismo, como se definirá más adelante. También preferentemente, l y n, independientemente entre sí, son cada uno un número entero de 2 a 30, con mayor preferencia un número entero de 2 a 20 y todavía con mayor preferencia un número entero de 2 a 15. El límite inferior de l o n puede variar si es necesario y es al menos 1, de preferencia al menos 2, con mayor preferencia al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. Esta definición se aplica correspondientemente a la fórmula (III).

De acuerdo con una realización particularmente preferida, un ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (II) o (III) anteriores, que se puede utilizar como ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico, se puede seleccionar de una secuencia que consiste o que comprende cualquiera de las siguientes secuencias:

- GGUUUUUUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 15);
- GGGGGUUUUUUUUUUGGGGG (SEC ID NO: 16);
- GGGGGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGGGGG (SEC ID NO: 17);
- GUGUGUGUGUGUUUUUUUUUUUUUUUUGUGUGUGUGUGU (SEC ID NO: 18);
- GGUUGGUUGGUUUUUUUUUUUUUUUUUGGUUGGUUGGUU (SEC ID NO: 19);
- GGGGGGGGGUUUGGGGGGGG (SEC ID NO: 20);
- GGGGGGGGUUUUGGGGGGGG (SEC ID NO: 21);
- GGGGGGGUUUUUUGGGGGGG (SEC ID NO: 22);
- GGGGGGGUUUUUUUGGGGGG (SEC ID NO: 23);
- GGGGGGUUUUUUUUGGGGGG (SEC ID NO: 24);
- GGGGGGUUUUUUUUUGGGGG (SEC ID NO: 25);
- GGGGGGUUUUUUUUUUGGGG (SEC ID NO: 26);
- GGGGGUUUUUUUUUUUGGGG (SEC ID NO: 27);
- GGGGGUUUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 28);
- GGGGUUUUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 29);
- GGGGUUUUUUUUUUUUUUGG (SEC ID NO: 30);
- GGUUUUUUUUUUUUUUUUGG (SEC ID NO: 31);
- GUUUUUUUUUUUUUUUUUUG (SEC ID NO: 32);
- GGGGGGGGGGUUUGGGGGGGGG (SEC ID NO: 33);
- GGGGGGGGGUUUUGGGGGGGGG (SEC ID NO: 34);
- GGGGGGGGUUUUUUGGGGGGGG (SEC ID NO: 35);
- GGGGGGGGUUUUUUUGGGGGGG (SEC ID NO: 36);
- GGGGGGGUUUUUUUUGGGGGGG (SEC ID NO: 37);
- GGGGGGGUUUUUUUUUGGGGGG (SEC ID NO: 38);
- GGGGGGGUUUUUUUUUUGGGGG (SEC ID NO: 39);
- GGGGGGUUUUUUUUUUUGGGGG (SEC ID NO: 40);
- GGGGGGUUUUUUUUUUUUGGGG (SEC ID NO: 41);
- GGGGGUUUUUUUUUUUUUGGGG (SEC ID NO: 42);
- GGGGGUUUUUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 43);
- GGGUUUUUUUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 44);
- GGUUUUUUUUUUUUUUUUUUGG (SEC ID NO: 45);
- GGGGGGGGGGGUUUGGGGGGGGG (SEC ID NO: 46);
- GGGGGGGGGGUUUUGGGGGGGGG (SEC ID NO: 47);
- GGGGGGGGGUUUUUUGGGGGGGG (SEC ID NO: 48);
- GGGGGGGGGUUUUUUUGGGGGGG (SEC ID NO: 49);
- GGGGGGGGUUUUUUUUGGGGGGG (SEC ID NO: 50);
- GGGGGGGGUUUUUUUUUGGGGGG (SEC ID NO: 51);
- GGGGGGGGUUUUUUUUUUGGGGG (SEC ID NO: 52);
- GGGGGGGUUUUUUUUUUUGGGGG (SEC ID NO: 53);
- GGGGGGGUUUUUUUUUUUUGGGG (SEC ID NO: 54);
- GGGGGGUUUUUUUUUUUUUGGGG (SEC ID NO: 55);
- GGGGGGUUUUUUUUUUUUUUGGGG (SEC ID NO: 56);
- GGGGUUUUUUUUUUUUUUUUGGGG (SEC ID NO: 57);
- GGGUUUUUUUUUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 58);
- GUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUG (SEC ID NO: 59);
- GGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGG (SEC ID NO: 60);
- GGGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 61);

- GGGGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 62);
- GGGGGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGGGG (SEC ID NO: 63);
- GGGGGGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGGGGG (SEC ID NO: 64);
- GGGGGGGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGGGGGG (SEC ID NO: 65);
- GGGGGGGGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGGGGGGG (SEC ID NO: 66);
- GGGGGGGGGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGGGGGGGG (SEC ID NO: 67);
- GGUUUGG (SEC ID NO: 68);
- GGUUUUGG (SEC ID NO: 69);
- GGUUUUUGG (SEC ID NO: 70);
- GGUUUUUUGG (SEC ID NO: 71);
- GGUUUUUUUGG (SEC ID NO: 72);
- GGUUUUUUUUGG (SEC ID NO: 73);
- GGUUUUUUUUUGG (SEC ID NO: 74);
- GGUUUUUUUUUUGG (SEC ID NO: 75);
- GGUUUUUUUUUUUGG (SEC ID NO: 76);
- GGUUUUUUUUUUUUGG (SEC ID NO: 77);
- GGUUUUUUUUUUUUUGG (SEC ID NO: 78);
- GGUUUUUUUUUUUUUUGG (SEC ID NO: 79);
- GGUUUUUUUUUUUUUUUGG (SEC ID NO: 80);
- GGGUUUGGG (SEC ID NO: 81);
- GGGUUUUGGG (SEC ID NO: 82);
- GGGUUUUUGGG (SEC ID NO: 83);
- GGGUUUUUUGGG (SEC ID NO: 84);
- GGGUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 85);
- GGGUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 86);
- GGGUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 87);
- GGGUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 88);
- GGGUUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 89);
- GGGUUUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 90);
- GGGUUUUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 91);
- GGGUUUUUUUUUUUUUUUGGGUUUUUUUUUUUUUUUGGGUUUUUUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 92);
- GGGUUUUUUUUUUUUUUUGGGGGUUUUUUUUUUUUUUUGGG (SEC ID NO: 93);
- GGGUUUGGGUUUGGGUUUGGGUUUGGGUUUGGGUUUGGGUUUGGGUUUGGG (SEC ID NO: 94);
- GGUUUUUUUUUUUUUUUGGG (rico en GU corto, SEC ID NO: 95)

o

- CCCUUUUUUUUUUUUUUUCCCUUUUUUUUUUUUUUUCCCUUUUUUUUUUUUUUUCCC (SEC ID NO: 96)
- CCCUUUCCCUUUCCCUUUCCCUUUCCCUUUCCCUUUCCCUUUCCCUUUCCC (SEC ID NO: 97)
- CCCUUUUUUUUUUUUUUUCCCCCCUUUUUUUUUUUUUUUCCC (SEC ID NO: 98)

o de una secuencia con al menos el 60%, 70%, 80%, 90% o incluso el 95% de identidad de secuencia con cualquiera de estas secuencias.

De acuerdo con otra realización particularmente preferente, estas secuencias de ácido nucleico inmunoestimulador, en particular ARNis, consisten o comprenden un ácido nucleico de fórmula (IV) o (V):

$$(N_uG_lX_mG_nN_v)_a \quad \textbf{(fórmula (IV)}$$

donde:

G es guanosina (guanina), uridina (uracilo) o un análogo de guanosina (guanina) o uridina (uracilo), de preferencia guanosina (guanina) o un análogo de la misma;

X es guanosina (guanina), uridina (el uracilo), adenosina (adenina), timidina (timidina), citidina (citosina), o un análogo de estos nucleótidos (nucleósidos), de preferencia uridina (uracilo) o un análogo de la misma;

N es una secuencia de ácido nucleico con una longitud de aproximadamente 4 a 50, de preferencia de aproximadamente 4 a 40, con mayor preferencia de aproximadamente 4 a 30 o 4 a 20 ácidos nucleicos, seleccionándose cada N independientemente de guanosina (guanina), uridina (uracilo), adenosina (adenina), timidina (timina), citidina (citosina) o un análogo de estos nucleótidos (nucleósidos);

a es un número entero de 1 a 20, de preferencia de 1 a 15, con la máxima preferencia de 1 a 10;

l es un número entero de 1 a 40, donde

cuando l = 1, G es guanosina (guanina) o un análogo de la misma,
cuando l > 1, al menos el 50% de estos nucleótidos (nucleósidos) son guanosina (guanina) o un análogo de la misma;

m es un número entero y es al menos 3; donde
cuando m = 3, X es uridina (uracilo) o un análogo de la misma, y
cuando m > 3, están presentes al menos 3 uridinas (uracilos) sucesivas o análogos de uridina (uracilo);

n es un número entero de 1 a 40, donde
cuando n = 1, G es guanosina (guanina) o un análogo de la misma,
cuando n > 1, al menos el 50% de estos nucleótidos (nucleósidos) son guanosina (guanina) o un análogo de la misma;

u,v pueden ser, independientemente entre sí, un número entero de 0 a 50, preferentemente donde
cuando u = 0, v ≥ 1, o
cuando v = 0, u ≥1;

donde la molécula de ácido nucleico de fórmula (IV) tiene una longitud de al menos 50 nucleótidos, de preferencia al menos 100 nucleótidos, con mayor preferencia de al menos 150 nucleótidos, incluso con mayor preferencia de al menos 200 nucleótidos y con máxima preferencia de al menos 250 nucleótidos.

$$(N_uC_lX_mC_nN_v)_a \quad \text{(formula (V))}$$

donde:

C es citidina (citosina), uridina (uracilo) o un análogo de citidina (citosina) o uridina (uracilo), de preferencia citidina (citosina) o un análogo de la misma;

X es guanosina (guanina), uridina (uracilo), adenosina (adenina), timidina (timidina), citidina (citosina) o un análogo de los nucleótidos (nucleósidos) mencionados anteriormente, de preferencia uridina (uracilo) o un análogo de la misma;

N es, en cada caso, una secuencia de ácido nucleico que tiene, independientemente entre sí, una longitud de aproximadamente 4 a 50, de preferencia de aproximadamente 4 a 40, con mayor preferencia de aproximadamente 4 a 30 o 4 a 20 ácidos nucleicos, seleccionándose cada N independientemente de guanosina (guanina), uridina (uracilo), adenosina (adenina), timidina (timidina), citidina (citosina) o un análogo de estos nucleótidos (nucleósidos);

a es un número entero de 1 a 20, de preferencia de 1 a 15, con máxima preferencia de 1 a 10;

l es un número entero de 1 a 40, donde
cuando l = 1, C es citidina (citosina) o un análogo de la misma,
cuando l > 1, al menos el 50% de estos nucleótidos (nucleósidos) son citidina (citosina) o un análogo de la misma;

m es un número entero y es al menos 3; donde
cuando m = 3, X es uridina (uracilo) o un análogo de la misma,
cuando m > 3, están presentes al menos 3 uridinas (uracilos) sucesivas o análogos de uridina (uracilo);

n es un número entero de 1 a 40, donde
cuando n = 1, C es citidina (citosina) o un análogo de la misma,
cuando n > 1, al menos el 50% de estos nucleótidos (nucleósidos) son citidina (citosina) o un análogo de la misma;

u, v, pueden ser independientemente entre sí un número entero de 0 a 50, preferentemente donde
cuando u = 0, v ≥ 1, o
cuando v = 0, u ≥1;

donde la molécula de ácido nucleico de fórmula (V) de acuerdo con la invención tiene una longitud de al menos 50 nucleótidos, de preferencia al menos 100 nucleótidos, con mayor preferencia al menos 150 nucleótidos, incluso con mayor preferencia al menos 200 nucleótidos y con la máxima preferencia al menos 250 nucleótidos.

Para la fórmula (V), cualquiera de las definiciones proporcionadas anteriormente para los elementos N (es decir, N_u y N_v) y X (X_m), en particular la estructura núcleo como se definió anteriormente, así como para los enteros a, l, m, n, u y v, se aplican de igual manera a los elementos de la fórmula (IV) correspondiente, donde en la fórmula (V) la estructura núcleo se define por $C_lX_mC_n$. La definición de los elementos contiguos N_u y N_v es idéntica a las definiciones proporcionadas anteriormente para N_u y N_v.

De acuerdo con una realización particularmente preferente, la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (IV) comprende, preferentemente consiste en, por ejemplo, cualquiera de las siguientes secuencias:

UAGCGAAGCUCUUGGACCUAGGUUUUUUUUUUUUUUUGGGUGCGUUCCUAGAA
GUACACG (SEQ ID NO: 99)

UAGCGAAGCUCUUGGACCUAGGUUUUUUUUUUUUUUUGGGUGCGUUCCUAGAA
GUACACGAUCGCUUCGAGAACCUGGAUCCAAAAAAAAAAAAAAACCCACGCAAGGA
UCUUCAUGUGC (SEQ ID NO: 100)

GGGAGAAAGCUCAAGCUUGGAGCAAUGCCCGCACAUUGAGGAAACCGAGUUGCAU
AUCUCAGAGUAUUGGCCCCCGUGUAGGUUAUUCUUGACAGACAGUGGAGCUUAU
UCACUCCCAGGAUCCGAGUCGCAUACUACGGUACUGGUGACAGACCUAGGUCGUC
AGUUGACCAGUCCGCCACUAGACGUGAGUCCGUCAAAGCAGUUAGAUGUUACACU
CUAUUAGAUC (SEQ ID NO: 101)

GGGAGAAAGCUCAAGCUUGGAGCAAUGCCCGCACAUUGAGGAAACCGAGUUGCAU
AUCUCAGAGUAUUGGCCCCCGUGUAGGUUAUUCUUGACAGACAGUGGAGCUUAU
UCACUCCCAGGAUCCGAGUCGCAUACUACGGUACUGGUGACAGACCUAGGUCGUC
AGUUGACCAGUCCGCCACUAGACGUGAGUCCGUCAAAGCAGUUAGAUGUUACACU
CUAUUAGAUCUCGGAUUACAGCUGGAAGGAGCAGGAGUAGUGUUCUUGCUCUAA
GUACCGAGUGUGCCCAAUACCCGAUCAGCUUAUUAACGAACGGCUCCUCCUCUUA
GACUGCAGCGUAAGUGCGGAAUCUGGGGAUCAAAUUACUGACUGCCUGGAUUAC
CCUCGGACAUAUAACCUUGUAGCACGCUGUUGCUGUAUAGGUGACCAACGCCCAC

UCGAGUAGACCAGCUCUCUUAGUCCGGACAAUGAUAGGAGGCGCGGUCAAUCUAC
UUCUGGCUAGUUAAGAAUAGGCUGCACCGACCUCUAUAAGUAGCGUGUCCUCUA
G (SEQ ID NO: 102)

GGGAGAAAGCUCAAGCUUGGAGCAAUGCCCGCACAUUGAGGAAACCGAGUUGCAU
AUCUCAGAGUAUUGGCCCCCGUGUAGGUUAUUCUUGACAGACAGUGGAGCUUAU
UCACUCCCAGGAUCCGAGUCGCAUACUACGGUACUGGUGACAGACCUAGGUCGUC
AGUUGACCAGUCCGCCACUAGACGUGAGUCCGUCAAAGCAGUUAGAUGUUACACU
CUAUUAGAUCUCGGAUUACAGCUGGAAGGAGCAGGAGUAGUGUUCUUGCUCUAA
GUACCGAGUGUGCCCAAUACCCGAUCAGCUUAUUAACGAACGGCUCCUCCUCUUA
GACUGCAGCGUAAGUGCGGAAUCUGGGGAUCAAAUUACUGACUGCCUGGAUUAC
CCUCGGACAUAUAACCUUGUAGCACGCUGUUGCUGUAUAGGUGACCAACGCCCAC
UCGAGUAGACCAGCUCUCUUAGUCCGGACAAUGAUAGGAGGCGCGGUCAAUCUAC
UUCUGGCUAGUUAAGAAUAGGCUGCACCGACCUCUAUAAGUAGCGUGUCCUCUA
GAGCUACGCAGGUUCGCAAUAAAAGCGUUGAUUAGUGUGCAUAGAACAGACCUCU
UAUUCGGUGAAACGCCAGAAUGCUAAAUUCCAAUAACUCUUCCCAAAACGCGUAC
GGCCGAAGACGCGCGCUUAUCUUGUGUACGUUCUCGCACAUGGAAGAAUCAGCG
GGCAUGGUGGUAGGGCAAUAGGGGAGCUGGGUAGCAGCGAAAAAGGGCCCCUGC
GCACGUAGCUUCGCUGUUCGUCUGAAACAACCCGGCAUCCGUUGUAGCGAUCCCG
UUAUCAGUGUUAUUCUUGUGCGCACUAAGAUUCAUGGUGUAGUCGACAAUAACA
GCGUCUUGGCAGAUUCUGGUCACGUGCCCUAUGCCCGGGCUUGUGCCUCUCAGG
UGCACAGCGAUACUUAAAGCCUUCAAGGUACUCGACGUGGGUACCGAUUCGUGAC
ACUUCCUAAGAUUAUUCCACUGUGUUAGCCCCGCACCGCCGACCUAAACUGGUCC
AAUGUAUACGCAUUCGCUGAGCGGAUCGAUAAUAAAAGCUUGAAUU (SEQ ID NO:
103)

GGGAGAAAGCUCAAGCUUAUCCAAGUAGGCUGGUCACCUGUACAACGUAGCCGGU
AUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGACCGUCUCAAGGUCCAAGUUAGUCUGCCU
AUAAAGGUGCGGAUCCACAGCUGAUGAAAGACUUGUGCGGUACGGUUAAUCUCC
CCUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUAGUAAAUGCGUCUACUGAAUCCAGCGAUGA
UGCUGGCCCAGAUC (SEQ ID NO: 104)

GGGAGAAAGCUCAAGCUUAUCCAAGUAGGCUGGUCACCUGUACAACGUAGCCGGU
AUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGACCGUCUCAAGGUCCAAGUUAGUCUGCCU
AUAAAGGUGCGGAUCCACAGCUGAUGAAAGACUUGUGCGGUACGGUUAAUCUCC
CCUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUAGUAAAUGCGUCUACUGAAUCCAGCGAUGA
UGCUGGCCCAGAUCUUCGACCACAAGUGCAUAUAGUAGUCAUCGAGGGUCGCCU
UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGGCCCAGUUCUGAGACUUCGCUAGAGACUAC
AGUUACAGCUGCAGUAGUAACCACUGCGGCUAUUGCAGGAAAUCCCGUUCAGGU
UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUCCGCUCACUAUGAUUAAGAACCAGGUGGAGUGU
CACUGCUCUCGAGGUCUCACGAGAGCGCUCGAUACAGUCCUUGGAAGAAUCUUU
UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGUGCGACGAUCACAGAGAACUUCUAUUCAUGCAG
GUCUGCUCUA (R722A or isRNA722A; SEQ ID NO: 105).

GGGAGAAAGCUCAAGCUUAUCCAAGUAGGCUGGUCACCUGUACAACGUAGCCGGU
AUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGACCGUCUCAAGGUCCAAGUUAGUCUGCCU
AUAAAGGUGCGGAUCCACAGCUGAUGAAAGACUUGUGCGGUACGGUUAAUCUCC
CCUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUAGUAAAUGCGUCUACUGAAUCCAGCGAUGA
UGCUGGCCCAGAUCUUCGACCACAAGUGCAUAUAGUAGUCAUCGAGGGUCGCCU
UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGGCCCAGUUCUGAGACUUCGCUAGAGACUAC
AGUUACAGCUGCAGUAGUAACCACUGCGGCUAUUGCAGGAAAUCCCGUUCAGGU
UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUCCGCUCACUAUGAUUAAGAACCAGGUGGAGUGU
CACUGCUCUCGAGGUCUCACGAGAGCGCUCGAUACAGUCCUUGGAAGAAUCUUU
UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGUGCGACGAUCACAGAGAACUUCUAUUCAUGCAG
GUCUGCUCUAG (R722B or isRNA722B; SEQ ID NO: 122)

GGGAGAAAGCUCAAGCUUAUCCAAGUAGGCUGGUCACCUGUACAACGUAGCCGGU
AUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGACCGUCUCAAGGUCCAAGUUAGUCUGCCU
AUAAAGGUGCGGAUCCACAGCUGAUGAAAGACUUGUGCGGUACGGUUAAUCUCC
CCUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUAGUAAAUGCGUCUACUGAAUCCAGCGAUGA
UGCUGGCCCAGAUCUUCGACCACAAGUGCAUAUAGUAGUCAUCGAGGGUCGCCU
UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUGGCCCAGUUCUGAGACUUCGCUAGAGACUAC
AGUUACAGCUGCAGUAGUAACCACUGCGGCUAUUGCAGGAAAUCCCGUUCAGGU
UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUCCGCUCACUAUGAUUAAGAACCAGGUGGAGUGU
CACUGCUCUCGAGGUCUCACGAGAGCGCUCGAUACAGUCCUUGGAAGAAUCUUU

UUUUUUUUUUUUUUUUUUUGUGCGACGAUCACAGAGAACUUCUAUUCAUGCAG
GUCUGCUCUAGAACGAACUGACCUGACGCCUGAACUUAUGAGCGUGCGUAUUUU
UUUUUUUUUUUUUUUUUUUCCUCCCAACAAAUGUCGAUCAAUAGCUGGGCUGU
UGGAGACGCGUCAGCAAAUGCCGUGGCUCCAUAGGACGUGUAGACUUCUAUUUU
UUUUUUUUUUUUUUUUUUCCCGGGACCACAAAUAAUAUUCUUGCUUGGUUGGGC
GCAAGGGCCCCGUAUCAGGUCAUAAACGGGUACAUGUUGCACAGGCUCCUUUUU
UUUUUUUUUUUUUUUUUUUCGCUGAGUUAUUCCGGUCUCAAAAGACGGCAGACG
UCAGUCGACAACACGGUCUAAAGCAGUGCUACAAUCUGCCGUGUUCGUGUUUUU
UUUUUUUUUUUUUUUUGUGAACCUACACGGCGUGCACUGUAGUUCGCAAUUCAU
AGGGUACCGGCUCAGAGUUAUGCCUUGGUUGAAAACUGCCCAGCAUACUUUUUU
UUUUUUUUUUUUUUUCAUAUUCCCAUGCUAAGCAAGGGAUGCCGCGAGUCAUGU
UAAGCUUGAAUU (SEQ ID NO: 106)

o una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias definidas anteriormente.

De acuerdo con otra realización particularmente preferente, la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (V) comprende, preferentemente consiste en, por ejemplo, cualquiera de las siguientes secuencias:

UAGCGAAGCUCUUGGACCUACCUUUUUUUUUUUUUUCCCUGCGUUCCUAGAAGU
ACACG (SEQ ID NO: 107)
o
UAGCGAAGCUCUUGGACCUACCUUUUUUUUUUUUUUCCCUGCGUUCCUAGAAG
UACACGAUCGCUUCGAGAACCUGGAUGGAAAAAAAAAAAAAAAGGGACGCAAGGAU
CUUCAUGUGC (SEQ ID NO: 108)

o una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos 90% y con máxima preferencia al menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias definidas anteriormente.

En una realización preferente adicional, la molécula de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico aquí definido también se puede presentar en forma de un ARN modificado.

De acuerdo con una primera realización, el ARN del complejo de carga portador polimérico aquí definido se puede proporcionar como un “ARN estabilizado”, preferentemente como un ARN esencialmente resistente a la degradación *in vivo* (por ejemplo por exo- o endo-nucleasas) como se definió anteriormente.

De acuerdo con otra realización, la carga de ácido nucleico del complejo de carga portador polimérico aquí definido se puede modificar como se define aquí y/o estabilizar, especialmente si la molécula de ácido nucleico está en forma de un ácido nucleico codificante, por ejemplo un ARNm, modificando el contenido en G/C de la molécula de ácido nucleico, en particular ARNm, preferentemente de la región codificante del mismo como se define aquí.

Las moléculas de ácido nucleico utilizadas aquí como carga comprendidas en el complejo de carga portador polimérico como se define aquí se pueden preparar utilizando cualquier método conocido en la técnica, incluyendo los métodos de síntesis de ácidos nucleicos como se definen en la presente.

Además, la presente invención abarca explícitamente variantes y fragmentos de las moléculas de ácido nucleico como se definen aquí comprendidas como carga de ácido nucleico en el complejo de carga portador polimérico.

Moléculas de carga de ácido nucleico particularmente preferentes en el contexto de la presente invención son moléculas de ácido nucleico que comprenden, preferentemente que consisten en, una secuencia de ácido

nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 o 122 o una secuencia al menos un 60%, de preferencia al menos 70%, de preferencia al menos 80%, con mayor preferencia al menos 90% y con la máxima preferencia al menos un 95% idéntica a la SEQ ID NO: 105 o 122.

En el complejo de carga portador polimérico, el componente catiónico del portador polimérico como se define aquí y la carga de ácido nucleico típicamente se proporcionan en una proporción molar de aproximadamente 1 a 1000, de preferencia en una proporción molar de aproximadamente 5 a 500, con mayor preferencia en una proporción molar de aproximadamente 10 a 2500, incluso con la máxima preferencia en una proporción molar de aproximadamente 25 a 200, y con la máxima preferencia en una proporción molar de aproximadamente 25 a 100 portador polimérico:ácido nucleico.

Además, en el complejo de carga portador polimérico, el componente catiónico del portador polimérico como se define aquí y la carga de ácido nucleico preferentemente se proporcionan en una proporción N/P de al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,75, 1, 1,5 o 2. De preferencia, la proporción de N/P queda dentro de un rango de aproximadamente 0,1, 0,3, 0,4, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5 o 2 a 20, de preferencia en un rango de aproximadamente 0,2 (0,5 o 0,75 o 1,0) a 12, con mayor preferencia en una proporción N/P de aproximadamente 0,4 (0,75 o 1,0) a 10, e incluso con la máxima preferencia en una proporción N/P de aproximadamente 0,4 (0,75 o 1,0) a 5. Con mayor preferencia, la proporción N/P está en una proporción entre 0,1 y 0,9. En este contexto, la proporción N/P es una medida de la carga iónica del componente catiónico (cadena lateral) del portador polimérico o del portador polimérico como tal. En particular, si las propiedades catiónicas del componente catiónico se deben a átomos de nitrógeno (por ejemplo de las cadenas laterales de aminoácidos), la proporción N/P expresa la proporción entre átomos de nitrógeno básicos y residuos fosfato en la estructura del nucleótido, considerando que los átomos de nitrógeno (cadena lateral) del componente catiónico del portador polimérico contribuyen a cargas positivas y el fosfato de la estructura fosfato del ácido nucleico contribuye a la carga negativa. En general, un fosfato proporciona una carga negativa, por ejemplo un nucleótido en la molécula de ácido nucleico con carga proporciona una carga negativa. En los ejemplos se proporciona una fórmula. La proporción N/P se define como la proporción nitrógeno/fosfato (proporción N/P) del complejo de carga portador polimérico inventivo total. Esto típicamente es ilustrativo para el contenido/cantidad de componentes catiónicos del portador polimérico y las características de contenido/cantidad de ácidos nucleicos unidos o complejados en el complejo de carga portador polimérico inventivo. Esto se puede calcular sobre la base de que, por ejemplo, 1 µg de ARN típicamente contiene aproximadamente 3 nmol de residuos fosfato, con la condición de que el ARN exhiba una distribución estadística de bases. Adicionalmente, 1 nmol de péptido típicamente contiene aproximadamente x nmol de residuos de nitrógeno dependiendo del peso molecular y del número de sus aminoácidos (catiónicos).

En este contexto, es preferente que en el complejo de carga portador polimérico, el componente catiónico del portador polimérico como se define aquí y la carga de ácido nucleico se proporcionen con una proporción N/P de al menos aproximadamente 1 o, de preferencia en un rango de aproximadamente 1 a 20 para aplicaciones *in vitro* (por ejemplo en el caso de las células extraídas del paciente se podría tratar *in vitro* con la composición farmacéutica inventiva y posteriormente administrarla al paciente).

Para aplicaciones *in vivo* de la composición farmacéutica inventiva, se prefiere una proporción N/P de al menos 0,1 (0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6), de preferencia un rango de aproximadamente 0,1 (0,2, 0,3, 0,4,, 0,5 o 0,6) hasta 1,5. Incluso especialmente preferente es una variación de la proporción N/P 0,1 o 0,2 a 0,9 o un rango de la proporción N/P de 0,5 a 0,9.

En el caso específico de que se pretenda la inducción de IFN-α, se prefiere una proporción N/P de al menos 0,1 (0,2, 0,3, 0,4, 0,5, o 0,6) o un rango de la proporción N/P de 0,1 a 1 o se prefiere en mayor medida un rango de la proporción N/P de 0,1 o 0,2 a 0,9 o un rango de la proporción N/P de 0,5 a 0,9. De otra manera, si se pretendiera la inducción de TNF α, sería preferente una proporción N/P de 1 a 20.

La proporción N/P influye significativamente en la carga superficial del complejo de carga portador polimérico resultante. Así, es preferente que el complejo de carga portador polimérico resultante esté cargado positivamente para aplicaciones *in vitro* y cargado de manera negativa o neutra para aplicaciones *in vivo*. La carga superficial del complejo de carga portador polimérico resultante se puede indicar como el potencial zeta, el cual se puede medir mediante el método de electroforesis Doppler utilizando un Zetasizer Nano (Malvern Instruments, Malvern, UK). En general, una proporción N/P inferior a 1 da como resultado un potencial zeta negativo y una proporción N/P superior a 1 da como resultado un potencial zeta positivo (dentro del alcance de los errores típicos de medición).

En algunas realizaciones, la carga superficial del complejo de carga portador polimérico, preferentemente el potencial zeta, es positivo, es decir superior a 0 mV, tal como más de 1 mV, más de 2 mV, más de 4 mV, más de 5 mV o más de 10 mV. En realizaciones alternativas, la carga superficial del complejo de carga portador

polimérico, de preferencia el potencial zeta, es negativo, es decir inferior a 0 mV, tal como menos de -1 mV, menos de -2 mV, menos de -4 mV, menos de -5 mV o menos de -10 mV, tal como entre aproximadamente -1 mV y -50 mV, entre aproximadamente -2 mV y -40 mV o entre aproximadamente -5 mV y -30 mV.

Preferentemente, el complejo de carga portador polimérico como se utiliza en la presente invención, tal como su uso como adyuvante, es capaz de activar una reacción inmunitaria (innata) no antígeno específica (como se proporciona por el sistema inmunitario innato), de preferencia de forma inmunoestimulante. Una reacción inmunitaria general se puede producir de varias formas. Un factor importante para una respuesta inmunitaria adecuada es la estimulación de diferentes sub-poblaciones de células T. Los linfocitos T típicamente se diferencian en dos sub-poblaciones, células T auxiliares 1 (Th1) y células T auxiliares 2 (Th2), con las cuales el sistema inmunitario es capaz de destruir patógenos (por ejemplo antígenos) intracelulares (Th1) y extracelulares (Th2). Las dos poblaciones celulares Th difieren en el patrón de las proteínas efectoras (citoquinas) producidas. Así, las células Th1 ayudan a la respuesta inmunitaria celular mediante la activación de macrófagos y células T citotóxicas. Las células Th2, por otro lado, estimulan la respuesta inmunitaria humoral mediante la estimulación de células B para la conversión en células plasmáticas y mediante la formación de anticuerpos (por ejemplo contra antígenos). Por tanto, la proporción Th1/Th2 es de gran importancia en la respuesta inmunitaria. En relación a la presente invención, la proporción Th1/Th2 de la respuesta inmunitaria preferentemente está desplazada por el agente inmunoestimulante, en particular, el complejo de carga portador polimérico, en la dirección hacia la respuesta celular, es decir hacia la respuesta Th1, y a la respuesta inmunitaria predominantemente celular que se induce con ello. Como se describió anteriormente, el complejo de carga portador polimérico puede inducir una respuesta inmunitaria innata no específica, lo que puede permitir el apoyo de una respuesta inmunitaria adaptativa específica producida por el antígeno.

Determinación de la capacidad inmunoestimuladora (innata) o adyuvante de un componente en la composición farmacéutica inventiva:

Para determinar la capacidad inmunoestimuladora de un agente o adyuvante inmunoestimulante (en particular de un complejo de carga con un portador polimérico como se utiliza en la presente invención), en la técnica se conocen y se pueden utilizar diversos métodos. Por ejemplo, en los métodos *in vitro* es ventajoso utilizar compuestos por su capacidad para inducir citoquinas que (exclusivamente o al menos típicamente) forman parte del sistema inmunitario innato y, con ello (como arma adicional del sistema inmunitario), típicamente mejoran la inducción de una respuesta inmunitaria antígeno-específica provocada por un antígeno. Para este fin, por ejemplo se pueden aislar PBMC de muestras sanguíneas y estimular con el agente o adyuvante inmunoestimulante particular. Después de la incubación, la secreción de las citoquinas deseadas (por ejemplo como reacción de una activación de los receptores PAMP) típicamente formará parte del sistema inmunitario innato (y no del sistema inmunitario antígeno-específico), determinándose mediante ELISA. Estas citoquinas seleccionadas se pueden utilizar en la técnica como determinantes de la inducción de una respuesta inmunitaria innata en el cuerpo. En este contexto, preferentemente se mide la secreción de TNF-alfa e IFN-alfa para determinar la respuesta (inmunitaria innata) no específica evocada por un compuesto o complejo. En especial, el IFN-alfa desempeña una función importante en la inducción de una respuesta inmunitaria no específica después de una infección viral y se puede utilizar como indicador de la inducción de una respuesta inmunitaria adaptativa modificada por Th1, lo cual es particularmente preferente en el contexto del tratamiento de cáncer o enfermedades tumorales. Por consiguiente, es particularmente preferente que el compuesto o complejo inmunoestimulador probado en el análisis de selección induzca la secreción de, por ejemplo, IFN-alfa. Este compuesto o complejo luego se puede aplicar, por ejemplo, para su uso como agente inmunoestimulante (activa la respuesta inmunitaria no específica (innata)) en terapias de vacunación.

El IFN-alfa forma parte de la familia de interferones tipo I. Los interferones tipo I (IFN) son citoquinas pleiotrópicas esenciales para apoyar las respuestas inmunitarias anti-virales. Inducen apoptosis en las células infectadas con virus y resistencia celular a la infección viral, además de activar las células citolíticas (NK) y las células T. Los interferones tipo I tienen efectos sobre un gran conjunto de citoquinas y quimioquinas que, *inter alia*, influyen en la maduración de inmunocitos, albergando funciones efectoras, y en la apoptosis. Típicamente, una función principal del IFN-alfa es la inducción de un estado de cebado que afecta a la producción y regulación de otros mediadores, incluyendo citoquinas. Por ejemplo, la señalización de IFN-alfaβ sobre-regula la producción de IFN-alfaγ mediante células dendríticas (DC) y células T y, con ello, favorece la inducción y el mantenimiento de las células Th1. La modificación de una respuesta inmunitaria en la dirección de una respuesta inmunitaria a Th1 puede ser particularmente importante cuando se utilizan vacunas proteínicas o peptídicas, ya que estas vacunas usualmente inducen una respuesta inmunitaria basada Th2 que, por consiguiente, evita o disminuye la inducción de células T citotóxicas.

Por tanto, se prefiere que un compuesto o complejo a utilizar como un adyuvante en el contexto de la presente invención tenga la propiedad preferente de modificar una respuesta inmunitaria antígeno-específica provocada

por un antígeno hacia una respuesta inmunitaria basada en Th1. La dirección de una respuesta inmunitaria inducida por un antígeno normalmente se mide determinando la inducción de diversos subtipos de anticuerpos antígeno-específicos y la inducción de células T $CD8^+$ citotóxicas antígeno-específicas. En este contexto, el anticuerpo subtipo IgG1 representa la inducción de una respuesta inmunitaria basada en Th2 y la inducción del anticuerpo subtipo IgG2a y la inducción de células T citotóxicas representan la inducción de una respuesta inmunitaria basada en Th1. La inducción de anticuerpos antígeno-específicos típicamente se determina midiendo el título de anticuerpos en sangre de la vacuna mediante ELISA. La inducción de células T citotóxicas antígeno-específicas típicamente se determina midiendo la secreción de IFN-gamma en esplenocitos después de la estimulación con péptidos antígeno-específicos por ELISPOT. En este contexto, la inducción de la secreción de IFN-gamma evidencia que están presentes células T citotóxicas antígeno-específicas en el bazo y que específicamente pueden atacar aquellas células que presenten epítopos del antígeno sobre moléculas de MHC y sobre sus superficies.

Para determinar las propiedades benéficas de un adyuvante, típicamente se realizan vacunaciones *in vivo*. Con ello, es posible investigar si el adyuvante o el compuesto o complejo inmunoestimulador mejora una respuesta inmunitaria antígeno-específica provocada por la vacuna y, además, si puede modificar una respuesta inmunitaria antígeno-específica en la dirección deseada para exhibir propiedades adyuvantes. En particular, en la inducción de una respuesta inmunitaria anti-tumoral, la inducción de una respuesta inmunitaria modificada por Th1, en especial la inducción de células T citotóxicas, se cree que desempeña una función principal, debido a que se cree que la inducción de células T citotóxicas antígeno-específicas representan un pre-requisito indispensable para el combate exitoso de un tumor.

Por consiguiente, los métodos para seleccionar, probar y/o investigar un compuesto o complejos que exhiban propiedades como adyuvantes son bien conocidos en la técnica y se pueden aplicar fácilmente, por ejemplo mediante pruebas ELISA, que miden la respuesta inmunitaria producida por los compuestos/complejos probados.

Un método para preparar una composición farmacéutica de la invención puede comprender los pasos de: (i) proporcionar un complejo de carga portador polimérico como se define aquí en cualquier lugar; (ii) proporcionar un antígeno como se define aquí en cualquier lugar; y (iii) combinar dicho complejo de carga portador polimérico y el antígeno. El paso de combinación (iii) puede realizarse brevemente antes de la administración a un paciente (tal como aproximadamente 1, 5, 15, 30 o 60 minutos antes, hasta 72 horas antes de la administración), o se puede realizar durante la preparación de la composición farmacéutica. El experto respectivo (por ejemplo un doctor o un profesional de la salud o un fabricante) será consciente de las metodologías rutinarias adecuadas para este paso de combinación.

Un método para preparar el complejo de carga portador polimérico como se define aquí puede comprender los siguientes pasos:

a) proporcionar al menos una proteína o péptido catiónico como se define aquí y/o al menos un polímero catiónico o policatiónico y opcionalmente al menos un componente aminoácido (AA) como se define aquí, comprendiendo cada uno al menos una porción -SH,
b) proporcionar al menos una molécula de ácido nucleico como se define aquí, preferentemente en las proporciones mencionadas anteriormente,
c) mezclar los componentes proporcionados en los pasos a) y b), preferentemente en un entorno básico o neutro como se define aquí, de preferencia en presencia de oxígeno o un iniciador adicional como se define aquí, de preferencia a un pH, a una temperatura y en un momento como se define aquí, y entonces condensar y así polimerizar los componentes catiónicos proporcionados en el paso a) con cada uno de los otros enlaces disulfuro (en una condensación de polimerización o policondensación) para obtener el portador polimérico y complejar la molécula de ácido nucleico proporcionada en el paso b) con los componentes catiónicos proporcionados en el paso a),
d) opcionalmente purificar el complejo de carga portador polimérico obtenido de acuerdo con el paso c), preferentemente utilizando un método como se define aquí,
e) opcionalmente liofilizar el complejo de carga portador polimérico obtenido de acuerdo con el paso c) o d).

El método para preparar el complejo de carga portador polimérico como se describe aquí puede comprender una polimerización de condensación multi-etapa o una reacción de policondensación vía las porciones -SH de los eductos, por ejemplo péptidos o polímeros catiónicos como se definen aquí y opcionalmente los componentes aminoácido (AA) adicionales en el paso c). La polimerización de condensación o la reacción de policondensación que ocurre simultáneamente con la complejación o unión electrostática de la molécula de ácido nucleico preferentemente conduce al complejo de carga portador polimérico, donde el portador polimérico es un polímero de condensación, donde componentes individuales se unen mediante enlaces disulfuro.

Tal como se describe aquí en el paso a) del método para preparar el complejo de carga portador polimérico, se proporciona al menos una proteína o péptido catiónico o policatiónico, como define aquí y/o al menos un al polímero catiónico o policatiónico como se define aquí, preferentemente en las proporciones indicadas anteriormente. Estos componentes se mezclan en el paso c) con la molécula de ácido nucleico proporcionada en el paso b), preferentemente en un entorno básico o neutro como se define aquí, de preferencia en presencia de oxígeno o un iniciador adicional como se define aquí, preferentemente a un pH y a una temperatura y en un momento como se define aquí, y entonces se condensan y así se polimerizan estos compuestos entre sí vía enlaces disulfuro (en una condensación o policondensación de polimerización) para obtener un portador polimérico complejado con la molécula de ácido nucleico como se define aquí.

De acuerdo con una alternativa, en el paso a) del método para preparar el complejo de carga portador polimérico, se proporciona al menos una proteína o péptido catiónico o policatiónico y/o al menos un polímero catiónico o policatiónico como se definen aquí y opcionalmente al menos un componente aminoácido (AA), proporcionándose en el paso a) como se define aquí, y se utilizan para una condensación o policondensación de polimerización y una reacción de complejación antes de agregar el ácido nucleico del paso b), aunque utilizando las mismas condiciones de polimerización señaladas para el paso c). El portador polimérico polimerizado y el ácido nucleico del paso b) luego se mezclan en el paso c). Preferentemente, todos los componentes se proporcionan en las proporciones indicadas anteriormente y se mezclan, de preferencia en un entorno básico o neutro como se define aquí, de preferencia en presencia de oxígeno o un iniciador adicional como se define aquí, de preferencia a un pH, a una temperatura y en momento como se definen aquí. Con el mezclado y el inicio de la reacción, los componentes se condensan y así se polimerizan entre sí vía enlaces disulfuro (en una condensación o policondensación de polimerización) para obtener un portador polimérico complejado con la molécula de ácido nucleico como se define aquí.

En ambas alternativas anteriores, se pueden seleccionar diferentes portadores poliméricos, en particular diferentes péptidos y/o diferentes polímeros, en la polimerización de condensación, como se indicó anteriormente. En este contexto, la selección de diferentes componentes del portador polimérico típicamente depende de las propiedades deseadas del portador polimérico final y de la fuerza catiónica deseada del portador polimérico final. Por consiguiente, el contenido de componentes catiónicos además se puede “diluir” o modificar en la alternativa anterior del paso a), por ejemplo introduciendo un componente aminoácido (AA) como se define aquí, preferentemente en las proporciones definidas anteriormente. Con ello, se puede obtener un portador polimérico modificado donde el carácter catiónico del portador polimérico sin modificar típicamente permanece dentro de las limitaciones aquí definidas. Así, las propiedades del portador polimérico final se pueden ajustar según se desee con las propiedades de los componentes (AA) insertando un componente aminoácido (AA) como se define aquí en el paso a).

En el paso c), al menos una proteína o péptido catiónico o policatiónico como se define aquí y/o al menos un polímero catiónico o policatiónico como se define aquí y opcionalmente al menos un componente aminoácido (AA) y el al menos un ácido nucleico como se define aquí preferentemente están contenidos en un entorno básico o neutro en el paso a) del método inventivo de preparación del complejo de carga portador polimérico inventivo. Este entorno básico o neutro típicamente tienen un rango de pH entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10, de preferencia entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9, con mayor preferencia entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8, por ejemplo aproximadamente 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5 o 9 o cualquier rango seleccionado de cualquiera de dos de los valores mencionados anteriormente.

Además, la temperatura de la solución en el paso c) preferentemente está en un rango de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 60 °C, con mayor preferencia de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 40 °C, incluso con mayor preferencia de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C y con la máxima preferencia de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, por ejemplo aproximadamente 25 °C.

En el paso c) del método para preparar el complejo de carga portador polimérico como se describe aquí, se pueden utilizar tampones adecuados. Los tampones preferidos pueden comprender, aunque no se limitan a, aquellos preferentemente seleccionados de tampones carbonato, tampones borato, tampón Bicina, tampón CHES, tampón CAPS, tampones que contienen etanolamina, HEPES, tampón MOPS, tampón fosfato, tampón PIPES, tampón Tris, tampón de tricina, tampón TAPS y/o tampón TES como agentes tampón. En particular es prefente un tampón carbonato.

Con la mezcla de los componentes, de preferencia en presencia de oxígeno, de preferencia en presencia de un entorno básico o neutro como se define aquí, se inicia la polimerización de condensación o reacción de policondensación y la complejación de al menos una molécula de ácido nucleico. Para este fin, la mezcla del paso c) preferentemente se expone a oxígeno o se puede iniciar utilizando un iniciador adicional, por ejemplo una cantidad catalítica de un agente oxidante, por ejemplo DMSO, etc. al inicio de la polimerización de condensación o reacción de policondensación de al menos una proteína o péptido catiónico o policatiónico y/o

al menos un polímero catiónico o policatiónico y opcionalmente al menos un componente aminoácido (AA) como se define aquí, se condensan y así se polimerizan entre sí vía enlaces disulfuro (condensación o policondensación de polimerización). En este paso a) de la reacción, preferentemente se crean polímeros lineales utilizando monómeros con al menos una porción -SH reactiva, es decir al menos una proteína o péptido catiónico o policatiónico y/o al menos un polímero catiónico o policatiónico y opcionalmente al menos un componente aminoácido (AA) como se define aquí, presentando cada componente una porción -SH- libre como se define aquí, por ejemplo en sus extremos terminales. Sin embargo, se pueden utilizar componentes con más de una, de preferencia dos porciones -SH- libres, lo cual puede conducir a polímeros ramificados. Simultáneamente a la reacción de polimerización, los polímeros catiónicos se unen a al menos una molécula de ácido nucleico y con esto la complejan.

De acuerdo con una alternativa, el complejo de carga portador polimérico se pueden modificar además con un componente (AA) como se define aquí.

De acuerdo con un primer ejemplo, un componente (AA) (por ejemplo un ligando) está unido al componente catiónico antes de proporcionar el componente catiónico en el paso a) vía cualquier funcionalidad como se define aquí, por ejemplo una porción -SH. Este componente (AA) (o por ejemplo un ligando) preferentemente está unido al componente catiónico en un terminal de este componente. Si la unión se lleva a cabo vía una porción -SH, los componentes catiónicos preferentemente se proporcionan con dos (o incluso más) porciones -SH-. El componente (AA) (o por ejemplo un ligando) de preferencia porta únicamente una porción -SH. En este caso, una porción -SH del componente catiónico preferentemente está protegida en un primer paso utilizando un grupo protector, como se conoce en la técnica. Luego, el componente catiónico se puede unir a un componente L para formar un primer enlace disulfuro vía la porción -SH no protegida. La porción -SH protegida del componente catiónico luego típicamente se desprotege para reacciones adicionales.

Alternativamente, el componente (AA) (o por ejemplo un ligando) mencionado anteriormente se puede utilizar en el paso c) para acoplarse con los componentes catiónicos proporcionados en el paso a) anteriormente, por ejemplo vía enlaces disulfuro, sin bloquear las porciones -SH libres. En este contexto se pueden utilizar todos los métodos conocidos por el experto o definidos aquí para unir el componente (AA) al componente catiónico o al portador polimérico.

Alternativamente, un componente (AA) (o por ejemplo un ligando) se puede unir al complejo de carga portador polimérico después del paso c) vía cualquier funcionalidad como se define aquí, por ejemplo una porción -SH. En este contexto, se prefiere que el componente (AA) (por ejemplo un ligando) esté unido vía las porciones -SH libres de los componentes del portador polimérico.

De acuerdo con el paso c) del método para preparar el complejo de carga portador polimérico como se describe aquí, al menos una molécula de ácido nucleico como se define aquí se mezcla con los componentes catiónicos proporcionados en el paso b), de preferencia en las proporciones mencionadas anteriormente. Típicamente, en el complejo de carga portador polimérico, los componentes catiónicos como se definen aquí, y al menos una molécula de ácido nucleico se proporcionan en una proporción molar de aproximadamente 5 a 10.000, de preferencia en una proporción molar de aproximadamente 5 a 5.000, con mayor preferencia en una proporción molar de aproximadamente 10 a 2.500, incluso con mayor preferencia en una proporción molar de aproximadamente 10 a 1.000 polímero catiónico:ácido nucleico. Preferentemente, las proporciones N/P son como se indicaron anteriormente. En este contexto, es particularmente preferente que las proporciones N/P se seleccionen adecuadamente evitando la aglomeración y toxicidad *in vivo*.

En una realización específica, los componentes (AA) definidos anteriormente que no comprenden porciones -SH se pueden agregar en el paso c), incorporándose así al complejo de carga portador polimérico sin polimerización mediante las porciones -SH (terminales). Con ello, estos componentes (AA) típicamente no están enlazados covalentemente ni se incluyen no covalentemente en el complejo como componente adicional. En este contexto particular, se prefiere la incorporación de al menos un antígeno o un fragmento, variante y/o derivado del mismo, proporcionado como una proteína o péptido en el complejo de carga portador polimérico como componente (AA). Esta realización es particularmente preferente si AA es ovoalbúmina o un fragmento de ovoalbúmina. Así, en una realización particularmente preferida, si AA es ovoalbúmina o un fragmento de la misma, el AA no está unido covalentemente al complejo de carga portador polimérico, por ejemplo el AA no está unido covalentemente al complejo de carga portador polimérico mediante enlaces disulfuro.

De acuerdo con un paso d) adicional del método para preparar el complejo de carga portador polimérico como se describe aquí, el complejo de carga portador polimérico obtenido de acuerdo con el paso c) opcionalmente se purifica. La purificación se puede realizar utilizando métodos cromatográficos, tales como HPLC, FPLC, GPS, diálisis, etc.

De acuerdo con un paso e) adicional del método para preparar el complejo de carga portador polimérico como se describe aquí, el complejo de carga portador polimérico obtenido de acuerdo con el paso c) o d) opcionalmente se liofiliza. Para ello, se puede agregar cualquier crioprotector o lioprotector adecuado al complejo de carga portador polimérico obtenido en el paso c) o d).

El método para preparar el complejo de carga portador polimérico como se define aquí es particularmente adecuado para adaptar las propiedades químicas del complejo de carga portador polimérico a una selección específica de los componentes del portador polimérico, evitando así la aglomeración y la toxicidad *in vivo*.

Como un segundo ingrediente, la composición farmacéutica inventiva comprende al menos un antígeno proteico o peptídico seleccionado de un antígeno procedente de un patógeno asociado a una enfermedad infecciosa, un antígeno asociado a alergia o a una enfermedad alérgica, un antígeno asociado a una enfermedad autoinmune o un antígeno asociado a un cáncer o a una enfermedad tumoral, o en cada caso un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteico o peptídico.

El antígeno incluido como segundo ingrediente en la composición farmacéutica es un antígeno peptídico o proteínico, o un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno peptídico o proteínico.

a) Antígenos provenientes de un patógeno asociado a una enfermedad infecciosa:

Los antígenos provenientes de un patógeno asociado a una enfermedad infecciosa se derivan de un patógeno asociado con la inducción de una enfermedad infecciosa. En ciertas realizaciones, dicho antígeno es un antígeno péptido o proteínico, o un fragmento, variante y/o derivado del antígeno peptídico o proteínico, y/o está comprometido en, proporcionado como y/o derivado de (por ejemplo una preparación de) un patógeno inactivado o atenuado (por ejemplo un virus tal como cualquiera de los descritos aquí). En este contexto, el antígeno peptídico o proteínico puede estar comprendido en, proporcionado como y/o derivado de (por ejemplo una preparación de) un patógeno atenuado o inactivado (por ejemplo un virus tal como cualquiera de los descritos aquí) asociado con una enfermedad infecciosa.

En realizaciones alternativas de todos los aspectos de la invención, un antígeno peptídico o proteínico utilizado en la presente invención no es uno comprendido en (por ejemplo una preparación de) virus inactivados o atenuados (tales como cualesquiera de los aquí descritos o cualquier patógeno aquí descrito); y/o es uno que no se proporciona como (por ejemplo una preparación) de un virus o patógeno inactivado o atenuado; y/o uno que no se deriva de (por ejemplo una preparación de) un virus o patógeno inactivado o atenuado. Por ejemplo, el antígeno utilizado en cualquier aspecto de la presente invención puede ser, o puede proporcionarse como, un antígeno proteínico o peptídico aislado y/o purificado. Como entenderá el experto, un antígeno aislado (y/o purificado) incluye tales antígenos presentes (o proporcionados) en una composición (inicial) con menos de aproximadamente el 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 2% o 1% de componentes no deseados u otros componentes específicos, tales como otras proteínas/péptidos o impurezas.

En realizaciones particulares, el antígeno proteínico o peptídico utilizado en la presente invención es un antígeno recombinante, por ejemplo preparado utilizando producción recombinante, tal como utilizando aquellas metodologías aquí descritas. En realizaciones alternativas, el antígeno proteínico o peptídico utilizado en la presente invención es un antígeno sintético, por ejemplo preparado utilizando síntesis peptídica, tal como utilizando aquellas metodologías aquí descritas.

Antígenos procedentes de un patógeno asociado a una enfermedad infeccionsa se seleccionan de antígenos provenientes de los patógenos Acinetobacter baumannii, Anaplasma genus, Anaplasma phagocytophilum, Ancylostoma braziliense, Ancylostoma duodenale, Arcanobacterium haemolyticum, Ascaris lumbricoides, Aspergillus genus, Astroviridae, Babesia genus, Bacillus anthracis, Bacillus cereus, Bartonella henselae, BK virus, Blastocystis hominis, Blastomyces dermatitidis, Bordetella pertussis, Borrelia burgdorferi, Borrelia genus, Borrelia spp, Brucella genus, Brugia malayi, Bunyaviridae family, Burkholderia cepacia y otras especies de Burkholderia, Burkholderia mallei, Burkholderia pseudomallei, familia Caliciviridae, género Campylobacter, Candida albicans, Candida spp, Chlamydia trachomatis, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, CJD prión, Clonorchis sinensis, Clostridium botulinum, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Clostridium perfringens, Clostridium spp, Clostridium tetani, Coccidioides spp, coronaviruses, Corynebacterium diphtheriae, Coxiella burnetii, virus de fiebre hemorrágica Crimean-Congo, Cryptococcus neoformans, género Cryptosporidium, Cytomegalovirus, virus del Dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4), Dientamoeba fragilis, Ebolavirus (EBOV), género Echinococcus, Ehrlichia chaffeensis, Ehrlichia ewingii, género Ehrlichia, Entamoeba histolytica, género totalcoccus, género totalvirus, totalviruses, principalmente virus de Coxsackie A y enterovirus 71 (EV71), Epidermophyton spp, virus Epstein-Barr (EBV), Escherichia coli O157:H7, O111 y O104:H4, Fasciola hepatica y Fasciola gigantica, FFI prión, súperfamilia de Filarioidea, Flaviviruses, Francisella tularensis, género Fusobacterium, Geotrichum candidum, Giardia intestinalis, Gnathostoma spp, GSS prión,

virus Guanarito, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Helicobacter pylori, Henipavirus (virus Hendra virus Nipah), virus de Hepatitis A, virus de Hepatitis B, virus de Hepatitis C, virus de Hepatitis D, virus de Hepatitis E, virus de Herpes simplex 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), Histoplasma capsulatum, VIH (virus de inmunodeficiencia humana), Hortaea werneckii, bocavirus humano (HBoV), herpesvirus humano 6 (HHV-6) y herpesvirus humano 7 (HHV-7), metapneumovirus humano (hMPV), papilomavirus humano (HPV), virus de parainfluenza humana (HPIV), virus de encefalitis japonesa, virus JC, virus Junin, Kingella kingae, Klebsiella granulomatis, Kuru prión, Lassa virus, Legionella pneumophila, género Leishmania, género Leptospira, monocitógenos de Listeria, virus de coriomeningitis Linfocítica (LCMV), virus Machupo, Malassezia spp, virus Marburg, virus Sarampión, Metagonimus yokagawai, Microsporidia phylum, virus Molluscum contagiosum (MCV), virus Paperas, Mycobacterium leprae y Mycobacterium lepromatosis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium ulcerans, Mycoplasma pneumoniae, Naegleria fowleri, Necator americanus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Nocardia asteroides, Nocardia spp, Onchocerca volvulus, Orientia tsutsugamushi, familia Orthomyxoviridae, Paracoccidioides brasiliensis, Paragonimus spp, Paragonimus westermani, Parvovirus B19, género Pasteurella, género Plasmodium, Pneumocystis jirovecii, Poliovirus, virus de la rabia, virus sincitial respiratorio (RSV), Rhinovirus, rhinoviruses, Rickettsia akari, género Rickettsia, Rickettsia prowazekii, Rickettsia rickettsii, Rickettsia typhi, Rift virus de fiebre Valley, Rotavirus, virus de rubeola, virus Sabia, género Salmonella, Sarcoptes scabiei, SARS coronavirus, género Schistosoma, género Shigella, virus sin Nombre, Hantavirus, Sporothrix schenckii, género Staphylococcus, género Staphylococcus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, pirógenos Streptococcus, Strongyloides stercoralis, género Taenia, Taenia solium, virus de encefalitis de la garrapata (TBEV), Toxocara canis o Toxocara cati, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, Trichinella spiralis, Trichomonas vaginalis, Trichophyton spp, Trichuris trichiura, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Ureaplasma urealyticum, virus de varicela zoster (VZV), virus de varicela zoster (VZV), Variola mayor o Variola menor, vCJD prión, virus de encefalitis equina venezolana, Vibrio cholerae, virus de Nilo occidental, virus de encefalitis equina occidental, Wuchereria bancrofti, virus de fiebre amarilla, Yersinia totalcolitica, Yersinia pestis, y Yersinia pseudotuberculosis.

En este contexto, son particularmente preferentes los antígenos procedentes de patógenos seleccionados del virus de la Rabia, virus de Hepatitis B, virus del papiloma humano (hPV), Bacillus anthracis, virus sincitial respiratorio (RSV), virus de herpes simplex (HSV), virus de la influenza y Mycobacterium tuberculosis.

Además, el antígeno procedente de un patógeno asociado a una enfermedad infecciosa se puede seleccionar de los siguientes antígenos: proteína A OmpA de membrana externa, proteína Bap biopelícula asociada, proteína de transporte MucK (infecciones por Acinetobacter baumannii, Acinetobacter); glucoproteína VSG de superficie variable, proteína MAPP15 microtúbulo-asociada, trans-sialidasa TSA (Trypanosoma brucei, enfermedad Africana del sueño (African trypanosomiasis)); antígeno p24 de VIH, proteínas con envoltura de VIH (Gp120, Gp41, Gp160), poliproteína GAG, proteína Nef de factor negativo, trans-activador de transcripción Tat (VIH (virus de inmunodeficiencia humana), SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)); proteína GIAP de adherencia inhibitable por galactosa, antígeno de 29 kDa Eh29, lectina Gal/GalNAc, proteína CRT, antígeno inmunodominante de 125 kDa, proteína M17, adhesina ADH112, proteína STIRP (Entamoeba histolytica, Amoebiasis); proteínas de superficie mayor 1-5 (MSP1a, MSP1b, MSP2, MSP3, MSP4, MSP5), proteínas del sistema de secreción tipo IV (VirB2, VirB7, VirB11, VirD4) (género Anaplasma, Anaplasmosis); antígeno protector PA, factor de edema EF, factor letal LF, la proteína de homología con capa S SLH (Bacillus anthracis, Anthrax); acranolisina, fosfolipasa D, proteína CbpA de unión a colágeno (infección por Arcanobacterium haemolyticum, Arcanobacterium haemolyticum); proteína con nucleocápside NP, precursor de glucoproteínas GPC, glucoproteína GP1, glucoproteína GP2 (Junin virus, fiebre hemorrágica Argentina); proteínas con capa proteínica de quitina, antígeno superficial A14 de 14 kDa, proteína espermática mayor MSP, proteína para organización de polimerización MSP MPOP, proteína de fibra MSP 2 MFP2, quinasa para activación de polimerización MSP MPAK, proteína similar a ABA-1 ALB, proteína ABA-1, cuticulina CUT-1 (Ascaris lumbricoides, Ascariasis); alérgeno Asp v13 de 41 kDa, alérgeno Asp f3, proteína rodlet A de superficie conidial mayor, proteasa Pep1p, proteína anclada a GPI Gel1p, proteína anclada a GPI Crf1p (género Aspergillus, Aspergillosis); proteína de la familia VP26, proteína VP29 (Astroviridae, infección por Astrovirus); proteína 1 Rhoptry-asociada RAP-1, antígenos merozoitos superficiales MSA-1, MSA-2 (a1, a2, b, c), 12D3, 11C5, 21B4, P29, antígeno de superficie eritrocítica variante VESA1, antígeno 1 de membrana apical AMA-1 (género Babesia, Babesiosis); hemolisina, enterotoxina C, PXO1-51, glucolato oxidasa, transportador de ABC, proteína de unión a penicilina, proteína de la familia de transportadores de zinc, pseudouridina sintasa Rsu, proteína para replicación de plásmidos RepX, oligoendopeptidasa F, proteína de membrana profago, proteína HemK, antígeno flagelar H, antígeno de superficie celular 28.5-kDa (Bacillus cereus, infección por Bacillus cereus); antígeno T largo LT, antígeno T pequeño, proteína cápside VP1, proteína cápside VP2 (virus BK, infección por virus BK); proteína de 29 kDa, antígenos similares a caspasa-3, glucoproteínas (Blastocystis hominis, infección por Blastocystis hominis); adhesina con superficie de levadura WI-1 (Blastomyces dermatitidis, Blastomycosis); nucleoproteína N, polimerasa L, proteína de matriz Z, glucoproteína GP (Machupo virus, fiebre hemorrágica Boliviana); proteína A de superficie externa OspA, proteína de superficie externa OspB, proteína de superficie externa OspC, proteína A de unión a decorina DbpA, proteína B de unión a decorina DbpB, proteína núcleo Fla de 41 kDa con filamentos flagelares, precursor BmpA de la proteína A con membrana básica (antígeno

inmunodominante P39), precursor de lipoproteína de 22 kDa de superficie externa (antígeno IPLA7), lipoproteína vlsE de superficie variable (género Borrelia, infección de Borrelia); neurotixinas de Botulinum BoNT/A1, BoNT/A2, BoNT/A3, BoNT/B, BoNT/C, BoNT/D, BoNT/E, BoNT/F, BoNT/G, dominio FHc de la toxina F Hc de botulinum recombinante (Clostridium botulinum, Botulismo (y botulismo infantil)); nucleocapside, precursor de glucoproteína (virus Sabia, fiebre hemorrágica Brasileña); superóxido dismutasa de cobre/zinc SodC, bacterioferritina Bfr, proteína ribosómica 50S RplL, proteína Omp31 que contiene dominios transmembrana similares a OmpA, proteína inmunogénica de de 39-kDa M5 P39, proteína znuA de unión a zinc periplásmico del transportador de ABC con zinc, proteína Bp26 inmunogénica periplásmica, proteína ribosómica 30S S12 RpsL, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa Gap, precursor Omp25 de la proteína inmunogénica de membrana externa de 25 kDa, proteína B de invasión lalB, factor activador Tig, chaperona molecular DnaK, peptidil-prolil cis-transisomerasa putativa SurA, lipoproteína Omp19, proteína de membrana externa MotY Omp16, proteína de membrana externa conservada D15, malato deshidrogenasa Mdh, componente del sistema de secreción Tipo IV (T4SS) VirJ, lipoproteína de función desconocida BAB1_0187 (género Brucella, Brucellosis); miembros de la familia de transportadores ABC (LolC, OppA, y PotF), proteína transmembrana LolC/E del sistema para liberación de lipoproteína putativas, flagellin FliC, motilidad intracelular de Burkholderia A BimA, factor-Tu de alargamiento bacteriano EF-Tu, proteína similar a OmpA de 17 kDa, proteína codificante boaA, proteína codificante boaB (Burkholderia cepacia and otras especies de Burkholderia, infección por Burkholderia); micolil-transferasa Ag85A, proteína de choque térmico Hsp65, proteína TB10.4, antígeno de 19 kDa, proteína PstS3, proteína de choque térmico Hsp70 (Mycobacterium ulcerans, Buruli ulcer); proteínas con cápside viral VP1 y VP2 de norovirus mayor y menor, poliproteína genómica, proteína con cápside Sapoviurus VP1, proteína Vp3, poliproteína genómica (familia Caliciviridae, infección por Calicivirus (Norovirus y Sapovirus)); proteína PorA de membrana externa mayor, flagellin FlaA, antígeno superficial CjaA, proteína CadF de unión a fibronectina, proteína Peb1A del transportador de ABC con unión a aspartato/glutamato, proteína FspA1, proteína FspA2 (género Campylobacter, Campylobacteriosis); enzima glucolítica enolasa, proteinasas aspartilo secretadas SAP1-10, proteína de pared celular ligada a glucofosfatidilinositol (GPI), proteína Hyr1, proteína relacionada con el receptor complementario 3 CR3-RP, adhesina Als3p, proteína de choque térmico 90 kDa hsp90, proteína de hidrofobicidad de superficie celular CSH (usualmente Candida albicans y otras especies de Candida, Candidiasis); antígeno de 17-kDa, proteína P26, adhesinas de autotransportadores triméricos TAA, adhesina A BadA de Bartonella, proteínas Vomps de membrana externa expresadas variablemente, proteína Pap3, proteína HbpA, proteasa HtrA envolturas-asociadas, proteína OMP89, proteína GroEL, proteína LalB, proteína OMP43, dihidrolipoamida succiniltransferasa SucB (Bartonella henselae, enfermedad por arañazo de gato); proteína superficial-2 amastigote, proteína superficial SSP4 amastigote-específica, cruzipain, trans-sialidasa TS, glucoproteína superficial TSA-1 tripomastigote, proteína reguladora complementaria CRP-10, proteína G4, proteína G2, proteína de varilla paraxonemal PAR2, componente de varilla Par1 paraflagelar, proteínas superficiales mucina-asociadas MPSP (Trypanosoma cruzi, enfermedad de Chagas (American trypanosomiasis)); glucoproteínas con envoltura (gB, gC, gE, gH, gI, gK, gL) (virus de varicela zoster (VZV), Varicela); proteína de membrana externa mayor MOMP, proteína de membrana externa probable PMPC, proteína compleja de membrana externa B OmcB, proteínas de choque térmico Hsp60 HSP10, proteína IncA, proteínas provenientes del sistema de secreción tipo III, proteína de cadena pequeña de ribonucleótido reductasa NrdB, plásmido proteína Pgp3, proteína externa N de clamidia CopN, antígeno CT521, antígeno CT425, antígeno CT043, antígeno TC0052, antígeno TC0189, antígeno TC0582, antígeno TC0660, antígeno TC0726, antígeno TC0816, antígeno TC0828 (Chlamydia trachomatis, Chlamydia); proteína E de baja respuesta a calcio LCrE, proteína externa N de clamidia CopN, serina/treonina-proteína quinasa PknD, proteína con portador de acilo S-maloniltransferasa FabD, proteína de unión a ADN de cadena individual Ssb, proteína de membrana externa mayor MOMP, proteína de membrana externa 2 Omp2, familia de proteínas de membrana polimórfica (Pmp1, Pmp2, Pmp3, Pmp4, Pmp5, Pmp6, Pmp7, Pmp8, Pmp9, Pmp10, Pmp11, Pmp12, Pmp13, Pmp14, Pmp15, Pmp16, Pmp17, Pmp18, Pmp19, Pmp20, Pmp21) (Chlamydophila pneumoniae, infección por Chlamydophila pneumoniae); toxina B de cólera CTB, toxina co-regulada pilin A TcpA, toxina corregulada pilin TcpF, proteína F TcpF para biosíntesis de la toxina co-regulada pilus, subunidad A de la enterotoxina de cólera, enterotoxina subunidad B de cólera, enterotoxina estable al calor ST, hemaglutinina sensible a manosa MSHA, proteína U Porin ompU de membrana externa, proteína Poring B, proteína D de membrana polimórfica (Vibrio cholerae, Cholera); propionil-CoA carboxilasa PCC, proteína 14-3-3, prohibitina, proteasas de cisteína, glutatión transferasas, gelsolina, catepsina L proteinasa CatL, Proteína tegumental 20.8 kDa TP20.8, proteína tegumental 31.8 kDa TP31.8, fosfatasa del ácido lisofosfatídico LPAP, (Clonorchis sinensis, Clonorchiasis); proteínas de capa superficial SLP, antígeno de glutamato deshidrogenasa GDH, toxina A, toxina B, cisteína proteasa Cwp84, cisteína proteasa Cwp13, cisteína proteasa Cwp19, proteína de pared celular CwpV, proteína flagelar FliC, proteína flagelar FliD (Clostridium difficile, infección por Clostridium difficile); rinovirus: proteínas con cápside VP1, VP2, VP3, VP4; coronavirus: proteínas de espiga S, proteínas con envoltura E, proteínas de membrana M, proteínas con nucleocápside N (usualmente rinovirus y coronavirus, catarro común (Acute viral rhinopharyngitis; Acute coryza)); proteína del prión Prp (prión CJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD)); proteína con envoltura Gc, proteína con envoltura Gn, proteínas con nucleocápside (virus de fiebre hemorrágica, Crimean-Congo, fiebre hemorrágica Crimean-Congo (CCHF)); helicasa de ARN con caja DEAD virulencia-asociada VAD1, proteína galactoxilomanano GalXM, glucuronoxilomanano GXM, manoproteína MP

(Cryptococcus neoformans, Cryptococcosis); proteína ribosómica ácida P2 CpP2, antígenos de mucina Muc1, Muc2, Muc3 Muc4, Muc5, Muc6, Muc7, proteína de adherencia superficial CP20, proteína de adherencia superficial CP23, proteína superficial CP12, proteína superficial CP21, proteína superficial CP40, proteína superficial CP60, proteína superficial CP15, glucopéptidos gp40 superficie asociados, glucopéptidos gp15 superficie asociados, proteína AB con pared de oocisto, profilina PRF, apirasa (género Cryptosporidium, Cryptosporidiosis); proteína-1 de unión a ácido graso y retinol FAR-1, inhibidor de tejidos de metaloproteinasa TIMP (TMP), cisteína proteinasa ACEY-1, cisteína proteinasa ACCP-1, antígeno superficial Ac-16, proteína 2 secretada ASP-2, metaloproteasa 1 MTP-1, inhibidor de aspartilo proteasa API-1, antígeno SAA-1 superficie asociado, anticoagulante AP del inhibidor de proteasa de serina Xa del factor secretado adulto-específico, proteasa aspártica ARR-1 similar a catepsina D (usualmente Ancylostoma braziliense; otros múltiples parásitos, Cutaneous larva migrans (CLM)); proteasas similares a catepsina L, antígeno de 53/25-kDa, miembros de la familia de 8kDa, proteína cisticercosa con una actividad similar a tripsina marginal TsAg5, proteína oncosfera TSOL18, proteína oncosfera TSOL45-1A, lactato deshidrogenasa A LDHA, lactato deshidrogenasa B LDHB (Taenia solium, Cisticercosis); antígeno pp65, proteína membranosa pp15, proteína con tegumento pp150 cápside-proximal, proteína M45, ADN polimerasa UL54, helicasa UL105, glucoproteína gM, glucoproteína gN, glucoproteína H, glucoproteína B gB, proteína UL83, proteína UL94, proteína UL99 (Cytomegalovirus, infección por Cytomegalovirus); proteína C con cápside, proteína prM de premembrana, proteína M de membrana, proteína E con envoltura (dominio I, dominio II, dominio II), proteína NS1, proteína NS2A, proteína NS2B, proteína NS3, proteína NS4A, proteína 2K, proteína NS4B, proteína NS5 (virus de Dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4)–Flavivirus, fiebre por Dengue); proteína de 39 kDa (Dientamoeba fragilis, Dientamoebiasis); precursor Tox de la toxina de difteria, toxina DT de difteria, sortasa SrtA pilin-específica, proteína SpaApilin-varilla, proteína SpaC pilin-tip, proteína SpaB pilin-menor, proteína DIP1281 superficie asociada (Corynebacterium diphtheriae, Diphtheria); glucoproteína GP, nucleoproteína NP, proteína de matriz VP24 menor, proteína de matriz VP40 mayor, activador de transcripción VP30, cofactor de polimerasa VP35, ARN polimerasa L (Ebolavirus (EBOV), fiebre hemorrágica Ebola); proteína de prión (prión vCJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD, nvCJD)); proteína B del sistema UvrABC, proteína Flp1, proteína Flp2, proteína Flp3, proteína TadA, receptor de hemoglobina HgbA, proteína de membrana externa TdhA, proteína CpsRA, regulador CpxR, proteína SapA, antígeno de 18 kDa, proteína de membrana externa NcaA, proteína LspA, proteína LspA1, proteína LspA2, proteína LspB, componente de membrana externa DsrA, lectina DltA, lipoproteína Hlp, proteína de membrana externa mayor OMP, proteína de membrana externa OmpA2 (Haemophilus ducreyi, Chancroide); aspartilo proteasa 1 Pep1, fosfolipasa B PLB, alfa-mannosidasa 1 AMN1, glucanosiltransferasa GEL1, ureasa URE, proteína de matriz peroxisomal Pmp1, antígeno rico en prolina Pra, proteína reactiva de células T humanas TcrP (Coccidioides immitis y Coccidioides posadasii, Coccidioidomycosis); alérgeno Tri r 2, proteína 60 de choque térmico Hsp60, actina fungal Act, antígeno Tri r2, antígeno Tri r4, antígeno Tri t1, proteína IV, glicerol-3-fosfato deshidrogenasa Gpd1, osmosensor HwSho1A, osmosensor HwSho1B, histidina quinasa HwHhk7B, alérgeno Mala s 1, alérgeno Mala s 11, tioredoxina Trx Mala s 13, alérgeno Mala f, alérgeno Mala s (usualmente Trichophyton spp, Epidermophyton spp., Malassezia spp., Hortaea werneckii, Dermatofitosis); proteína EG95, proteína EG10, proteína EG18, proteína EgA31, proteína EM18, antígeno EPC1, antígeno B, antígeno 5, proteína P29, proteína 14-3-3, proteína de 8-kDa, miofilina, proteína 20 de choque térmico HSP20, glucoproteína GP-89, proteína de unión a ácido graso FAPB (género Echinococcus, Echinococcosis); proteína superficial mayor 2 MSP2, proteína superficial mayor 4 MSP4, variante MSP SGV1, variante MSP SGV2, proteína de membrana externa OMP, proteína de membrana externa 19 OMP-19, proteína antigénica mayor MAP1, proteína antigénica mayor MAP1-2, proteína antigénica mayor MAP1B, proteína antigénica mayor MAP1-3, proteína codificante Erum2510, proteína GroEL, proteína GroES, proteínas de membrana externa mayor de 30-kDA, proteína GE de 100-kDa, proteína GE de 130-kDa, proteína GE de 160-kDa (género Ehrlichia, Ehrlichiosis); antígeno secretado SagA, proteínas similares a sagA SalA y SalB, colágeno adhesina Scm, proteínas superficiales Fms1 (EbpA(fm), Fms5 (EbpB(fm), Fms9 (EpbC(fm) y Fms10, proteína EbpC(fm), glucoproteína inmunoprotectora G1 de 96 kDa (género Enterococcus, infección por Enterococcus); poliproteína genómica, polimerasa 3D, proteína de cápside viral VP1, proteína de cápside viral VP2, proteína de cápside viral VP3, proteína de cápside viral VP4, proteasa 2A, proteasa 3C (género Enterovirus, infección por enterovirus); proteínas de membrana externa OM, proteína de membrana externa de 60 kDa, antígeno de superficie celular OmpA, antígeno de superficie celular OmpB (sca5), proteína de membrana externa de 134 kDa, proteína de membrana externa de 31 kDa, proteína de membrana externa de 29.5 kDa, proteína de superficie celular SCA4, proteína de superficie celular Adr1 (RP827), proteína de superficie celular Adr2 (RP828), proteína de superficie celular SCA1, proteína de invasión invA, proteína de división celular fts, familia sec 0 de proteínas de secreción, proteínas de virulencia virB, tlyA, tlyC, proteína similar a parvulina Plp, preproteína translocasa SecA, antígeno de proteína superficial SPA de 120-kDa, antígeno complejo de 138 kD, proteína mayor de 100-kD (proteína I), proteína intracitoplásmica D, antígeno de proteína superficial protectora SPA (Rickettsia prowazekii, Tifus epidémico); antígenos nucleares Epstein–Barr (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, proteína líder de EBNA (EBNA-LP)), proteínas membranosas latentes (LMP-1, LMP-2A, LMP-2B), antígeno temprano EBV-EA, antígeno de membrana EBV-MA, antígeno con cápside viral EBV-VCA, nucleasa alcalina EBV-AN, glucoproteína H, glucoproteína gp350, glucoproteína gp110, glucoproteína gp42, glucoproteína gHgL, glucoproteína gB (virus Epstein-Barr (EBV), Mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr); proteína con cápaside VP2, proteína con cápside VP1,

proteína mayor NS1 (Parvovirus B19, Erythema infectiosum (quinta enfermedad)); antígeno pp65, glucoproteína 105, proteína con cápside mayor, glucoproteína con envoltura H, proteína U51 (herpesvirus humano 6 (HHV-6) y herpesvirus humano 7 (HHV-7), Exanthem subitum); tioredoxin-glutatión reductasa TGR, catepsinas L1 y L2, proteína tipo Kunitz KTM, leucina aminopeptidasa LAP, cisteína proteinasa Fas2, proteína 2 similar a saposina SAP-2, tioredoxin peroxidasas TPx, Prx-1, Prx-2, catepsina 1 cisteína proteinasa CL3, proteasa catepsina L CL1, fosfoglicerato quinasa PGK, proteína secretora de 27-kDa, proteína HSP35alfa de 60 kDa, glutatión transferasa GST, antígeno tegumental TA de 28.5 kDa, catepsina B3 proteasa CatB3, cistatina stefina-1 Tipo I, catepsina L5, catepsina L1g y catepsina B, proteína de unión a ácido graso FABP, leucina aminopeptidasas LAP (Fasciola hepatica y Fasciola gigantica, Fasciolosis); proteína de prión (prión FFI, insomnia familiar fatal (FFI)); proteína similar al homólogo alérgeno venom VAL-1, transcripción larval abundante ALT-1, transcripción larval abundante ALT-2, tioredoxin peroxidasa TPX, homólogo alérgeno de véspido VAH, tiordoxin peroxidasa 2 TPX-2, proteína antigénica SXP (péptidos N, N1, N2, y N3), protein-1 activación asociada ASP-1, Tioredoxina TRX, transglutaminasa BmTGA, glutatión-S-transferasas GST, miosina, homólogo alérgeno de véspido VAH, colagenasa de 175 kDa, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa GAPDH, colágeno cuticular Col-4, proteínas ácidas larvales secretadas SLAP, quitinasa CHI-1, proteína de unión a maltosa MBP, enzima glucolítica fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa Fba, tropomiosina TMY-1, producto génico específico de nematodos OvB20, oncocistatina CPI-2, Cox-2 (superfamilia de Filarioidea, Filariasis); fosfolipasa C PLC, enterotoxina B termo lábil, componente de toxina Iota Ib, proteína CPE1281, piruvato ferredoxin oxidoreductasa, factor de alargamiento G EF-G, perfringolisina O Pfo, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa GapC, Fructosa-bisfosfato aldolasa Alf2, clostridium perfringens enterotoxina CPE, toxina alfa AT, toxoide alfa ATd, epsilón-toxoide ETd, proteína HP, citotoxina larga TpeL, endo-beta-N-acetilglucosaminidasa Naglu, fosfogliceromutasa Pgm (Clostridium perfringens, envenenamiento de alimentos por Clostridium perfringens); leucotoxina lktA, FadA de adhesión, proteína de membrana externa RadD, proteína de unión a arginina de alto peso molecular (género Fusobacterium, infección por Fusobacterium); fosfolipasa C PLC, enterotoxina B termo-lábil, componente Ib de toxina Iota, proteína CPE1281, piruvato ferredoxin oxidoreductasa, factor de alargamiento G EF-G, perfringolisina O Pfo, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa GapC, fructosa-bisfosfato aldolasa Alf2, clostridium perfringens enterotoxina CPE, toxina alfa AT, toxoide alfa ATd, epsilón-toxoide ETd, proteína HP, citotoxina larga TpeL, endo-beta-N-acetilglucosaminidasa Naglu, fosfogliceromutasa Pgm (usualmente Clostridium perfringens; otras especies de Clostridium, gangrena gaseosa (Clostridial myonecrosis)); lipasa A, lipasa B, peroxidasa Dec1 (Geotrichum candidum, Geotrichosis); proteína de prión (prión GSS, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)); proteínas de pared quística CWP1, CWP2, CWP3, proteína superficial variante VSP, VSP1, VSP2, VSP3, VSP4, VSP5, VSP6, antígeno de 56 kDa, piruvato ferredoxin oxidorreductasa PFOR, alcohol deshidrogenasa E ADHE, alfa-giardina, alfa8-giardina, alfa1-guiardina, beta-giardina, cisteína proteasas, glutatión-S-transferasa GST, arginina deiminasa ADI, fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa FBA, antígenos giardia tropozoito GTA (GTA1, GTA2), ornitincarboxil transferasa OCT, proteína similar a aseblina de fiebre estriada SALP, proteína similar a uridina fosforilo UPL, alfa-tubulina, beta-tubulina (Giardia intestinalis, Giardiasis); miembros de la familia de transportadores ABC (LolC, OppA, y PotF), proteína transmembrana del sistema para liberación de lipoproteínas putativas LolC/E, flagelina FliC, motilidad intracelular de Burkholderia A BimA, factor-Tu de alargamiento bacteriano EF-Tu, proteína similar a OmpA de 17 kDa, proteína codificante boaA (Burkholderia mallei, Glanders); cyclophilin CyP, proteína de larvas en tercera etapa de 24 kDa GS24, productos de excreción-secreción ESPs (40, 80, 120 y 208 kDa) (Gnathostoma spinigerum y Gnathostoma hispidum, Gnathostomiasis); proteínas pilin, subunidad pilC pilin-asociada menor, subunidad y variantes pilE pilin mayor, pilS, proteína porA de variación de fase, Porina B PorB, proteína TraD, antígeno de membrana externa Neisserial H.8, antígeno de 70kDa, proteína de membrana externa mayor PI, proteínas de membrana externa PIA y PIB, antígeno W, proteína superficial A NspA, proteína de unión a transferrina TbpA, proteína de unión transferrina TbpB, PBP2, proteína codificante de mtrR, proteína codificante de ponA, permeasa membranosa FbpBC, sistema de proteínas FbpABC, proteínas LbpAB, proteína de membrana externa Opa, transportador de membrana externa FetA, regulador reprimido por hierro MpeR (Neisseria gonorrhoeae, Gonorrhea); proteína de membrana externa A OmpA, proteína de membrana externa C OmpC, proteína de membrana externa K17 OmpK17 (Klebsiella granulomatis, Granuloma inguinale (Donovanosis)); proteína de unión a fibronectina Sfb,proteína de unión a fibronectina/fibrinógeno FBP54, proteína de unión a fibronectina FbaA, proteína M tipo 1 Emm1, proteína M tipo 6 Emm6, proteína 35 de unión a inmunoglobulina Sib35, proteína superficial R28 Spr28, superóxido dismutasa SOD, C5a peptidasa ScpA, antígeno I/II AgI/II, adhesina AspA, proteína de unión a alpha2-macroglobulina G-relacionada GRAB, proteína fibrilar superficial M5 (Streptococcus pyogenes, infección streptococcal Grupo A); antígeno C proteína β, proteínas de arginina desiminasa, adhesina BibA, proteína BPS de 105 kDA, antígenos superficiales c, antígeno superficiales R, antígeno superficiales X, proteína resistente a tripsina R1, proteína resistente a tripsina R3, proteína resistente a tripsina R4, proteína inmunogénica superficial Sip, proteína superficial Rib, proteína de repeticiones rica en leucina LrrG, proteína de repetición rica en serina Srr-2, C alfa-antígeno de proteína Bca, antígeno Beta Bag, antígeno superficial Epsilón, proteína similar a alfa ALP1, proteína similar a alfa ALP5 delta antígeno superficial, proteína similar a alfa ALP2, proteína similar a alfa ALP3, proteína similar a alfa ALP4, proteína C beta Bac (Streptococcus agalactiae, infección streptococcal del Grupo B); proteína de unión a transferrina 2 Tbp2, fosfatasa P4,proteína de membrana externa P6, lipoproteína péptidoglucano-asociada Pal, proteína D, proteína E, proteína de adherencia y penetración Hap, proteína de

membrana externa 26 Omp26, proteína de membrana externa P5 (Fimbrin), proteína de membrana externa D15, proteína de membrana externa OmpP2, 5'-nucleotidasa NucA, proteína de membrana externa P1, proteína de membrana externa P2, lipoproteína de membrana externa Pcp, Lipoproteína E, proteína de membrana externa P4, fuculoquinasa FucK, [Cu,Zn]-superóxido dismutasa SodC, proteasa HtrA, proteína O145, alfa-galactosilceramida (Haemophilus influenzae, infección por Haemophilus influenzae); polimerasa 3D, proteína con cápside viral VP1, proteína con cápside viral VP2, proteína con cápside viral VP3, proteína con cápside viral VP4, proteasa 2A, proteasa 3C (Enterovirus, principalmente virus Coxsackie A y enterovirus 71 (EV71), enfermedad de manos, pies y boca (HFMD)); polimerasa L de ARN, proteína L, glucoproteína Gn, glucoproteína Gc, proteína nucleocápside S, glucoproteína con envoltura G1, nucleoproteína NP, proteína N, poliproteína M (virus Sin Nombre, Hantavirus, síndrome pulmonar por Hantavirus (HPS)); proteína de choque térmico HspA, proteína de choque térmico HspB, citrato sintasa GltA, proteína UreB, proteína de choque térmico Hsp60, proteína para activación de neutrófilos NAP, catalasa KatA, citotoxina vacuolizante VacA, ureasa alfa UreA, ureasa beta Ureb, proteína Cpn10, proteína groES, proteína de choque térmico Hsp10, proteína MopB, proteína CAG de 10 kDa citotoxicidad-asociada, antígeno de 36 kDa, beta-lactamasa HcpA, Beta-lactamasa HcpB (Helicobacter pylori, infección por Helicobacter pylori); proteínas de membrana integral, proteínas propensas a agregación, O-antígeno, toxina-antígenos Stx2B, toxina-antígeno Stx1B, fragmento del antígeno de adhesión Int28, proteína EspA, proteína EspB, Intimina, proteína Tir, proteína IntC300, proteína Eae (Escherichia coli O157:H7, O111 y O104:H4, síndrome Hemolítico-urémico (HUS)); ARN polimerasa L, proteína L, glucoproteína Gn, glucoproteína Gc, proteína con nucleocápside S, glucoproteína con envoltura G1, nucleoproteína NP, proteína N, poliproteína M (familia de Bunyaviridae, fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS)); glucoproteína G, proteína matrix M, nucleoproteína N, proteína de fusión F, polimerasa L, proteína W, proteína C, fosfoproteína P, proteína no estructural V (Henipavirus (virus Hendra virus Nipah), infecciones por Henipavirus); poliproteína, glucoproteína Gp2, antígeno superficial de hepatitis A HBAg, proteína 2A, proteína viral VP1, proteína viral VP2, proteína viral VP3, proteína viral VP4, proteína P1B, proteína P2A, proteína P3AB, proteína P3D (virus de Hepatitis A, Hepatitis A); antígeno superficial de hepatitis B HBsAg, antígeno núcleo de Hepatitis B HbcAg, polimerasa, proteína Hbx, proteína de superficie media preS2, proteína superficial L, proteína S larga, proteína viral VP1, proteína viral VP2, proteína viral VP3, proteína viral VP4 (virus de Hepatitis B, Hepatitis B); glucoproteína con envoltura E1 gp32 gp35, glucoproteína con envoltura E2 NS1 gp68 gp70, proteína C con cápside, proteína núcleo Core, poliproteína, proteína viral VP1, proteína viral VP2, proteína viral VP3, proteína viral VP4, antígeno G, proteína NS3, proteína NS5A, (virus de Hepatitis C, Hepatitis C); proteína viral VP1, proteína viral VP2, proteína viral VP3, proteína viral VP4, antígeno delta largo de hepaptitis, antígeno delta pequeño de hepaptitis (virus de Hepatitis D, Hepatitis D); proteína viral VP1, proteína viral VP2, proteína viral VP3, proteína viral VP4, proteína E2 con cápside (virus de Hepatitis E, Hepatitis E); glucoproteína L UL1, uracil-ADN glucosilasa UL2, proteína UL3, proteína UL4, proteína para replicación de ADN UL5, proteína portal UL6, proteína para maduración de viriones UL7, ADN helicasa UL8, proteína de unión al origen de replicación-UL9, glucoproteína M UL10, proteína UL11, exonucleasa alcalina UL12, serina-treonina proteína quinasa UL13, proteína con tegumento UL14, terminasa UL15, proteína con tegumento UL16, proteína UL17, proteína VP23 con cápside UL18, proteína UL19 con cápside mayor VP5, proteína de membrana UL20, proteína con tegumento UL21, Glucoproteína H (UL22), Timidina Quinasa UL23, proteína UL24, proteína UL25, proteína con cápside P40 (UL26, VP24, VP22A),glucoproteína B (UL27), proteína ICP18.5 (UL28), proteína de unión a ADN mayor ICP8 (UL29), ADN polimerasa UL30, proteína de matriz nuclear UL31, glucoproteína con envoltura UL32, proteína UL33, proteína de membrana nuclear interna UL34, proteína VP26 con cápside (UL35), proteína con tegumento larga UL36, proteína UL37 de ensamble con cápside, proteína VP19C (UL38), ribonucleótido reductasa (subunidad larga) UL39, ribonucleótido reductasa (Subunidad pequeña) UL40, proteína con tegumento/proteína VHS de interrupción en huéspeds viriónicos (UL41), factor de procesabilidad de ADN polimerasa UL42, proteína membranosa UL43, glucoproteína C (UL44), proteína membranosa UL45, proteína con tegumento VP11/12 (UL46), proteína con tegumento VP13/14 (UL47), proteína para maduración de viriones VP16 (UL48, Alpha-TIF), proteína con envoltura UL49, dUTP difosfatasa UL50, proteína con tegumento UL51, proteína del complejo de ADN helicasa/primasa UL52, glucoproteína K (UL53), proteína para regulación transcripcional IE63 (ICP27, UL54), proteína UL55, proteína UL56, proteína para replicación viral ICP22 (IE68, US1), proteína US2, serina/treonina-proteína quinasa US3, glucoproteína G (US4), gGlucoproteína J (US5), glucoproteína D (US6),glucoproteína I (US7), glucoproteína E (US8), proteína con tegumento US9, proteína con cápside/tegumento US10, proteína Vmw21 (US11), proteína ICP47 (IE12, US12), activador transcripcional mayor ICP4 (IE175, RS1), E3 ubiquitina ligasa ICP0 (IE110), proteína 1 latencia relacionada LRP1, proteína 2 latencia relacionada LRP2, factor RL1 de neurovirulencia (ICP34.5), transcripción latencia asociada LAT (virus de Herpes simplex 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), Herpes simplex); proteína de choque térmico Hsp60, proteína de superficie celular H1C, dipeptidilpeptidasa tipo IV DppIV, antígeno M, proteína de 70 kDa, proteína similar a histona de 17 kDa (Histoplasma capsulatum, Histoplasmosis); proteína-1 de unión a ácido graso y retinol FAR-1, inhibidor de tejidos de metaloproteinasa TIMP (TMP), cisteína proteinasa ACEY-1, cisteína proteinasa ACCP-1, antígeno superficial Ac-16, proteína secretada 2 ASP-2, metaloproteasa 1 MTP-1, inhibidor de aspartilo proteasa API-1, antígeno superficie-asociado SAA-1, antígeno superficie-asociado SAA-2, factor Xa secretado adulto-específico, anticoagulante del inhibidor de serina proteasa AP, proteasa aspártica similar a catepsina D ARR-1, glutatión S-transferasa GST, proteasa aspártica APR-1, acetilcolinesterasa AChE (Ancylostoma duodenale y Necator americanus, infección por Hookworm); proteína

NS1, proteína NP1, proteína VP1, proteína VP2, proteína VP3 (bocavirus Humano (HBoV), infección por bocavirus humano); proteína superficial mayor 2 MSP2, proteína superficial mayor 4 MSP4, variante MSP SGV1, variante MSP SGV2, proteína de membrana externa OMP, proteína de membrana externa 19 OMP-19, proteína antigénica mayor MAP1, proteína antigénica mayor MAP1-2, proteína antigénica mayor MAP1B, proteína antigénica mayor MAP1-3, proteína codificante Erum2510, proteína GroEL, proteína GroES, proteínas de membrana externa mayor de 30-kDA, proteína GE de 100-kDa, proteína GE de 130-kDa, proteína GE de 160-kDa (Ehrlichia ewingii, Human ewingii ehrlichiosis); proteínas de superficie mayor 1-5 (MSP1a, MSP1b, MSP2, MSP3, MSP4, MSP5), proteínas del sistema de secreción tipo IV VirB2, VirB7, VirB11, VirD4 (Anaplasma phagocytophilum, anaplasmosis ganulocítica humana (HGA)); proteína NS1, proteína hidrofóbica pequeña NS2, proteín SH, proteína de fusión F, glucoproteína G, proteína de matriz M, proteínas matriz M2-1, proteínas matriz M2-2, fosfoproteína P, nucleoproteína N, polimerasa L (metapneumovirus humano (hMPV), infección por metapneumovirus humano); proteína de superficie mayor 2 MSP2, proteínas de superficie mayor 4 MSP4, variante MSP SGV1, variante MSP SGV2, proteína de membrana externa OMP, proteína de membrana externa 19 OMP-19, proteína antigénica mayor MAP1, proteína antigénica mayor MAP1-2, proteína antigénica mayor MAP1B, proteína antigénica mayor MAP1-3, proteína codificante Erum2510, proteína GroEL, proteína GroES, proteínas de membrana externa mayor de 30-kDA, proteínas GE de 100-kDa, proteíans GE de 130-kDa, proteína GE de 160-kDa (Ehrlichia chaffeensis, monocytic ehrlichiosis humana); proteína de replicación E1, proteína reguladora E2, proteína E3, proteína E4, proteína E5, proteína E6, proteína E7, proteína E8, proteína L1 con cápside mayor, proteína Le con cápside menor (papilomavirus humano (HPV), infección por papilomavirus humano (HPV)); proteína de fusión F, hemaglutinina-neuramidasa HN, glucoproteína G, proteínas matriz M, fosfoproteína P, nucleoproteína N, polimerasa L (virus de parainfluenza humana (HPIV), infección por el virus de parainfluenza humana); “hemaglutinina HA, neuraminidasa NA, nucleoproteína NP, proteínas matriz M1, proteína de matriz M2, proteína NS1, complejo de polimerasa PA, PB1, PB2, proteína de exportación nuclear NEP; (familia de Orthomyxoviridae, Influenza (gripe)); poliproteína genómica, proteína E, proteína M, proteína C con cápside (virus de encefalitis japonesa, encefalitis japonesa); toxina RTX, pili tipo IV, subunidad PilA de pilus mayor, factores de transcripción reguladora PilS y PilR, proteína sigma54, proteínas de membrana externa (Kingella kingae, infección por Kingella kingae); proteína de prión (prión Kuru, Kuru); nucleoproteína N, polimerasa L, proteínas matriz Z, glucoproteína GP (virus Lassa, fiebre de Lassa); lipoproteína PAL péptidoglican-asociada, chaperonina Cpn60 de 60 kDa (groEL, HspB), pilin PilE tipo IV, proteína de membrana externa MIP, proteína de membrana externa mayor MompS, metaloproteinasa de zinc MSP (Legionella pneumophila, Legionelosis (enfermedad del legionario, fiebre Pontiac)); P4 nucleasa, proteína WD, ribonucleótido reductasa M2, glucoproteína de membrana superficial Pg46, cisteína proteinasa CP, proteína 78 glucosa-regulada GRP-78, proteína A2 similar al antígeno S etapa-específica, ATPasa F1, beta-tubulina, proteína de choque térmico 70 Hsp70, KMP-11, glucoproteína GP63, proteína BT1, nucleósido hidrolasa NH, proteína de superficie celular B1, proteína P1 similar a la proteína ribosómica P1, esterol 24-c-metiltransferasa SMT, proteína LACK, histona H1, proteína SPB1, antioxidante TSA tiol específico, antígeno proteínico STI1, peptidasa de señal SP, histona H2B, antígeno superficial PSA-2, cisteína proteinasa b Cpb (género Leishmania, Leishmaniasis); proteína de membrana mayor I, antígeno rico en serina -45 kDa, caperonina de 10 kDa GroES, antígeno de HSP kDa, amino-oxononanoato sintasa AONS, proteína recombinasa A RecA, Acetil-/propionil-coenzima A carboxilasa alfa, alanina racemasa, chaperonina 2 de 60 kDa, proteína similar a ESAT-6 EcxB (L-ESAT-6), proteína Lsr2, proteína ML0276, hemaglutinina de unión a heparina HBHA, proteína de choque térmico 65 Hsp65, mycP1 o proteína codificante ML0041, htrA2 o proteína codificante ML0176, htrA4 o proteína codificante ML2659, gcp o proteína codificante ML0379, clpC o proteína codificante ML0235 (Mycobacterium leprae y Mycobacterium lepromatosis, Leprosy); proteína de membrana externa LipL32, proteína de membrana LIC10258, proteína de membrana LP30, proteína de membrana LIC12238, proteína similar a Ompa Lsa66, proteína superficial LigA, proteína superficial LigB, proteína de membrana externa mayor OmpL1, proteína de membrana externa LipL41, proteína LigAni, proteína superficial LcpA, proteína de adhesión LipL53, proteína de membrana externa UpL32, proteína superficial Lsa63, flagelina FlaB1, lipoproteína de membrana LipL21, proteína de membrana pL40, adhesina superficial leptospiral Lsa27, proteína de membrana externa OmpL36, proteína de membrana externa OmpL37, proteína de membrana externa OmpL47, proteína de membrana externa OmpL54, acyltransferasa LpxA (género Leptospira, Leptospirosis); precursor de listeriolisina O Hly (LLO), proteína Iap invasión-asociada (P60), proteína reguladora de Listeriolisina PrfA, metaloproteinasa de Zinc Mpl, fosfolipasa C fsfatidil-inositol específica PLC (PlcA, PlcB), O-acetiltransferasa Oat, permeasa del transportador de ABC Im.G_1771, proteína de adhesión LAP, receptor LAP Hsp60, adhesina LapB, hemolisina listeriolisina O LLO, proteína ActA, Internalina A InlA, proteína InlB (Listeria monocytogenes, Listeriosis); proteína de superficie externa A OspA, proteína de superficie externa OspB, proteína de superficie externa OspC, proteína A de unión a decorina DbpA, proteína B de unión a decorina DbpB, proteína núcleo Fla de 41 kDa con filamento flagelar, proteína A de membrana básica BmpA (antígeno inmunodominante P39), precursor de lipoproteínas de 22 kDa de superficie externa (antígeno lPLA7), lipoproteína vlsE de superficie variable (usualmente Borrelia burgdorferi y otras especies de Borrelia, enfermedad de Lyme (Lyme borreliosis)); proteína VAL-1 similar al homólogo alérgeno de veneno, transcripción larval abundante ALT-1, transcripción larval abundante ALT-2, tioredoxina peroxidasa TPX, homólogo alérgeno de véspido VAH, tiordoxina peroxidasa 2 TPX-2, proteína antigénica SXP (péptidos N, N1, N2, y N3), activación asociada proteína-1 ASP-1, tioredoxina TRX, transglutaminasa BmTGA, glutatión-S-transferasas GST,

miosina, homólogo alérgeno de véspido VAH, colagenasa de 175 kDa, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa GAPDH, colágeno cuticular Col-4, proteínas ácidas larval secretadas SLAP, quitinasa CHI-1, proteína de unión a maltosa MBP, enzima glucolítica fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa Fba, tropomiosina TMY-1, producto génico nematodo específico OvB20, oncocistatina CPI-2, proteína Cox-2 (Wuchereria bancrofti y Brugia malayi, Filariasis linfática (Elefantiasis)); glucoproteína GP, proteínas matriz Z, polimerasa L, nucleoproteína N (virus de Coriomeningitis linfocítica (LCMV), Coriomeningitis linfocítica); proteína TRAP anónima trombospondina-relacionada, proteína superficial 2 de esporozoitos SSP2, antígeno 1 de membrana apical AMA1, antígeno de membrana roptri RMA1, antígeno de repetición básica ácida ABRA, proteína PF transversal celular, proteína Pvs25, proteína superficial 1 de merozoitos MSP-1, proteína superficial 2 de merozoitos MSP-2, antígeno de superficie eritrocítica anillo-infectada antígeno 3 de etapa RESALiver LSA-3, proteína Eba-175, antígeno 5 para repetición de serina SERA-5, proteína CS de circumporozoitos, proteína superficial 3 de merozoitos MSP3, proteína superficial 8 de merozoitos MSP8, enolasa PF10, proteína de hepatocitos eritrocitos HEP17 de 17 kDa, proteína 1 de membrana eritrocítica EMP1, proteína superficial de la proteína de Kbetamerozoitos 4/5 MSP 4/5 proteína de choque térmico Hsp90, proteína rica en glutamato GLURP, proteína superficial 4 de merozoitos MSP-4, proteína STARP, precursor antigénico proteína-relacionado de circumsporozoitos CRA (género Plasmodium, Malaria); nucleoproteína N, proteína VP24 membrana-asociada, nucleoproteína menor VP30, cofactor de polimerasa VP35, polimerasa L, proteínas matriz VP40, glucoproteína GP con envoltura (virus Marburg, fiebre hemorrágica por Marburg (MHF)); proteína C, proteínas matriz M, fosfoproteína P, proteína V no estructural, glucoproteína H de hemaglutinina, polimerasa L, nucleoproteína N, proteína de fusión F (virus de sarampión, sarampión); miembros de la familia de transportadores ABC (LolC, OppA, y PotF), proteína transmembrana del sistema para liberación de lipoproteínas putativas LolC/E, flagelina FliC, motilidad A intracelular de Burkholderia BimA, factor-Tu de alargamiento bacteriano EF-Tu, proteína similar a OmpA de 17 kDa, proteína codificante boaA, proteína codificante boaB (Burkholderia pseudomallei, Melioidosis (enfermedad de Whitmore)); proteínas pilin, subunidad pilC pilin-asociada menor, subunidad pilE pilin mayor y variantes, pilS, proteína de variación de fase porA, Porina B PorB, proteína TraD, antígeno de membrana externa Neisserial H.8, antígeno de 70k Da, proteína de membrana externa mayor PI, proteínas de membrana externa PIA y PIB, antígeno W, proteína superficial A NspA, proteína de unión a transferrina TbpA, proteína de unión a transferrina TbpB, PBP2, proteína codificante mtrR, proteína codificante ponA, permeasa de membrana FbpBC, sistema de proteínas FbpABC, proteínas LbpAB, proteína de membrana externa Opa, transportador de membrana externa FetA, regulador reprimido por hierro MpeR, proteína fHbp de unión al factor H, adhesina NadA, proteína NhbA, represor FarR (Neisseria meningitidis, enfermedad Meningococcal); proteína de 66 kDa, proteína de 22 kDa (usualmente Metagonimus yokagawai, Metagonimiasis); proteínas tubulares polares (34, 75, y 170 kDa en Glugea, 35, 55 y 150 kDa en Encephalitozoon), proteína quinesina-relacionada, subunidad más larga de ARN polimerasa II, proteína YIPA de membrana similar a integral, proteína 1 anit-lentificación, factor de transcripción de choque térmico HSF, proteína quinasa, timidina quinasa, proteína nucleolar similar a NOP-2 (Microsporidia phylum, Microsporidiosis); reglador de apoptosis similar a CASP8 y FADD, glutatión peroxidasa GPX1, ARN helicasa NPH-II NPH2, subunidad catalítica de polimerasa poly(A) PAPL, proteína con envoltura mayor P43K, subunidad de 70 kDa del factor de transcripción temprana VETFS, subunidad de 82 kDa del factor de transcripción temprana VETFL, metaloendopeptidasa tipo G1, nucleósido trifosfatasa I NPH1, MC134L similar a la proteína de replicación A28, subunidad de 7 kDa de ARN polimeasa RPO7 (virus Molluscum contagiosum (MCV), Molluscum contagiosum (MC)); proteínas matriz M, fosfoproteína P/V, proteína hidrofóbica pequeña SH, nucleoproteína N, proteína V, glucoproteína de fusión F, hemaglutinina-neuraminidasa HN, ARN polimerasa L (virus de paperas, paperas); proteína de membranas externa OM, antígeno de superficie celular OmpA, antígeno de superficie celular OmpB (sca5), proteína de superficie celular SCA4, proteína de superficie celular SCA1, proteína intracitoplásmica D, proteína de capa superficial cristalina SLP, antígeno proteínico de superficie protectora SPA (Rickettsia typhi, tifus murino (tifus Endémico)); adhesina P1, adhesión P30, proteína p116, proteína P40, proteína citoesquelética HMW1, proteína citoesquelética HMW2, proteína citoesquelética HMW3, proteína codificante MPN152, proteína codificante MPN426, proteína codificante MPN456, proteína codificante MPN-500 (Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma pneumonia); NocA, proteína reguladora dependiente de hierro, VapA, VapD, VapF, VapG, proteasa caseinolítica, proteína de 43-kDa tip-asociada con filamentos, proteína P24, proteína P61, proteína de 15-kDa, proteína de 56-kDa (usualmente Nocardia asteroides y otras especies de Nocardia, Nocardiosis); proteína similar al homólogo alérgeno de veneno VAL-1,transcripción larval abundante ALT-1, transcripción larval abundante ALT-2, tioredoxina peroxidasa TPX, homólogo alérgeno de véspido VAH, tiordoxina peroxidasa 2 TPX-2, proteína antigénica SXP (péptidos N, N1, N2, y N3), proteína-1 activación asociada ASP-1, Tioredoxina TRX, transglutaminasa BmTGA, glutatión-S-transferasas GST, miosina, homólogo de alérgeno de véspido VAH, colagenasa de 175 kDa, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa GAPDH, colágeno cuticular Col-4, Proteínas Ácidas Larvales Secretadas SLAP, quitinasa CHI-1, proteína de unión a maltosa MBP, enzima glucolítica fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa Fba, tropomiosina TMY-1, producto génico nematodo específico OvB20, oncocistatina CPI-2, Cox-2 (Onchocerca volvulus, Onchocerciasis (River blindness)); glucoproteína secretada de 43 kDa, glucoproteína gp0, glucoproteína gp75, antígeno Pb27, antígeno Pb40, proteína de choque térmico Hsp65, proteína de choque térmico Hsp70, proteína de choque térmico Hsp90, proteína P10, triosefosfato isomerasa TPI, lectina paracoccin de unión a N-acetil-glucosamina, proteína Pb28 de 28 kDa (Paracoccidioides brasiliensis, Paracoccidioidomycosis (blastomicosis Sud-Americana)); cisteína proteasa similar a cruzipaina de

28-kDa Pw28CCP (usualmente Paragonimus westermani y otras especies de Paragonimus, Paragonimiasis); proteína de membrana externa OmpH, proteína de membrana externa Omp28, proteína PM1539, proteína PM0355, proteína PM1417, proteína de reparación MutL, proteína BcbC, proteína PM0305, formiato deshidrogenasa-N, proteína PM0698, proteína PM1422, ADN girasa, lipoproteína PlpE, proteína adhesiva Cp39, receptor del sistema de hemo-adquisición HasR, proteína capsular de 39 kDa, OMP hierro-regulada IROMP, proteína de membrana externa OmpA87, proteína fimbrial Ptf, proteína subunitaria fimbrial PtfA, proteína de unión a transferrina Tbpl, enzima esterasa MesA,toxina de Pasteurella multocida PMT, proteína adhesiva Cp39 (género Pasteurella, Pasteurellosis); "hemaglutinina filamentosa FhaB, adenilato ciclasa CyaA, precursor de la subunidad 4 de la toxina pertusis PtxD, precursor pertactina Prn, subunidad 1 de toxina PtxA, proteína Cpn60, proteína brkA, precursor de la subunidad 2 de la toxina de pertussis PtxB, precursor de la subunidad 3 de la toxina pertussis PtxC, precursor de la subunidad 5 de la toxina pertussis PtxE, pertactina Prn, proteína Fim2, proteína Fim3; (Bordetella pertussis, Pertussis (tosferina)); antígeno capsular F1, antígeno virulencia-associado V, proteína efectora secretada LcrV, antígeno V, proteasa de membrana externa Pla, proteína efectora secretada YopD, proteína-tirosina fosfatasa putativa secretada YopH, subunidad mayor del complejo por punción YscF, proteína quinasa YopO, proteína autotransportadora putativa YapF, transportador de ABC de membrana interna YbtQ (Irp7), proteína de unión a azúcar putativa YPO0612, proteína de choque térmico 90 HtpG, proteína de sulfatasa putativa YdeN, proteína portadora de lipoproteína de membrana externa LolA, chaperona de secreción YerA, lipoproteína putativa YPO0420, proteína activadora de hemolisina HpmB, receptor de membrana externa de pesticina/yersiniabactina Psn, proteína efectora secretada YopE, proteína efectora secretada YopF, proteína efectora secretada YopK, proteína de membrana externa YopN, proteína de membrana externa YopM, precursor de Coagulasa/fibrinolisina Pla; (Yersinia pestis, Plaga); proteína PhpA, adhesina superficial PsaA, pneumolisina Ply, proteasa dependiente de ATP Clp, ligasa de la lipoato-proteína LplA, proteína anclada de superficie a paredes celulares psrP, sortasa SrtA, glutamil-ARNt sintetasa GltX, proteína A de unión a colina CbpA, proteína A de superficie pneumococcal PspA, proteína C de superficie pneumococcal PspC, 6-fosfogluconato deshidrogenasa Gnd, proteína de unión a hierro PiaA, Murein hidrolasa LytB, proteon LytC, proteasa A1 (Streptococcus pneumoniae, infección Pneumococcal); proteína B de superficie mayor, proteasa KEX1 similar a quexina, proteína A12, antígeno P55 de 55 kDa, glucoproteína de superfcie mayor Msg (Pneumocystis jirovecii, Pneumocystis pneumonia (PCP)); poliproteína genómica, polimerasa 3D, proteína VP1 con cápside viral, proteína VP2 con cápside viral, proteína VP3 con cápside viral, proteína VP4 con cápside viral, proteasa 2A, proteasa 3C (Poliovirus, Poliomyelitis); proteína Nfa1, exendin-3, lipasa secretora, proteasa similar a catepsina B, cisteína proteasa, catepsina, peroxiredoxina, proteína Cry1Ac (usualmente Naegleria fowleri, meningoencephalitis amebiana primaria (PAM)); agnoproteína, antígeno T grande, antígeno T pequeño, proteína con cápside mayor VP1, proteína con cápside menor Vp2 (virus JC, leucoencefalopatía multifocal progresiva); proteína E de respuesta a calcio bajo LCrE, proteína externa de clamidia N CopN, serina/treonina-proteína quinasa PknD, proteína portadora de acilo S-maloniltransferasa FabD, proteína de unión a ADN de cadena individual Ssb, proteína de membrana externa mayor MOMP, proteína 2 de membrana externa Omp2, familia de proteína de membrana polimórfica (Pmp1, Pmp2, Pmp3, Pmp4, Pmp5, Pmp6, Pmp7, Pmp8, Pmp9, Pmp10, Pmp11, Pmp12, Pmp13, Pmp14, Pmp15, Pmp16, Pmp17, Pmp18, Pmp19, Pmp20, Pmp21) (Chlamydophila psittaci, Psittacosis); proteína de membrana externa P1, proteína de choque térmico B HspB, transportador ABC peptídico, proteína de unión a GTP, proteína IcmB, ribonucleasa R, fosfatasa SixA, proteína DsbD, proteína de membrana externa TolC, proteína de unión a ADN PhoB, ATPase DotB, proteína de choque térmico B HspB, proteína de membrana Com1, proteína de 28 kDa, ADN-3-metiladenina glucosidasa I, proteína de membrana externa OmpH, proteína de membrana externa AdaA, proteína T para el sistema de segmentación de glicina (Coxiella burnetii, fiebre Q); nucleoproteína N, proteína estructural grande L, posfoproteína P, proteínas matriz M, glucoproteína G (virus de la rabia, rabia); proteína de fusión F, nucleoproteína N, proteína de matriz M, proteína de matriz M2-1, proteína de matriz M2-2, fosfoproteína P, proteína hidrofóbica pequeña SH, glucoproteína G de superficie mayor, polimerasa L, proteína 1 no estructural NS1, proteína 2 no estructural NS2 (virus sincitial respiratorio (RSV), infección por el virus sincitial respiratorio); poliproteína genómica, polimerasa 3D, proteína con cápside viral VP1, proteína con cápside viral VP2, proteína con cápside viral VP3, proteína con cápside viral VP4, proteasa 2A, proteasa 3C (Rhinovirus, infección por Rhinovirus); proteínas de membrana externa OM, antígeno de superficie celular OmpA, antígeno de superficie celular OmpB (sca5), proteína de superficie celular SCA4, proteína de superficie celular SCA1, proteína PS120, proteína intracitoplásmica D, antígeno de proteína superficial protectora SPA (género Rickettsia, infección por Rickettsial); proteínas de membrana externa OM, antígeno de superficie celular OmpA, antígeno de superficie celular OmpB (sca5), proteína de superficie celular SCA4, proteína de superficie celular SCA1, proteína intracitoplásmica D (Rickettsia akari, Rickettsialpox); glucoproteína GP con envoltura, polimerasa L, nucleoproteína N, proteína no estructural NSS (virus de fiebre Rift Valley, fiebre de Rift Valley (RVF)); proteínas de membrana externa OM, antígeno de superficie celular OmpA, antígeno de superficie celular OmpB (sca5), proteínas de superficie celular SCA4, proteínas de superficie celular SCA1, proteína D intracitoplásmica (Rickettsia rickettsii, fiebre maculosa de las montañas rocosas (RMSF)); proteína 6 no estructural NS6, proteína 2 no estructural NS2, proteína VP6 con cápside intermediaria, proteína VP2 con cápside interna, proteína 3 no estructural NS3, ARN polimerasa L ARN-dirigida, proteína VP3, proteína 1 no estructural NS1, proteína 5 no estructural NS5, glucoproteína VP7 con cápside externa, glucoproteína 4 no estructural NS4, proteína VP4 con cápside externa; (Rotavirus, infección por Rotavirus); poliproteína P200,

glucoproteína E1, glucoproteína E2, proteína NS2, proteína C con cápside (virus Rubella, Rubeola); chaperonina GroEL (MopA), inositol fosfato fosfatasa SopB, proteína de choque térmico HslU, proteína chaperona DnaJ, proteína TviB, proteína IroN, flagelina FliC, proteína de invasión SipC, glucoproteína gp43, proteína de membrana externa LamB, proteína de membrana externa PagC, proteína de membrana externa TolC, proteína de membrana externa NmpC, proteína de membrana externa FadL, proteína para transportación SadA, transferasa WgaP, proteínas efectoras SifA, SteC, SseL, SseJ y SseF (género Salmonella, Salmonellosis); proteína 14, proteína no estructural NS7b, proteína no estructural NS8a, proteína 9b, proteína 3a, nucleoproteína N, proteína no estructural NS3b, proteína no estructural NS6, proteína 7a, proteína no estructural NS8b, proteína de membrana M, proteína de membrana pequeña con envoltura EsM, poliproteína replicasa 1a, glucoproteína de espiga S, poliproteína replicasa 1ab; (SARS coronavirus, SARS (síndrome Respiratorio Agudo Severo)); serina proteasa, Antígeno 1 Atypical Sarcoptes ASA1, glutatión S-transferasas GST, cisteína proteasa, serina proteasa, apolipoproteína (Sarcoptes scabiei, Scabies); glutatión S-transferasas GST, paramiosina, hemoglobinasa SM32, antígeno de huevo mayor, proteína de unión con ácido graso de 14 kDa Sm14, antígeno superficial larval mayor P37, antígeno tegumental de 226 kDa, calpaina CANP, trifosfato isomerasa Tim, proteína superficial 9B, proteína VP2 con cápside externa, proteína de membrana integral Sm23 de 23 kDa, Cu/Zn-superóxido dismutasa, glucoproteína Gp, miosina (género Schistosoma, Schistosomiasis (Bilharziosis)); chaperonina de 60 kDa, antígeno tipo específico de 56 kDa, piruvato fosfato diquinasa, 4-hidroxibenzoato octapreniltransferasa (Orientia tsutsugamushi, tifus de los matorrales); deshidrogenasa GuaB, proteína de invasión Spa32, invasina IpaA, invasina IpaB, invasina IpaC, invasina IpaD, invasin IpaH, invasin IpaJ (género Shigella, Shigellosis (discinteria bcilar)); proteína P53, homólogo de la proteína viriónica US10, regulador transcripcional IE63, transactivador transcripcional IE62, proteasa P33, proteína de 74 kDa del factor alfa trans-inductor desoxiuridina 5'-trifosfato nucleotidohidrolasa, transactivador transcripcional IE4, homólogo de la proteína de membrana UL43, homólogo de la fosfoproteína nuclear UL3, homólogo de la proteína nuclear UL4, proteína de unión al origen de replicación, proteína de membrana 2, fosfoproteína 32, proteína 57, factor de procesabilidad de ADN polimerasa, proteína portal 54, ADN primasa, homólogo de la proteína UL14 con tegumento, homólogo de la proteína UL21 con tegumento, homólogo de la proteína UL55 con tegumento, homólogo de la terminasa subunitaria UL33 tripartita, homólogo de la terminasa subunidad UL15 tripartito, proteína de unión con cápside 44, proteína de empacamiento viriónico 43 (virus de varicela zoster (VZV), Shingles (Herpes zoster)); homólogos de deshidrogenasa esteroidea 3-beta hidroxi-5-eno truncado, proteína de membrana viriónica A13, proteína A19, proteína A31, homólogo de la proteína truncada A35, homólogo de la proteína A37.5, proteína A47, proteína A49, proteína A51, proteína A43 similar a semaforina, inhibidor 1 de serina proteinasa, inhibidor 2 de serina proteinasa, inhibidor 3 de serina proteinasa, proteína A6, proteína B15, proteína C1, proteína C5, proteína C6, proteína F7, proteína F8, proteína F9, proteína F11, proteína F14, proteína F15, proteína F16 (Variola mayor o Variola menor, Viruela (Variola)); adhesina/glucoproteína gp70, proteasas (Sporothrix schenckii, Sporotrichosis); proteína de unión hemo-hierro IsdB, colágeno adhesina Cna, factor A de agregación ClfA, proteína MecA, proteína A de unión a fibronectina FnbA, enterotoxina tipo A EntA, enterotoxina tipo B EntB, enterotoxina tipo C EntC1, enterotoxina tipo C EntC2, enterotoxina tipo D EntD, enterotoxina tipo E EntE, toxina-1 del síndrome de choque tóxico TSST-1, Estafiloquinasa, proteína 2a de unión penicilina PBP2a (MecA), antígeno secretor SssA (género Staphylococcus, envenenamiento de alimentos Staphylococcal); proteína de unión a hemo-hierro IsdB, colágeno adhesina Cna, factor A de agregación ClfA, proteína MecA, proteínaA de unión a fibronectina FnbA, enterotoxina tipo A EntA, enterotoxina tipo B EntB, enterotoxina tipo C EntC1, enterotoxina tipo C EntC2, enterotoxina tipo D EntD, enterotoxina tipo E EntE, toxina-1 de síndrome de choque tóxico TSST-1, Stafiloquinasa, proteína 2a de unión a penicilina PBP2a (MecA), antígeno secretor SssA (género Staphylococcus, infección Staphylococcal); antígeno Ss-IR, antígeno NIE, estrongilastacina, Na+-K+ ATPasa Sseat-6, tropomisina SsTmy-1, proteína LEC-5, antígeno P5 de 41 kDa, proteína larval de 41-kDa, proteína larval de 31-kDa, proteína larval de 28-kDa (Strongyloides stercoralis, Strongyloidiasis); glicerofosfodiéster fosfodiesterasa GlpQ (Gpd), proteína de membrana externa TmpB, proteína Tp92, antígeno TpF1, proteína de repetición Tpr, proteína F de repetición TprF, proteína G de repetición TprG, proteína I de repetición TprI, proteína J de repetición TprJ, proteína K de repetición TprK, proteína A de membrana treponemal TmpA, lipoproteina, Tpp15 de 15 kDa, antígeno de membrana de 47 kDa, miniferritina TpF1, adhesina Tp0751, lipoproteína TP0136, proteína TpN17, proteína TpN47, proteína de membrana externa TP0136, proteína de membrana externa TP0155, proteína de membrana externa TP0326, proteína de membrana externa TP0483, proteína de membrana externa TP0956 (Treponema pallidum, Syphilis); proteasas similares a Catepsina L, antígeno de 53/25-kDa, miembros de la familia de 8kDa, proteína cisticercosa con una actividad similar a tripsina margina TsAg5, proteína oncosférica TSOL18, proteína oncosférica TSOL45-1A, lactato deshidrogenasa A LDHA, lactato deshidrogenasa B LDHB (género Taenia, Taeniasis); tóxina del tétanos TetX, toxina del tétanos C TTC, proteína de capa S de 140 kDa, beta-subunidad CT3 de flavoproteína, fosfolipasa (lecitinasa), fosfoportador proteína HPr (Clostridium tetani, Tetanos (Lockjaw)); poliproteína genómica, proteína E, proteína M, proteína C con cápside (virus de encefalitis portada por garraparas(TBEV), encefalitis portada por garrapatas); antígeno de 58-kDa, antígenos de 68-kDa, antígeno excretor-secretor de larvas Toxocara TES, glucoproteína de 32-kDa, glucoproteína de TES-70, glucoproteína de GP31, antígeno excretor-secretor TcES-57, antígeno de fluído perientérico Pe, antígenos de extracto soluble Ex, antígenos larvales excretores/secretores ES, antígeno TES-120, alérgeno poliproteínico TBA-1, cisteína proteasa similar a

catepsina L c-cpl-1, proteína de 26-kDa (Toxocara canis o Toxocara cati, Toxocariasis (Ocular Larva Migrans (OLM) y Visceral Larva Migrans (VLM))); proteínas microneme (MIC1, MIC2, MIC3, MIC4, MIC5, MIC6, MIC7, MIC8), proteína roptri Rop2, proteínas roptri (Rop1, Rop2, Rop3, Rop4, Rop5, Rop6, Rop7, Rop16, Rjop17), proteína SR1,antígeno superficial P22, antígeno mayor p24, antígeno superficial mayor p30, proteínas de gránulo denso (GRA1, GRA2, GRA3, GRA4, GRA5, GRA6, GRA7, GRA8, GRA9, GRA10), antígeno de 28 kDa, antígeno superficial SAG1, antígeno relacionado SAG2, nucleósido-trifosfatasa 1, nucleósido-trifosfatasa 2, proteína Stt3, proteína que contiene el dominio similar a HesB, proteasa similar a romboide 5, toxomepsina 1 (Toxoplasma gondii, Toxoplasmosis); glucoproteína secretada de 43 kDa, glucoproteína secretada de 53 kDa, paramiosina, antígeno Ts21, antígeno Ts87, antígeno p46000, antígenos TSL-1, caveolina-1 CAV-1, antígeno de larvas recién nacidas de 49 kDa, homólogo de prosaposina, serina proteasa, inhibidor de serina proteinasa, glucoproteína Gp45 de 45 kDa (Trichinella spiralis, Trichinellosis); factores transcripcionales similares a Myb (Myb1, Myb2, Myb3), proteína de adhesión AP23, proteína de adhesión AP33, proteína de adhesión AP33-3, adhesinas AP51, adhesina AP65, proteína de adhesión AP65-1, alfa-actinina, proteína asociada con quinesina, teneurina, proteinasa de 62 kDa, serina proteasa similar a subtilisina SUB1, gen 3 de cisteína proteínasa CP3, alfa-enolasa Eno1, cisteína proteinasa CP30, proteínas de choque térmico (Hsp70, Hsp60), proteína inmunogénica P270, (Trichomonas vaginalis, Trichomoniasis); beta-tubulina, proteína de 47-kDa, proteínasa-1 similar a leucocito secretor SLP-1, proteína TT50 de 50-kDa, antígeno de 17 kDa, proteína de 43/47 kDa (Trichuris trichiura, Trichuriasis (infección por gusano látigo)); proteína ESAT-6 (EsxA), antígeno de filtrado de 10 kDa EsxB, antígeno secretado 85-B FBPB, proteína A de unión fibronectina FbpA (Ag85A), serina proteasa PepA, proteína PPE de la familia PPE18, proteína D de unión fibronectina FbpD, proteína inmunogénica MPT64, proteína secretada MPT51, catalasa-peroxidasa-peroxinitritasa T KATG, lipoproteína de unión a fosfato periplásmico PSTS3 (PBP-3, Phos-1), hemaglutinina de unión a heparina regulada por hierro Hbha, proteína PPE de la familia PPE14, proteína PPE de la familia PPE68, proteína Mtb72F, proteína Apa, proteína inmunogénica MPT63, lipoproteína de unión a fosfatro periplásmico PSTS1 (PBP-1), chaperona molecular DnaK, lipoproteína de superficie celular Mpt83, lipoproteína P23, proteína de permeasa del sistema de transporte de fosfato pstA, antígeno de 14 kDa, proteína C de unión fibronectina FbpC1, Alanina deshidrogenasa TB43, Glutamina sintetasa 1, proteína ESX-1, proteína CFP10, proteína TB10.4, proteína MPT83, proteína MTB12, proteína MTB8, proteínas similares a Rpf, proteína MTB32, proteína MTB39, cristalina, proteína de choque térmico HSP65, proteína PST-S (usualmente Mycobacterium tuberculosis, Tuberculosis); proteína de membrana externa FobA, proteína de membrana externa FobB, locus de crecimiento intracelular IglC1, locus de crecimiento intracelular IglC2, aminotransferasa Wbtl, chaperonina GroEL,proteína de membrana mayor TUL4 de 17 kDa, lipoproteína LpnA, proteína de la familia de quitinasa 18, isocitrato deshidrogenasa, proteína de la familia Nif3, proteína de glucosilación pili tipo IV, proteína de membrana externa tolC, proteína de la familia de unión a FAD, proteína de membrana externa multimérica de pilin tipo IV, proteína sensora de dos componentes KdpD, proteína chaperona DnaK, proteína TolQ (Francisella tularensis, Tularemia); antígeno MB, ureasa, proteína GyrA, proteína GyrB, proteína ParC, proteína ParE, proteína de membranas asociadas con lípidos LAMP, timidina quinasa TK, fosfolipasa PL-A1, fosfolipasa PL-A2, fosfolipasa PL-C, antígeno superficie-expresado de 96 kDa; (Ureaplasma urealyticum, infección por Ureaplasma urealyticum); poliproteína no estructural, poliproteína estructural, proteína con cápside CP, proteína E1, proteína E2, proteína E3, proteasa P1, proteasa P2, proteasa P3 (virus de encefalitis equina Venezolana, encefalitis equina venezolana); glucoproteína GP, proteínas matriz Z, polimerasa L, nucleoproteína N (virus Guanarito, fiebre hemorrágica Venezolana); poliproteina, proteína E, proteína M, proteína con cápside C, proteasa NS3, proteína NS1, proteína NS2A, proteína AS2B, proteína NS4A, proteína NS4B, proteína NS5 (virus del Nilo Occidental, fibre del Nilo Occidental) proteína CP con cápside, proteína E1, proteína E2, proteína E3, proteasa P2 (virus de encefalitis equina occidental, encefalitis equina occidental); poliproteína genómica, proteína E, proteína M, proteína con cápside C, proteasa NS3, proteína NS1, proteína NS2A, proteína AS2B, proteína NS4A, proteína NS4B, proteína NS5 (virus de fiebre amarilla, fiebre amarilla); proteína blanco Yop putativa YobB, proteína efectora YopD, proteína efectora YopE, proteína YopH, proteína efectora YopJ, proteína de translocación proteínica YopK, proteína efectora YopT, proteína YpkA, proteína de biosíntesis flagelar FlhA, peptidasa M48, sistema de flujo de potasio KefA, regulador transcripcional RovA, adhesina Ifp, porteína translocadora LcrV, proteína PcrV, invasina Inv, porina similar a OmpF de la proteína de membrana externa, adhesina YadA, proteína quinasa C, fosfolipasa C1, proteína PsaA, proteína siilar a manosiltransferasa WbyK, proteína YscU, antígeno YPMa (Yersinia pseudotuberculosis, infección por Yersinia pseudotuberculosis); proteína efectora YopB, chaperonina de 60 kDa, proteína WbcP, fosfatasa de la proteína tirosina YopH, proteína YopQ, enterotoxina, Galactosido permeasa, reductasa NrdE, proteína YasN, Invasina Inv, adhesina YadA, porina F de membrana externa OmpF, proteína UspA1, proteína EibA, proteína Hia, proteína de superficie celular Ail, chaperona SycD, proteína LcrD, proteína LcrG, proteína LcrV, proteína SycE, proteína YopE, proteína reguladora TyeA, proteína YopM, proteína YopN, proteína YopO, proteína YopT, proteína YopD, proteasa ClpP, proteína MyfA, proteína FilA, y proteína PsaA (Yersinia totalcolitica, Yersiniosis). (entre paréntesis se encuentran el patógeno o patógenos particulares de los cuales se derivan los antígenos y la enfermedad infecciosa con la cual está asociado el antígeno)

En realizaciones específicas de acuerdo con la presente invención, son particularmente preferentes los siguientes antígenos de patógenos asociados a una enfermedad infecciosa:

- La nucleoproteína (N), la fosfoproteína (P), la proteína de matriz (M), la glucoproteína (G), y la polimerasa de ARN viral (L), en cada caso del virus de la Rabias;
- el antígeno superficial de Hepatitis B (HBsAg), el antígeno núcleo de Hepatitis B (HbcAg), la ADN polimerasa del virus de Hepatitis B, la proteína HBx, la proteína superficial media preS2, la proteína S grande, la proteína viral VP1, la proteína viral VP2, la proteína viral VP3, y la proteína viral VP4, en cada caso del virus de Hepatitis B;
- la proteína E1, la proteína E2, la proteína E3, la proteína E4, la proteína E5, la proteína E6, la proteína E7, la proteína E8, la proteína L1, y la proteína L2, en cada caso del virus de papiloma humano (hPV);
- el antígeno protector (PA), el factor de edema (EF), el factor letal (LF), y las proteínas de homología de capa S (SLH), en cada caso de Bacillus anthracis;
- la proteína de fusión (F), la proteína con nucleocápside (N), la fosfoproteína (P), la proteína de matriz (M), la glucoproteína (G), la proteína grande (L; ARN polimerasa), la proteína 1 no estructural (NS1), la proteína 2 no estructural (NS2), la proteína hidrofóbica pequeña (SH), el factor de alargamiento M2-1, y la proteína para regulación de transcripción M2-2, en cada caso del virus sincitial respiratorio (RSV);
- la glucoproteína L (UL1), la uracil-ADN glucosidasa UL2, la proteína UL3, la proteína UL4, la proteína para replicación de ADN UL5, la proteína portal UL6, la proteína para maduración de viriones UL7, ADN helicasa UL8, proteína de unión al origen de replicación UL9, glucoproteína M (UL10), la proteína de UL11, la exonucleasa alcalina UL12, la proteína quinasa de serina-treonina UL13, la proteína con tegumento UL14, la terminasa (UL15), la proteína con tegumento UL16, la proteína UL17, la proteína VP23 con cápside (UL18), la proteína VP5 con cápside mayor (UL19), la proteína de membrana UL20, la proteína con tegumento UL21, la glucoproteína H (UL22), la timidina quinasa UL23, la proteína UL24, la proteína UL25, la proteína P40 con cápside (UL26, VP24, VP22A), la glucoproteína B (UL27), la proteína ICP18.5 (UL28), la proteína de unión a ADN mayor ICP8 (UL29), la ADN polimerasa UL30, la proteína de matriz nuclear UL31, la glucoproteína UL32 con envoltura, la proteína UL33, la proteína de membrana nuclear interna UL34, la proteína VP26 con cápside (UL35), la proteína UL36 con tegumento grande, la proteína UL37 de ensamble con cápside, la proteína VP19C (UL38), la ribonucleótido reductasa (subunidad grande) UL39, la ribonucleótido reductasa (subunidad pequeña) UL40, la proteína VHS de interrupción de la proteína con tegumento/huésped viriónico (UL41), el factor de procesabilidad de la ADN polimerasa UL42, la proteína de membrana UL43, la glucoproteína C (UL44), la proteína de membrana UL45, las proteínas VP11/12 con tegumento (UL46), la proteína VP13/14 con tegumento (UL47), la proteína para maduración de viriones VP16 (UL48, alfa-TIF), la proteína UL49 con envoltura, la dUTP difosfatasa UL50, la proteína UL51 con tegumento, la proteína del complejo de ADN helicasa/primasa UL52, la glucoproteína K (UL53), la proteína de regulación transcripcional IE63 (ICP27, UL54), la proteína UL55, la proteína UL56, la proteína de replicación viral ICP22 (IE68, US1), la proteína US2, la proteína quinasa de serina/treonina US3, la glucoproteína G (US4), la glucoproteína J (US5), la glucoproteína D (US6), la glucoproteína I (US7), la glucoproteína E (US8), la proteína US9 con tegumento, la proteína US10 con cápside/tegumento, la proteína Vmw21 (US11), la proteína ICP47 (IE12, US12), el activador transcripcional mayor ICP4 (IE175, RS1), la ligasa de E3 ubiquitina ICP0 (IE110), la proteína 1 relacionada con latencia (LRP1), la proteína 2 relacionada con latencia (LRP2), el factor de neurovirulencia RL1 (ICP34.5), y la transcripción asociada con latencia (LAT), en cada caso del virus de Herpes simplex (HSV); o
- la proteína ESAT-6, la proteína ESX-1, la proteína CFP10, la proteína TB10.4, la proteína MPT63, la proteína MPT64, la proteína MPT83, la proteína MTB12, la proteína MTB8, la proteína AG85A, la proteína AG85B, las proteínas similares a Rpf, la proteína KATG, la proteína PPE18, la proteína MTB32, la proteína MTB39, la cristalina, la proteína HSP65, la proteína PST-S, y la proteína HBHA, el antígeno filtrado de 10 kDa EsxB, la serina proteasa PepA, la proteína de unión a fibronectina D FbpD, la proteína secretada MPT51, la lipoproteína de unión a fosfato periplásmico PSTS1 (PBP-1), la lipoproteina de unión a fosfato periplásmico PSTS3 (PBP-3, Phos-1), la proteína de la familia PPE PPE14, la proteína de la familia PPE PPE68, la proteína MTB72F, la chaperona molecular DnaK, la lipoproteína de superficie celular MPT83, la lipoproteína P23, proteína permeasa del sistema de transporte de fosfato PstA, el antígeno de 14 kDa, la proteína C de unión a fibronectina FbpC1, la alanina deshidrogenasa TB43, y la glutamina sintetasa 1, en cada caso de Mycobacterium tuberculosis.

b) Antígenos asociados a alergias o a una enfermedad alérgica (antígenos alergénicos o alérgenos):

De acuerdo con otra alternativa, una clase adicional de antígenos comprende antígenos alergénicos. Estos antígenos alergénicos se pueden seleccionar de antígenos derivados de diferentes fuentes, por ejemplo de animales, plantas, hongos, bacterias, etc. Las fuentes de alérgenos en este contexto incluyen, por ejemplo pastos, pólenes, mohos, fármacos o muchos activadores ambientales, etc. Los antígenos alergénicos típicamente pertenecen a diferentes clases de compuestos, tales como ácidos nucleicos y sus fragmentos, proteínas o péptidos y sus fragmentos, carbohidratos, polisacáridos, azúcares, lípidos, fosfolípidos, etc. De particular interés en el contexto de la presente invención son los antígenos proteínicos o peptídicos y sus fragmentos o epítopos, o los ácidos nucleicos o sus fragmentos, en particular los ácidos nucleicos y sus fragmentos que codifican para estos antígenos proteínicos o peptídicos y sus fragmentos o epítopos.

En realizaciones alternativas, el antígeno es un antígeno peptídico o proteínico o un fragmento, variante y/o derivado del antígeno peptídico o proteínico, tal como un antígeno peptídico o proteínico comprendido en una preparación extraída de la fuente. En realizaciones alternativas, un antígeno peptídico o proteínico utilizado en la presente invención no está comprendido en una preparación extraída de la fuente y/o es uno que no se obtuvo a partir de una preparación extraída de la fuente.

Los antígenos asociados a alergias o a una enfermedad alérgica (alérgenos) preferentemente se derivan de una fuente seleccionada de la lista consistente en:

Acarus spp (Aca s 1, Aca s 10, Aca s 10.0101, Aca s 13, Aca s 13.0101, Aca s 2, Aca s 3, Aca s 7, Aca s 8), Acanthocybium spp (Aca so 1), Acanthocheilonema spp (Aca v 3, Aca v 3.0101), Acetes spp (Ace ja 1), Actinidia spp (Act a 1, Act c 1, Act c 10, Act c 10.0101, Act c 2, Act c 4, Act c 5, Act c 5.0101, Act c 8, Act c 8.0101, Act c Chitinase, Act d 1, Act d 1.0101, Act d 10, Act d 10.0101, Act d 10.0201, Act d 11, Act d 11.0101, Act d 2, Act d 2.0101, Act d 3, Act d 3.0101, Act d 3.02, Act d 4, Act d 4.0101, Act d 5, Act d 5.0101, Act d 6, Act d 6.0101, Act d 7, Act d 7.0101, Act d 8, Act d 8.0101, Act d 9, Act d 9.0101, Act d Chitinase, Act e 1, Act e 5), Acyrthosiphon spp (Acy pi 7, Acy pi 7.0101, Acy pi 7.0102), Adenia spp (Ade v RIP), Aedes spp (Aed a 1, Aed a 1.0101, Aed a 2, Aed a 2.0101, Aed a 3, Aed a 3.0101, Aed a 4, Aed a 7, Aed a 7.0101, Aed a 7.0102, Aed a 7.0103, Aed a 7.0104, Aed a 7.0105, Aed a 7.0106, Aed a 7.0107, Aed a 7.0108, Aed a 7.0109, Aed a 7.0110, Aed a 7.0111, Aed al 1, Aed al 3, Aed al 37kD, Aed v 37kD, Aed v 63kD), Aegilops spp (Aeg ta 28, Aeg ta alpha_Gliadin, Aeg um 28, Aeg un 28), Aethaloperca spp (Aet ro 1), Agropyron spp (Agr c 7), Agrostis spp (Agr ca 1, Agr ca 5, Agr g 1, Agr g 4, Agr s 5), Agrobacterium spp (Agr sp CP4 EPSPS), Ailuropoda spp (Ail me Phosvitin, Ail me TCTP), Aix spp (Aix ga 1, Aix sp 1), Aleuroglyphus spp (Ale o 1, Ale o 10, Ale o 10.0101, Ale o 10.0102, Ale o 13, Ale o 14, Ale o 2, Ale o 20, Ale o 3, Ale o 5, Ale o 7, Ale o 8, Ale o 9), Allium spp (All a 3, All a Alliin lyase, All c 3, All c 30kD, All c 4, All c Alliin lyase, All p Alliin lyase, All s Alliin lyase), Alnus spp (Aln g 1, Aln g 1.0101, Aln g 1/Bet v 1/Cor a 1 TPC7, Aln g 1/Bet v 1/Cor a 1 TPC9, Aln g 2, Aln g 4, Aln g 4.0101), Alopochen spp (Alo ae 1), Alopecurus spp (Alo p 1, Alo p 5), Alternaria spp (Alt a 1, Alt a 1.0101, Alt a 1.0102, Alt a 10, Alt a 10.0101, Alt a 12, Alt a 12.0101, Alt a 13, Alt a 13.0101, Alt a 2, Alt a 3, Alt a 3.0101, Alt a 4, Alt a 4.0101, Alt a 5, Alt a 5.0101, Alt a 6, Alt a 6.0101, Alt a 7, Alt a 7.0101, Alt a 70kD, Alt a 8, Alt a 8.0101, Alt a 9, Alt a MnSOD, Alt a NTF2, Alt a TCTP, Alt ar 1, Alt arg 1, Alt b 1, Alt bl 1, Alt br 1, Alt c 1, Alt ca 1, Alt ce 1, Alt ch 1, Alt ci 1, Alt co 1, Alt cr 1, Alt ct 1, Alt cu 1, Alt cy 1, Alt d 1, Alt du 1, Alt e 1, Alt et 1, Alt eu 1, Alt ga 1, Alt gr 1, Alt j 1, Alt l 1, Alt lo 1, Alt m 1, Alt me 1, Alt mi 1, Alt mo 1, Alt o 1, Alt p 1, Alt ph 1, Alt po 1, Alt ps 1, Alt r 1, Alt s 1, Alt se 1, Alt sm 1, Alt so 1, Alt su 1, Alt t 1, Alt te 1, Alt to 1), Amaranthus spp (Ama r 2, Ama r 2.0101, Ama v 2, Ama v 2.0101, Ama v 2.0201), Ambrosia spp (Amb a 1, Amb a 1.0101, Amb a 1.0201, Amb a 1.0202, Amb a 1.0301, Amb a 1.0302, Amb a 1.0303, Amb a 1.0304, Amb a 1.0305, Amb a 1.0401, Amb a 1.0402, Amb a 1.0501, Amb a 1.0502, Amb a 10, Amb a 10.0101, Amb a 3, Amb a 3.0101, Amb a 4, Amb a 4.0101, Amb a 5, Amb a 5.0101, Amb a 6, Amb a 6.0101, Amb a 7, Amb a 7.0101, Amb a 8, Amb a 8.0101, Amb a 8.0102, Amb a 9, Amb a 9.0101, Amb a 9.0102, Amb a CPI, Amb p 1, Amb p 5, Amb p 5.0101, Amb p 5.0201, Amb t 5, Amb t 5.0101, Amb t 8), Ammothea spp (Amm h 7, Amm h 7.0101), Anadara spp (Ana br 1), Ananas spp (Ana c 1, Ana c 1.0101, Ana c 2, Ana c 2.0101, Ana c 2.0101 (MUXF3)), Anas spp (Ana ca 1), Anarhichas spp (Ana l 1), Anacardium spp (Ana o 1, Ana o 1.0101, Ana o 1.0102, Ana o 2, Ana o 2.0101, Ana o 3, Ana o 3.0101), Anas spp (Ana p 1, Ana p 2, Ana p 3), Anguilla spp (Ang a 1, Ang j 1), Anisakis spp (Ani s 1, Ani s 1.0101, Ani s 10, Ani s 10.0101, Ani s 11, Ani s 11.0101, Ani s 12, Ani s 12.0101, Ani s 2, Ani s 2.0101, Ani s 24kD, Ani s 3, Ani s 3.0101, Ani s 4, Ani s 4.0101, Ani s 5, Ani s 5.0101, Ani s 6, Ani s 6.0101, Ani s 7, Ani s 7.0101, Ani s 8, Ani s 8.0101, Ani s 9, Ani s 9.0101, Ani s CCOS3, Ani s Cytochrome B, Ani s FBPP, Ani s NADHDS4L, Ani s NARaS, Ani s PEPB, Ani s Troponin), Annona spp (Ann c Chitinase), Anopheles spp (Ano da 17, Ano da 17.0101, Ano da 27, Ano da 27.0101, Ano da 7, Ano da 7.0101, Ano g 7, Ano g 7.0101), Anser spp (Ans a 1, Ans a 2, Ans a 3, Ans in 1), Anthoxanthum spp (Ant o 1, Ant o 1.0101, Ant o 12, Ant o 13, Ant o 2, Ant o 4, Ant o 5, Ant o 6, Ant o 7), Apis spp (Api c 1, Api c 1.0101, Api c 10, Api c 2, Api c 4, Api d 1, Api d 1.0101, Api d 4, Api fl 4), Apium spp (Api g 1, Api g 1.0101, Api g 1.0201, Api g 2, Api g 2.0101, Api g 3, Api g 3.0101, Api g 4, Api g 4.0101, Api g 5, Api g 5.0101, Api g 6, Api g 6.0101), Apis spp (Api m 1, Api m 1.0101, Api m 10, Api m 10.0101, Api m 11, Api m 11.0101, Api m 11.0201, Api m 13kD, Api m 2, Api m 2.0101, Api m 3, Api m 3.0101, Api m 4, Api m 4.0101, Api m 5, Api m 5.0101, Api m 6, Api m 6.0101, Api m 7, Api m 7.0101, Api m 8, Api m 8.0101, Api m 9, Api m 9.0101, Api m A1-A2, Api m A1-A2-A3, Api m Apalbumin 1, Api m Apalbumin 2, Api me 1, Api me 4), Arachis spp (Ara d 2, Ara d 6, Ara f 3, Ara f 4, Ara h 1, Ara h 1.0101, Ara h 10, Ara h 10.0101, Ara h 10.0102, Ara h 11, Ara h 11.0101, Ara h 2, Ara h 2.0101, Ara h 2.0102, Ara h 2.0201, Ara h 2.0202, Ara h 3, Ara h 3.0101, Ara h 4, Ara h 4.0101, Ara h 5, Ara h 5.0101, Ara h 6, Ara h 6.0101, Ara h 7, Ara h 7.0101, Ara h 7.0201, Ara h 7.0202, Ara h 8, Ara h 8.0101, Ara h 8.0201, Ara h 9, Ara h 9.0101, Ara h 9.0201, Ara h Agglutinin, Ara h Oleosin 18kD, Ara i 2, Ara i 6), Arabidopsis spp (Ara t 3, Ara t 8, Ara t GLP), Archosargus spp (Arc pr 1), Archaeopotamobius spp (Arc s 8, Arc s 8.0101), Aequipecten spp (Arg i 1), Argas spp (Arg r 1, Arg r 1.0101), Ariopsis spp (Ari fe 1), Armoracia spp (Arm r HRP), Arrhenatherum spp (Arr e 1, Arr e 5), Artemisia spp (Art a 1, Art ap 1), Artemia spp (Art fr 1, Art fr 1.0101, Art fr 5, Art fr 5.0101), Arthrobacter spp (Art gl CO), Achorion spp (Art gy 7), Artocarpus spp (Art h 17kD, Art h 4), Arthrospira spp (Art pl beta_Phycocyanin), Artemisia spp (Art v 1, Art v 1.0101, Art v 1.0102, Art v 1.0103, Art v 1.0104, Art v 1.0105, Art v 1.0106, Art v 1.0107, Art v 2, Art v 2.0101, Art v 3, Art v 3.0101, Art v 3.0201, Art v 3.0202, Art v 3.0301, Art v 4, Art v 4.0101, Art v 4.0201,

Art v 47kD, Art v 5, Art v 5.0101, Art v 6, Art v 6.0101, Art v 60kD), Arthroderma spp (Art va 4), Ascaris spp (Asc l 3, Asc l 3.0101, Asc l 3.0102, Asc l 34kD, Asc s 1, Asc s 1.0101, Asc s 3, Asc s 3.0101, Asc s GST), Aspergillus spp (Asp aw Glucoamylase, Asp c 22, Asp f 1, Asp f 1.0101, Asp f 10, Asp f 10.0101, Asp f 11, Asp f 11.0101, Asp f 12, Asp f 12.0101, Asp f 13, Asp f 13.0101, Asp f 15, Asp f 15.0101, Asp f 16, Asp f 16.0101, Asp f 17, Asp f 17.0101, Asp f 18, Asp f 18.0101, Asp f 2, Asp f 2.0101, Asp f 22, Asp f 22.0101, Asp f 23, Asp f 23.0101, Asp f 27, Asp f 27.0101, Asp f 28, Asp f 28.0101, Asp f 29, Asp f 29.0101, Asp f 3, Asp f 3.0101, Asp f 34, Asp f 34.0101, Asp f 4, Asp f 4.0101, Asp f 5, Asp f 5.0101, Asp f 56kD, Asp f 6, Asp f 6.0101, Asp f 7, Asp f 7.0101, Asp f 8, Asp f 8.0101, Asp f 9, Asp f 9.0101, Asp f AfCalAp, Asp f AT_V, Asp f Catalase, Asp f Chitosanase, Asp f CP, Asp f DPPV, Asp f FDH, Asp f gamma_Actin, Asp f Glucosidase, Asp f GPI, Asp f GST, Asp f GT, Asp f IAO, Asp f IPMI, Asp f LPL1, Asp f LPL3, Asp f Mannosidase, Asp f MDH, Asp f PL, Asp f PUP, Asp f RPS3, Asp f SXR, Asp fl 13, Asp fl 13.0101, Asp fl 18, Asp fl 2, Asp fl 21, Asp fl 3, Asp fl 4, Asp fl 7, Asp fl 8, Asp fl 9, Asp me Seaprose, Asp n 14, Asp n 14.0101, Asp n 18, Asp n 18.0101, Asp n 25, Asp n 25.0101, Asp n 30, Asp n Glucoamylase, Asp n Hemicellulase, Asp n Pectinase, Asp o 13, Asp o 13.0101, Asp o 21, Asp o 21.0101, Asp o 3, Asp o 4, Asp o 7, Asp o 8, Asp o Lactase, Asp o Lipase, Asp oc 13, Asp r 1, Asp sa AP, Asp sp Glucoamylase, Asp sp Glucoseoxidase, Asp sp PL, Asp sp PME, Asp sy 13, Asp v 13, Asp v 13.0101, Asp v Catalase A, Asp v Enolase, Asp v GAPDH, Asp v MDH, Asp v SXR), Asparagus spp (Aspa o 1, Aspa o 1.01, Aspa o 1.02, Aspa o 17kD, Aspa o 4), Aspergillus spp (Aspe ni 2, Aspe ni 3, Aspe ni 4, Aspe ni 7, Aspe ni 8, Aspe ni 9), Avena spp (Ave s 1, Ave s 12, Ave s 13, Ave s 2, Ave s 4, Ave s 5, Ave s 7), Babylonia spp (Bab ja 1), Bacillus spp (Bac al Subtilisin, Bac cl Subtilisin, Bac l Subtilisin, Bac li aA, Bac li Subtilisin), Bactrocera spp (Bac ol 27, Bac ol 27.0101), Bacillus spp (Bac sp aA1, Bac sp aA3, Bac sp Decarboxylase, Bac st amyM, Bac su Subtilisin, Bac t Cry1Ab, Bac t Cry1Fa, Bac t Cry3Bb1, Bac t Cry9c), Bagre spp (Bag ma 1), Balistes spp (Bal ca 1), Balanus spp (Bal r 1, Bal r 1.0101), Beauveria spp (Bea b Ald, Bea b Enol, Bea b f2, Bea b Hex), Bertholletia spp (Ber e 1, Ber e 1.0101, Ber e 2, Ber e 2.0101), Beryx spp (Ber sp 1), Betula spp (Bet ab 1, Bet al 1, Bet ch 1, Bet co 1, Bet da 1, Bet gr 1, Bet hu 1, Bet le 1, Bet me 1, Bet n 1, Bet p 1, Bet pa 1, Bet po 1, Bet pu 1, Bet pu 2, Bet pu 4, Bet pu 6, Bet pu 7, Bet sc 1, Bet ut 1, Bet v 1, Bet v 1 B1-B1-B1, Bet v 1 fv Mal 4x, Bet v 1.0101, Bet v 1.0102, Bet v 1.0103, Bet v 1.0201, Bet v 1.0301, Bet v 1.0401, Bet v 1.0402, Bet v 1.0501, Bet v 1.0601, Bet v 1.0602, Bet v 1.0701, Bet v 1.0801, Bet v 1.0901, Bet v 1.1001, Bet v 1.1101, Bet v 1.1201, Bet v 1.1301, Bet v 1.1401, Bet v 1.1402, Bet v 1.1501, Bet v 1.1502, Bet v 1.1601, Bet v 1.1701, Bet v 1.1801, Bet v 1.1901, Bet v 1.2001, Bet v 1.2101, Bet v 1.2201, Bet v 1.2301, Bet v 1.2401, Bet v 1.2501, Bet v 1.2601, Bet v 1.2701, Bet v 1.2801, Bet v 1.2901, Bet v 1.3001, Bet v 1.3101, Bet v 2, Bet v 2.0101, Bet v 3, Bet v 3.0101, Bet v 4, Bet v 4.0101, Bet v 6, Bet v 6.0101, Bet v 6.0102, Bet v 7, Bet v 7.0101, Bet v 8, Bet v Glucanase), Beta spp (Beta v 1, Beta v 1.0101, Beta v 2, Beta v 2.0101), Blattella spp (Bla g 1, Bla g 1.0101, Bla g 1.0102, Bla g 1.0103, Bla g 1.0201, Bla g 1.0202, Bla g 2, Bla g 2.0101, Bla g 2.0201, Bla g 36kD, Bla g 4, Bla g 4.0101, Bla g 4.0201, Bla g 5, Bla g 5.0101, Bla g 5.0201, Bla g 6, Bla g 6.0101, Bla g 6.0201, Bla g 6.0301, Bla g 7, Bla g 7.0101, Bla g 8, Bla g 8.0101, Bla g 9, Bla g Enolase, Bla g GSTD1, Bla g RACK1, Bla g TPI, Bla g Trypsin, Bla g Vitellogenin), Blatta spp (Bla o 1, Bla o 7), Blomia spp (Blo t 1, Blo t 1.0101, Blo t 1.0201, Blo t 10, Blo t 10.0101, Blo t 10.0102, Blo t 11, Blo t 11.0101, Blo t 12, Blo t 12.0101, Blo t 12.0102, Blo t 13, Blo t 13.0101, Blo t 14, Blo t 15, Blo t 18, Blo t 19, Blo t 19.0101, Blo t 2, Blo t 2.0101, Blo t 2.0102, Blo t 2.0103, Blo t 20, Blo t 21, Blo t 21.0101, Blo t 3, Blo t 3.0101, Blo t 4, Blo t 4.0101, Blo t 5, Blo t 5.0101, Blo t 6, Blo t 6.0101, Blo t 7, Blo t 8, Blo t 9, Blo t HSP70), Bombus spp (Bom ar 4, Bom hy 4, Bom p 1, Bom p 1.0101, Bom p 2, Bom p 3, Bom p 4, Bom p 4.0101, Bom t 1, Bom t 1.0101, Bom t 4, Bom t 4.0101), Bombyx spp (Bomb m 1, Bomb m 1.0101, Bomb m 7, Bomb m 7.0101, Bomb m 7.0102, Bomb m 7.0103, Bomb m 7.0104, Bomb m 7.0105, Bomb m 7.0106), Boophilus spp (Boo m 1, Boo m 7, Boo m 7.0101), Bos spp (Bos d 2, Bos d 2.0101, Bos d 2.0102, Bos d 2.0103, Bos d 3, Bos d 3.0101, Bos d 4, Bos d 4.0101, Bos d 5, Bos d 5.0101, Bos d 5.0102, Bos d 6, Bos d 6 (MDA), Bos d 6.0101, Bos d 7, Bos d 7.0101, Bos d 8, Bos d 8 alphaS1, Bos d 8 alphaS2, Bos d 8 beta, Bos d 8 kappa, Bos d alpha2l, Bos d alpha2l.0101, Bos d Chymosin, Bos d Fibrin, Bos d Gelatin, Bos d HG, Bos d Insulin, Bos d Lactoferrin, Bos d Lactoperoxidase, Bos d Myoglobin, Bos d OBP, Bos d OSCP, Bos d Phosvitin, Bos d PLA2, Bos d PRVB, Bos d Thrombin, Bos d TI, Bos gr ALA, Bos gr Myoglobin), Bothrops spp (Bot as 1, Bot at 1), Bouteloua spp (Bou g 1), Biting spp (Bov ov 1), Brama spp (Bra du 1), Brassica spp (Bra j 1, Bra j 1.0101, Bra n 1, Bra n 1.0101, Bra n 4, Bra n 7, Bra n 8, Bra n PG, Bra ni 8, Bra o 3, Bra o 3.0101, Bra r 1, Bra r 1.0101, Bra r 2, Bra r 2.0101, Bra r 3, Bra r 4, Bra r 7), Bromus spp (Bro a 1, Bro a 4), Brosme spp (Bro br 1), Bromus spp (Bro i 1, Bro i 5, Bro i 7), Brugia spp (Bru m 3, Bru m 3.0101, Bru m Bm33), Bubalus spp (Bub b ALA, Bub b BLG, Bub b Casein, Bub b Casein alphaS1, Bub b Casein alphaS2, Bub b Casein beta, Bub b Casein kappa), Caenorhabditis spp (Cae b 3, Cae b 3.0101, Cae br 3, Cae br 3.0101, Cae e 3, Cae e 3.0101, Cae e 3.0102, Cae re 13, Cae re 13.0101), Cajanus spp (Caj c 1), Caligus spp (Cal cl 1, Cal cl 1.0101, Cal cl 1.0102), Calamus spp (Cal le 1), Callinectes spp (Cal s 2), Camelus spp (Cam d ALA, Cam d Casein, Cam d Casein alphaS1, Cam d Casein alphaS2, Cam d Casein beta, Cam d Casein kappa), Camponotus spp (Cam fl 7, Cam fl 7.0101), Canis spp (Can f 1, Can f 1.0101, Can f 2, Can f 2.0101, Can f 3, Can f 3.0101, Can f 4, Can f 4.0101, Can f 5, Can f 5.0101, Can f 6, Can f 6.0101, similar a Can f Feld1, similar a Can f Homs2, Can f Phosvitin, Can f TCTP), Canthidermis spp (Can ma 1), Cancer spp (Can mg 2, Can p 1), Cannabis spp (Can s 3), Candida spp (Cand a 1, Cand a 1.0101, Cand a 3, Cand a 3.0101, Cand a CAAP, Cand a CyP, Cand a Enolase, Cand a FPA, Cand a MnSOD, Cand a PGK, Cand b 2, Cand b 2.0101, Cand b FDH, Cand r Lipase), Capsicum spp (Cap a 1, Cap a 1.0101, Cap a 17kD, Cap a 2, Cap a 2.0101, Cap a 30kD, Cap a Glucanase, Cap ch 17kD), Caprella spp (Cap e 1), Capra spp (Cap h ALA, Cap h BLG, Cap h Casein, Cap h Casein

alphaS1, Cap h Casein alphaS2, Cap h Casein beta, Cap h Casein kappa, Cap h GSA), Capitulum spp (Cap m 1), Carassius spp (Car au 1), Carpinus spp (Car b 1, Car b 1.0101, Car b 1.0102, Car b 1.0103, Car b 1.0104, Car b 1.0105, Car b 1.0106, Car b 1.0107, Car b 1.0108, Car b 1.0109, Car b 1.0110, Car b 1.0111, Car b 1.0112, Car b 1.0113, Car b 1.0201, Car b 1.0301, Car b 1.0302, Car b 2, Car b 4), Caranx spp (Car cr 1), Carya spp (Car i 1, Car i 1.0101, Car i 2, Car i 4, Car i 4.0101), Carcinus spp (Car ma 2), Caryota spp (Car mi 2), Carica spp (Car p 1, Car p Chitinase, Car p Chymopapain, Car p Endoproteinase), Castanea spp (Cas c 24kD, Cas s 1, Cas s 1.0101, Cas s 1.0102, Cas s 1.0103, Cas s 2, Cas s 5, Cas s 5.0101, Cas s 8, Cas s 8.0101, Cas s 9, Cas s 9.0101), Catharanthus spp (Cat r 1, Cat r 1.0101, Cat r 17kD, Cat r 2), Caulolatilus spp (Cau ch 1), Cavia spp (Cav p 1, Cav p 1.0101, Cav p 2, Cav p 2.0101, Cav p 3, Cav p 3.0101, Cav p Gelatin, Cav p GSA), Centropristis spp (Cen s 1), Cephalopholis spp (Cep so 1), Charybdis spp (Cha f 1, Cha f 1.0101), Chaetodipterus spp (Cha fa 1), Chamaecyparis spp (Cha o 1, Cha o 1.0101, Cha o 2, Cha o 2.0101), Chenopodium spp (Che a 1, Che a 1.0101, Che a 2, Che a 2.0101, Che a 3, Che a 3.0101), Chironomus spp (Chi k 1, Chi k 10, Chi k 10.0101), Chinchilla spp (Chi l 21kD_a, Chi l 21kD_b), Chionoecetes spp (Chi o 1, Chi o 1.0101, Chi o 2, Chi o 4, Chi o 6, Chi o alpha_Actin, Chi o SERCA), Chironomus spp (Chi t 1, Chi t 1.0101, Chi t 1.0201, Chi t 2, Chi t 2.0101, Chi t 2.0102, Chi t 3, Chi t 3.0101, Chi t 4, Chi t 4.0101, Chi t 5, Chi t 5.0101, Chi t 6, Chi t 6.0101, Chi t 6.0201, Chi t 7, Chi t 7.0101, Chi t 8, Chi t 8.0101, Chi t 9, Chi t 9.0101), Chlamys spp (Chl n 1), Chloephaga spp (Chl pi 1), Chortoglyphus spp (Cho a 10), Chrysomela spp (Chr tr 7, Chr tr 7.0101), Cicer spp (Cic a 2S Albumin, Cic a Albumin), Cichorium spp (Cic i 1), Cimex spp (Cim l Nitrophorin), Citrus spp (Cit l 1, Cit l 3, Cit l 3.0101), Citrullus spp (Cit la 2, Cit la MDH, Cit la TPI), Citrus spp (Cit r 3, Cit r 3.0101, Cit s 1, Cit s 1.0101, Cit s 2, Cit s 2.0101, Cit s 3, Cit s 3.0101, Cit s 3.0102, Cit s IFR), Cladosporium spp (Cla c 14, Cla c 14.0101, Cla c 9, Cla c 9.0101, Cla h 1, Cla h 10, Cla h 10.0101, Cla h 12, Cla h 12.0101, Cla h 2, Cla h 2.0101, Cla h 42kD, Cla h 5, Cla h 5.0101, Cla h 6, Cla h 6.0101, Cla h 7, Cla h 7.0101, Cla h 8, Cla h 8 CSP, Cla h 8.0101, Cla h 9, Cla h 9.0101, Cla h abH, Cla h GST, Cla h HCh1, Cla h HSP70, Cla h NTF2, Cla h TCTP), Clostridium spp (Clo hi Collagenase, Clo t Toxoid), Clupea spp (Clu h 1, Clu h 1.0101, Clu h 1.0201, Clu h 1.0301), Cocos spp (Coc n 2, Coc n 4, Coc n 5), Coccidioides spp (Coc po 8), Coffea spp (Cof a 1, Cof a 1.0101), Columba spp (Col l PSA), Coprinus spp (Cop c 1, Cop c 1.0101, Cop c 2, Cop c 2.0101, Cop c 3, Cop c 3.0101, Cop c 4, Cop c 5, Cop c 5.0101, Cop c 6, Cop c 7, Cop c 7.0101), Corylus spp (Cor a 1, Cor a 1.0101, Cor a 1.0102, Cor a 1.0103, Cor a 1.0104, Cor a 1.0201, Cor a 1.0301, Cor a 1.0401, Cor a 1.0402, Cor a 1.0403, Cor a 1.0404, Cor a 10, Cor a 10.0101, Cor a 11, Cor a 11.0101, Cor a 12, Cor a 12.0101, Cor a 13, Cor a 13.0101, Cor a 14, Cor a 14.0101, Cor a 2, Cor a 2.0101, Cor a 2.0102, Cor a 8, Cor a 8.0101, Cor a 9, Cor a 9.0101), Corynebacterium spp (Cor d Toxoid), Corylus spp (Cor he 1), Coryphaena spp (Cor hi 1), Coriandrum spp (Cor s 1, Cor s 11kD, Cor s 2), Cotoneaster spp (Cot l 3), Crangon spp (Cra c 1, Cra c 1.0101, Cra c 2, Cra c 2.0101, Cra c 4, Cra c 4.0101, Cra c 5, Cra c 5.0101, Cra c 6, Cra c 6.0101, Cra c 8, Cra c 8.0101), Crassostrea spp (Cra g 1), Cricetus spp (Cri c HSA), Crivellia spp (Cri pa 1), Crocus spp (Cro s 1, Cro s 1.0101, Cro s 2, Cro s 2.0101, Cro s 3, Cro s 3.01, Cro s 3.02), Cryptomeria spp (Cry j 1, Cry j 1.0101, Cry j 1.0102, Cry j 1.0103, Cry j 2, Cry j 2.0101, Cry j 2.0102, Cry j 3, Cry j 3.1, Cry j 3.2, Cry j 3.3, Cry j 3.4, Cry j 3.5, Cry j 3.6, Cry j 3.7, Cry j 3.8, Cry j 4, Cry j AP, Cry j Chitinase, Cry j CPA9, Cry j IFR, Cry j LTP, Cry j P1-P2), Cryphonectria spp (Cry p AP), Ctenocephalides spp (Cte f 1, Cte f 1.0101, Cte f 2, Cte f 2.0101, Cte f 3, Cte f 3.0101), Ctenopharyngodon spp (Cte id 1), Cucumis spp (Cuc m 1, Cuc m 1.0101, Cuc m 2, Cuc m 2.0101, Cuc m 3, Cuc m 3.0101, Cuc m Lec17, Cuc m MDH), Cucurbita spp (Cuc ma 18kD, Cuc ma 2, Cuc p 2, Cuc p AscO), Cucumis spp (Cuc s 2), Culicoides spp (Cul n 1, Cul n 10, Cul n 11, Cul n 2, Cul n 3, Cul n 4, Cul n 5, Cul n 6, Cul n 7, Cul n 8, Cul n 9, Cul n HSP70), Culex spp (Cul q 28kD, Cul q 35kD, Cul q 7, Cul q 7.0101, Cul q 7.0102), Culicoides spp (Cul so 1), Cuminum spp (Cum c 1, Cum c 2), Cupressus spp (Cup a 1, Cup a 1.0101, Cup a 1.02, Cup a 2, Cup a 3, Cup a 4, Cup a 4.0101, Cup s 1, Cup s 1.0101, Cup s 1.0102, Cup s 1.0103, Cup s 1.0104, Cup s 1.0105, Cup s 3, Cup s 3.0101, Cup s 3.0102, Cup s 3.0103, Cup s 8), Cochliobolus spp (Cur l 1, Cur l 1.0101, Cur l 2, Cur l 2.0101, Cur l 3, Cur l 3.0101, Cur l 4, Cur l 4.0101, Cur l ADH, Cur l GST, Cur l MnSOD, Cur l Oryzin, Cur l Trx, Cur l ZPS1), Cyanochen spp (Cya cy 1), Cynoscion spp (Cyn ar 1), Cynosurus spp (Cyn cr 1, Cyn cr 5), Cynodon spp (Cyn d 1, Cyn d 1.0101, Cyn d 1.0102, Cyn d 1.0103, Cyn d 1.0104, Cyn d 1.0105, Cyn d 1.0106, Cyn d 1.0107, Cyn d 1.0201, Cyn d 1.0202, Cyn d 1.0203, Cyn d 1.0204, Cyn d 10, Cyn d 11, Cyn d 12, Cyn d 12.0101, Cyn d 13, Cyn d 15, Cyn d 15.0101, Cyn d 2, Cyn d 22, Cyn d 22.0101, Cyn d 23, Cyn d 23.0101, Cyn d 24, Cyn d 24.0101, Cyn d 4, Cyn d 5, Cyn d 6, Cyn d 7, Cyn d 7.0101), Cynoscion spp (Cyn ne 1), Cynomys spp (Cyn sp Lipocalin), Cyprinus spp (Cyp c 1, Cyp c 1.01, Cyp c 1.02), Daboia spp (Dab ru 1), Dactylis spp (Dac g 1, Dac g 1.01, Dac g 1.0101, Dac g 1.02, Dac g 12, Dac g 13, Dac g 2, Dac g 2.0101, Dac g 3, Dac g 3.0101, Dac g 4, Dac g 4.0101, Dac g 5, Dac g 5.0101, Dac g 7), Dama spp (Dam d CSA), Danio spp (Dan re 1, Dan re 2, Dan re alpha2I, Dan re CK), Dasyatis spp (Das ak 1, Das am 1, Das sa 1), Daucus spp (Dau c 1, Dau c 1.0101, Dau c 1.0102, Dau c 1.0103, Dau c 1.0104, Dau c 1.0105, Dau c 1.0201, Dau c 1.0301, Dau c 3, Dau c 4, Dau c 4.0101, Dau c CyP), Decapterus spp (Dec ru 1), Dendronephthya spp (Den n 1, Den n 1.0101), Dermatophagoides spp (Der f 1, Der f 1.0101, Der f 1.0102, Der f 1.0103, Der f 1.0104, Der f 1.0105, Der f 1.0106, Der f 1.0107, Der f 1.0108, Der f 1.0109, Der f 1.0110, Der f 10, Der f 10.0101, Der f 10.0102, Der f 11, Der f 11.0101, Der f 13, Der f 13.0101, Der f 14, Der f 14.0101, Der f 15, Der f 15.0101, Der f 16, Der f 16.0101, Der f 17, Der f 17.0101, Der f 18, Der f 18.0101, Der f 2, Der f 2.0101, Der f 2.0102, Der f 2.0103, Der f 2.0104, Der f 2.0105, Der f 2.0106, Der f 2.0107, Der f 2.0108, Der f 2.0109, Der f 2.0110, Der f 2.0111, Der f 2.0112, Der f 2.0113, Der f 2.0114, Der f 2.0115, Der f 2.0116, Der f 2.0117, Der f 20, Der f 21, Der f 22, Der f 22.0101, Der f 3, Der f 3.0101, Der f 4, Der f 5, Der f 6, Der f 6.0101,

Der f 7, Der f 7.0101, Der f 8, Der f 9, Der f HSP70), Dermanyssus spp (Der g 10, Der g 10.0101), Dermatophagoides spp (Der m 1, Der m 1.0101, Der p 1, Der p 1.0101, Der p 1.0102, Der p 1.0103, Der p 1.0104, Der p 1.0105, Der p 1.0106, Der p 1.0107, Der p 1.0108, Der p 1.0109, Der p 1.0110, Der p 1.0111, Der p 1.0112, Der p 1.0113, Der p 1.0114, Der p 1.0115, Der p 1.0116, Der p 1.0117, Der p 1.0118, Der p 1.0119, Der p 1.0120, Der p 1.0121, Der p 1.0122, Der p 1.0123, Der p 1.0124, Der p 10, Der p 10.0101, Der p 10.0102, Der p 10.0103, Der p 11, Der p 11.0101, Der p 13, Der p 14, Der p 14.0101, Der p 15, Der p 18, Der p 2, Der p 2.0101, Der p 2.0102, Der p 2.0103, Der p 2.0104, Der p 2.0105, Der p 2.0106, Der p 2.0107, Der p 2.0108, Der p 2.0109, Der p 2.0110, Der p 2.0111, Der p 2.0112, Der p 2.0113, Der p 2.0114, Der p 2.0115, Der p 20, Der p 20.0101, Der p 21, Der p 21.0101, Der p 23, Der p 23.0101, Der p 3, Der p 3.0101, Der p 4, Der p 4.0101, Der p 5, Der p 5.0101, Der p 5.0102, Der p 6, Der p 6.0101, Der p 7, Der p 7.0101, Der p 8, Der p 8.0101, Der p 9, Der p 9.0101, Der p 9.0102, Der p P1-P2, Der p P2-P1, Der s 1, Der s 2, Der s 3), Dianthus spp (Dia c RIP), Dicranopteris spp (Dic l 2S Albumin), Diospyros spp (Dio k 17kD, Dio k 4, Dio k IFR), Dioscorea spp (Dio p TSP), Diplodus spp (Dip ho 1), Distichlis spp (Dis s 1, Dis s 7), Ditrema spp (Dit te 1), Dolichovespula spp (Dol a 1, Dol a 2, Dol a 5, Dol a 5.0101), Dolichos spp (Dol b Agglutinin), Dolichovespula spp (Dol m 1, Dol m 1.0101, Dol m 1.02, Dol m 2, Dol m 2.0101, Dol m 5, Dol m 5.0101, Dol m 5.02), Drosophila spp (Dro an 7, Dro an 7.0101, Dro er 7, Dro er 7.0101, Dro er 7.0102, Dro gr 7, Dro gr 7.0101, Dro gr 7.0102, Dro m 7, Dro m 7.0101, Dro m 7.0102, Dro m 7.0103, Dro m 7.0104, Dro m 7.0105, Dro m 7.0106, Dro m 7.0107, Dro m 7.0108, Dro m 7.0109, Dro m 7.0110, Dro m 7.0111, Dro m 7.0112, Dro m 7.0113, Dro m 9, Dro m MnSOD, Dro mo 7, Dro mo 7.0101, Dro pp 7, Dro pp 7.0101, Dro se 7, Dro se 7.0101, Dro si 7, Dro si 7.0101, Dro si 7.0102, Dro vi 7, Dro vi 7.0101, Dro wi 7, Dro wi 7.0101, Dro y 7, Dro y 7.0101, Dro y 7.0102, Dro y 7.0103), Echium spp (Ech p Cytochrome C), Elaeis spp (Ela g 2, Ela g Bd31kD), Elops spp (Elo sa 1), Embellisia spp (Emb a 1, Emb i 1, Emb nz 1, Emb t 1), Engraulis spp (Eng e 1), Enteroctopus spp (Ent d 1), Epinephelus spp (Epi bl 1, Epi co 1, Epi fl 1, Epi mc 1, Epi mo 1), Epicoccum spp (Epi p 1, Epi p 1.0101, Epi p 12kD, Epi p GST), Epinephelus spp (Epi po 1, Epi un 1), Equisetum spp (Equ a 17kD), Equus spp (Equ as 4, Equ as DSA, Equ bu 4, Equ c 1, Equ c 1.0101, Equ c 2, Equ c 2.0101, Equ c 2.0102, Equ c 3, Equ c 3.0101, Equ c 4, Equ c 4.0101, Equ c 5, Equ c 5.0101, Equ c ALA, Equ c BLG, Equ c Casein, Equ c Casein beta, Equ c Casein kappa, Equ c PRVB, Equ he 4, Equ z ZSA), Erimacrus spp (Eri i 1, Eri i 1.0101, Eri i 1.0102), Eriocheir spp (Eri s 1, Eri s 1.0101, Eri s 2), Erwinia spp (Erw ch Asparaginase), Escherichia spp (Esc c Asparaginase, Esc c beta GAL), Esox spp (Eso l 1), Euphausia spp (Eup p 1, Eup p 1.0101), Euphasia spp (Eup s 1, Eup s 1.0101), Euroglyphus spp (Eur m 1, Eur m 1.0101, Eur m 1.0102, Eur m 1.0103, Eur m 10, Eur m 14, Eur m 14.0101, Eur m 2, Eur m 2.0101, Eur m 2.0102, Eur m 3, Eur m 3.0101, Eur m 4, Eur m 4.0101), Evynnis spp (Evy j 1), Fagopyrum spp (Fag e 1, Fag e 1.0101, Fag e 10kD, Fag e 19kD, Fag e 2, Fag e 2.0101, Fag e TI), Fagus spp (Fag s 1, Fag s 1.0101, Fag s 2, Fag s 4), Fagopyrum spp (Fag t 1, Fag t 10kD, Fag t 2, Fag t 2.0101), Felis spp (Fel d 1, Fel d 1.0101, Fel d 2, Fel d 2.0101, Fel d 3, Fel d 3.0101, Fel d 4, Fel d 4.0101, Fel d 5, Fel d 5.0101, Fel d 6, Fel d 6.0101, Fel d 7, Fel d 7.0101, Fel d 8, Fel d 8.0101, Fel d IgG), Fenneropenaeus spp (Fen c 1, Fen c 2, Fen me 1, Fen me 1.0101), Festuca spp (Fes e 1, Fes e 13, Fes e 4, Fes e 5, Fes e 7, Fes p 1, Fes p 13, Fes p 4, Fes p 4.0101, Fes p 5, Fes r 1, Fes r 5), Ficus spp (Fic c 17kD, Fic c 4, Fic c Ficin), Foeniculum spp (Foe v 1, Foe v 2), Forsythia spp (For s 1), Forcipomyia spp (For t 1, For t 1.0101, For t 2, For t 2.0101, For t 7, For t FPA, For t Myosin, For t TPI), Fragaria spp (Fra a 1, Fra a 1.0101, Fra a 3, Fra a 3.0101, Fra a 3.0102, Fra a 3.0201, Fra a 3.0202, Fra a 3.0203, Fra a 3.0204, Fra a 3.0301, Fra a 4, Fra a 4.0101, Fra c 1), Fraxinus spp (Fra e 1, Fra e 1.0101, Fra e 1.0102, Fra e 1.0201, Fra e 12, Fra e 2, Fra e 3, Fra e 9), Fragaria spp (Fra v 1), Fusarium spp (Fus c 1, Fus c 1.0101, Fus c 2, Fus c 2.0101, Fus c 3, Fus s 1, Fus s 45kD, Fus sp Lipase), Gadus spp (Gad c 1, Gad c 1.0101, Gad c APDH, Gad m 1, Gad m 1.0101, Gad m 1.0102, Gad m 1.0201, Gad m 1.0202, Gad m 45kD, Gad m Gelatin, Gad ma 1), Gallus spp (Gal d 1, Gal d 1.0101, Gal d 2, Gal d 2.0101, Gal d 3, Gal d 3.0101, Gal d 4, Gal d 4.0101, Gal d 5, Gal d 5.0101, Gal d 6, Gal d 6.0101, Gal d Apo I, Gal d Apo VI, Gal d GPI, Gal d HG, Gal d IgY, Gal d L-PGDS, Gal d Ovomucin, Gal d Phosvitin, Gal d PRVB, Gal la 4), Galleria spp (Gal m 18kD, Gal m 24kD), Gallus spp (Gal so 4), Gammarus spp (Gam s TM), Gelonium spp (Gel m RIP), Geothelphusa spp (Geo de 1), Glossina spp (Glo m 5, Glo m 5.0101, Glo m 7, Glo m 7.0101, Glo m 7.0102, Glo m 7.0103), Glycine spp (Gly a Bd30K, Gly ar Bd30K, Gly ca Bd30K, Gly cl Bd30K, Gly cu Bd30K, Gly cy Bd30K), Glycyphagus spp (Gly d 10, Gly d 10.0101, Gly d 13, Gly d 2, Gly d 2.0101, Gly d 2.0201, Gly d 2.03, Gly d 2/Lep d 2 L1, Gly d 2/Lep d 2 L2, Gly d 2/Lep d 2 L3, Gly d 2/Lep d 2 L4, Gly d 2/Lep d 2 R1, Gly d 2/Lep d 2 R2, Gly d 2/Lep d 2 R3, Gly d 2/Lep d 2 R4, Gly d 2/Lep d 2 R5, Gly d 20, Gly d 3, Gly d 5, Gly d 5.01, Gly d 5.02, Gly d 7, Gly d 8), Glycine spp (Gly f Bd30K, Gly l Bd30K, Gly m 1, Gly m 1.0101, Gly m 1.0102, Gly m 2, Gly m 2.0101, Gly m 2S Albumin, Gly m 3, Gly m 3.0101, Gly m 3.0102, Gly m 39kD, Gly m 4, Gly m 4.0101, Gly m 5, Gly m 5.0101, Gly m 5.0201, Gly m 5.0301, Gly m 5.0302, Gly m 50kD, Gly m 6, Gly m 6.0101, Gly m 6.0201, Gly m 6.0301, Gly m 6.0401, Gly m 6.0501, Gly m 68kD, Gly m Agglutinin, Gly m Bd28K, Gly m Bd30K, Gly m Bd60K, Gly m CPI, Gly m EAP, Gly m TI, Gly mi Bd30K, Gly s Bd30K, Gly t Bd30K, Gly to Bd30K), Gossypium spp (Gos h Vicilin), Haemophilus spp (Hae in P6), Haemaphysalis spp (Hae l 7, Hae l 7.0101, Hae q 7, Hae q 7.0101), Haliotis spp (Hal a 1, Hal d 1, Hal di 1, Hal di PM, Hal m 1, Hal m 1.0101, Hal r 1, Hal r 49kD, Hal ru 1), Harmonia spp (Har a 1, Har a 1.0101, Har a 2, Har a 2.0101), Harpegnathos spp (Har sa 7, Har sa 7.0101, Har sa 7.0102), Helianthus spp (Hel a 1, Hel a 1.0101, Hel a 2, Hel a 2.0101, Hel a 2S Albumin, Hel a 3, Hel a 3.0101, Hel a 4), Helix spp (Hel ap 1, Hel as 1, Hel as 1.0101), Heligmosomoides spp (Hel p 3, Hel p 3.0101), Helianthus spp (Hel tu 1), Hemanthias spp (Hem le 1), Hemifusus spp (Hem t 1), Heterodera spp (Het g 3, Het g 3.0101), Hevea spp (Hev b 1, Hev b 1.0101, Hev b 10, Hev b 10.0101, Hev b 10.0102, Hev b

10.0103, Hev b 11, Hev b 11.0101, Hev b 11.0102, Hev b 12, Hev b 12.0101, Hev b 13, Hev b 13.0101, Hev b 14, Hev b 14.0101, Hev b 2, Hev b 2.0101, Hev b 3, Hev b 3.0101, Hev b 4, Hev b 4.0101, Hev b 5, Hev b 5.0101, Hev b 6, Hev b 6.01, Hev b 6.02, Hev b 6.0202, Hev b 6.03, Hev b 7, Hev b 7.01, Hev b 7.02, Hev b 7.D2, Hev b 7.S2, Hev b 8, Hev b 8.0101, Hev b 8.0102, Hev b 8.0201, Hev b 8.0202, Hev b 8.0203, Hev b 8.0204, Hev b 9, Hev b 9.0101, Hev b Citrate binding Protein, Hev b GAPDH, Hev b HSP80, Hev b IFR, Hev b Proteasome subunit, Hev b Rotamase, Hev b SPI, Hev b Trx, Hev b UDPGP), Hexagrammos spp (Hex ot 1), Hippoglossus spp (Hip h 1), Hippoglossoides spp (Hip pl 1), Hippoglossus spp (Hip st 1), Hirudo spp (Hir me Hirudin), Holcus spp (Hol l 1, Hol l 1.0101, Hol l 1.0102, Hol l 2, Hol l 4, Hol l 5, Hol l 5.0101, Hol l 5.0201), Holocnemus spp (Hol pl 9, Hol pl Hemocyanin), Homarus spp (Hom a 1, Hom a 1.0101, Hom a 1.0102, Hom a 1.0103, Hom a 3, Hom a 3.0101, Hom a 4, Hom a 6, Hom a 6.0101, Hom g 1, Hom g 2), Homo spp (Hom s 1, Hom s 1.0101, Hom s 2, Hom s 2.0101, Hom s 3, Hom s 3.0101, Hom s 4, Hom s 4.0101, Hom s 5, Hom s 5.0101, Hom s AAT, Hom s ACTH, Hom s Adalimumab, Hom s ALA, Hom s alpha_Actin, Hom s alpha-Galactosidase, Hom s APDH, Hom s Arylsulfatase B, Hom s Casein, Hom s CyP A, Hom s CyP B, Hom s CyP C, Hom s DSF70, Hom s DSG3, Hom s eIF6, Hom s Etanercept, Hom s Factor IX, Hom s Factor VII, Hom s Factor VIII, Hom s G-CSF, Hom s Glucocerebrosidase, Hom s Glucosidase, Hom s HLA-DR-alpha, Hom s HSA, Hom s Iduronidase, Hom s Idursulfase, Hom s IgA, Hom s Insulin, Hom s Lactoferrin, Hom s Laminin gamma_2, Hom s MnSOD, Hom s Oxytocin, Hom s P2, Hom s Phosvitin, Hom s Profilin, Hom s PSA, Hom s RP1, Hom s TCTP, Hom s TL, Hom s TPA, Hom s TPO, Hom s Transaldolase, Hom s Trx, Hom s Tubulin-alpha, Hom s/Mus m Basiliximab, Hom s/Mus m Cetuximab, Hom s/Mus m Cetuximab (Gal-Gal), Hom s/Mus m Infliximab, Hom s/Mus m Natalizumab, Hom s/Mus m Omalizumab, Hom s/Mus m Palivizumab, Hom s/Mus m Rituximab, Hom s/Mus m Tocilizumab, Hom s/Mus m Trastuzumab), Hoplostethus spp (Hop a 1), Hordeum spp (Hor v 1, Hor v 12, Hor v 12.0101, Hor v 13, Hor v 14, Hor v 15, Hor v 15.0101, Hor v 16, Hor v 16.0101, Hor v 17, Hor v 17.0101, Hor v 18kD, Hor v 2, Hor v 21, Hor v 21.0101, Hor v 28, Hor v 33, Hor v 4, Hor v 5, Hor v 5.0101, Hor v BDAI, Hor v BTI), Humicola spp (Hum in Cellulase), Humulus spp (Hum j 1, Hum j 1.0101, Hum j 10kD, Hum j 2), Huso spp (Hus h 1), Hylocereus spp (Hyl un LTP), Hymenocephalus spp (Hym st 1), Hyperoglyphe spp (Hyp by 1), Hypophthalmichthys spp (Hyp mo 1), Hypophthalmichthy spp (Hyp no 1), Ictalurus spp (Ict fu 1, Ict p 1), Imperata spp (Imp c 4, Imp c 5, Imp c VIIIe1), Ixodes spp (Ixo r 2, Ixo sc 7, Ixo sc 7.0101), Jasus spp (Jas la 1, Jas la 1.0101, Jas la 1.0102), Juglans spp (Jug ca 1, Jug ca 2, Jug ci 1, Jug ci 2, Jug n 1, Jug n 1.0101, Jug n 2, Jug n 2.0101, Jug r 1, Jug r 1.0101, Jug r 2, Jug r 2.0101, Jug r 3, Jug r 3.0101, Jug r 4, Jug r 4.0101, Jug r 5), Juniperus spp (Jun a 1, Jun a 1.0101, Jun a 1.0102, Jun a 2, Jun a 2.0101, Jun a 3, Jun a 3.0101, Jun c 1, Jun o 1, Jun o 4, Jun o 4.0101, Jun r 3, Jun r 3.1, Jun r 3.2, Jun v 1, Jun v 1.0101, Jun v 1.0102, Jun v 3, Jun v 3.0101, Jun v 3.0102, Jun v 4), Katsuwonus spp (Kat p 1), Kyphosus spp (Kyp se 1), Lachnolaimus spp (Lac ma 1), Lachesis spp (Lac mu 1), Lactuca spp (Lac s 1, Lac s 1.0101), Lagocephalus spp (Lag la 1), Larus spp (Lar a 1, Lar a 2, Lar a 3), Larimichthys spp (Lar po 1), Lates spp (Lat c 1), Lateolabrax spp (Lat ja 1), Lathyrus spp (Lat oc Agglutinin), Leiostomus spp (Lei xa 1), Lens spp (Len c 1, Len c 1.0101, Len c 1.0102, Len c 1.0103, Len c 2, Len c 2.0101, Len c 3, Len c 3.0101, Len c Agglutinin), Leopardus spp (Leo p 1), Lepidoglyphus spp (Lep d 10, Lep d 10.0101, Lep d 12, Lep d 13, Lep d 13.0101, Lep d 2, Lep d 2.0101, Lep d 2.0102, Lep d 2.0201, Lep d 2.0202, Lep d 3, Lep d 39kD, Lep d 5, Lep d 5.0101, Lep d 5.0102, Lep d 5.0103, Lep d 7, Lep d 7.0101, Lep d 8, Lep d alpha Tubulin), Lepomis spp (Lep gi 1), Leptomelanosoma spp (Lep i 1), Lepomis spp (Lep ma 1), Lepisma spp (Lep s 1, Lep s 1.0101, Lep s 1.0102), Lepeophtheirus spp (Lep sa 1, Lep sa 1.0101, Lep sa 1.0102, Lep sa 1.0103), Leptailurus spp (Lep se 1), Lepidorhombus spp (Lep w 1, Lep w 1.0101), Lethocerus spp (Let in 7, Let in 7.0101, Let in 7.0102), Leuciscus spp (Leu ce 1), Lewia spp (Lew in 1), Ligustrum spp (Lig v 1, Lig v 1.0101, Lig v 1.0102, Lig v 2), Lilium spp (Lil l 2, Lil l PG), Limanda spp (Lim fe 1), Limnonectes spp (Lim m 1), Limulus spp (Lim p 1, Lim p 1.0101, Lim p 2, Lim p LPA), Liposcelis spp (Lip b 1, Lip b 1.0101), Litchi spp (Lit c 1, Lit c 1.0101, Lit c IFR, Lit c TPI), Lithobates spp (Lit ca 1), Litopenaeus spp (Lit se 1, Lit v 1, Lit v 1.0101, Lit v 2, Lit v 2.0101, Lit v 3, Lit v 3.0101, Lit v 4, Lit v 4.0101), Filiaria spp (Loa lo 3, Loa lo 3.0101), Lobotes spp (Lob su 1), Locusta spp (Loc m 7, Loc m 7.0101), Loligo spp (Lol b 1, Lol e 1), Lolium spp (Lol m 2, Lol m 5, Lol p 1, Lol p 1.0101, Lol p 1.0102, Lol p 1.0103, Lol p 10, Lol p 11, Lol p 11.0101, Lol p 12, Lol p 13, Lol p 2, Lol p 2.0101, Lol p 3, Lol p 3.0101, Lol p 4, Lol p 4.0101, Lol p 5, Lol p 5.0101, Lol p 5.0102, Lol p 7, Lol p CyP, Lol p FT, Lol p Legumin), Lonomia spp (Lon o 7, Lon o 7.0101), Lophodytes spp (Lop cu 1), Lophonetta spp (Lop sp 1), Lupinus spp (Lup a 1, Lup a alpha_Conglutin, Lup a delta_Conglutin, Lup a gamma_Conglutin, Lup an 1, Lup an 1.0101, Lup an alpha_Conglutin, Lup an delta_Conglutin, Lup an gamma_Conglutin, Lup l 17kD), Lutjanus spp (Lut a 1, Lut c 1, Lut cy 1, Lut gr 1, Lut gu 1, Lut jo 1), Lutraria spp (Lut p 1), Lutjanus spp (Lut pu 1, Lut sy 1), Lycopersicon spp (Lyc e 1, Lyc e 1.0101, Lyc e 11S Globulin, Lyc e 2, Lyc e 2.0101, Lyc e 2.0102, Lyc e 3, Lyc e 3.0101, Lyc e 4, Lyc e 4.0101, Lyc e ARP60S, Lyc e Chitinase, Lyc e Glucanase, Lyc e Peroxidase, Lyc e PG, Lyc e PME, Lyc e PR23, Lyc e Vicilin), Maconellicoccus spp (Mac h 7, Mac h 7.0101), Macruronus spp (Mac ma 1, Mac n 1), Maclura spp (Mac po 17kD), Macrobrachium spp (Mac ro 1, Mac ro 1.0101, Mac ro Hemocyanin), Macropus spp (Macr s Gelatin), Malus spp (Mal d 1, Mal d 1.0101, Mal d 1.0102, Mal d 1.0103, Mal d 1.0104, Mal d 1.0105, Mal d 1.0106, Mal d 1.0107, Mal d 1.0108, Mal d 1.0109, Mal d 1.0201, Mal d 1.0202, Mal d 1.0203, Mal d 1.0204, Mal d 1.0205, Mal d 1.0206, Mal d 1.0207, Mal d 1.0208, Mal d 1.0301, Mal d 1.0302, Mal d 1.0303, Mal d 1.0304, Mal d 1.0401, Mal d 1.0402, Mal d 1.0403, Mal d 2, Mal d 2.0101, Mal d 3, Mal d 3.0101, Mal d 3.0102, Mal d 3.0201, Mal d 3.0202, Mal d 3.0203, Mal d 4, Mal d 4.0101, Mal d 4.0102, Mal d 4.0201, Mal d 4.0202, Mal d 4.0301, Mal d 4.0302), Malpighia spp (Mal g 4, Mal g Hevein), Malus spp (Mal p 1), Malassezia spp (Mala f 2, Mala f 2.0101, Mala f 3, Mala f

3.0101, Mala f 4, Mala f 4.0101, Mala g 10, Mala s 1, Mala s 1.0101, Mala s 10, Mala s 10.0101, Mala s 11, Mala s 11.0101, Mala s 12, Mala s 12.0101, Mala s 13, Mala s 13.0101, Mala s 5, Mala s 5.0101, Mala s 6, Mala s 6.0101, Mala s 7, Mala s 7.0101, Mala s 8, Mala s 8.0101, Mala s 9, Mala s 9.0101), Manihot spp (Man e 5, Man e 5.0101, Man e FPA, Man e GAPDH), Mangifera spp (Man i 1, Man i 14kD, Man i 2, Man i 3, Man i 3.01, Man i 3.02, Man i Chitinase), Marsupenaeus spp (Mar j 1, Mar j 1.0101, Mar j 2, Mar j 4), Matricaria spp (Mat c 17kD), Mecopoda spp (Mec e 7), Megalobrama spp (Meg am 2, Meg am CK), Megathura spp (Meg c Hemocyanin), Megalops spp (Meg sp 1), Melanogrammus spp (Mel a 1), Meleagris spp (Mel g 1, Mel g 2, Mel g 3, Mel g PRVB, Mel g TSA), Melicertus spp (Mel l 1), Menticirrhus spp (Men am 1), Mercurialis spp (Mer a 1, Mer a 1.0101), Merluccius spp (Mer ap 1, Mer au 1, Mer bi 1, Mer ca 1, Mer ga 1, Mer hu 1), Merlangius spp (Mer me 1), Merluccius spp (Mer mr 1, Mer pa 1, Mer po 1, Mer pr 1, Mer se 1), Meriones spp (Mer un 23kD), Metarhizium spp (Met a 30), Metapenaeopsis spp (Met ba 1), Metapenaeus spp (Met e 1, Met e 1.0101, Met e 2), Metasequoia spp (Met gl 2), Metapenaeus spp (Met j 1, Met j 2), Metanephrops spp (Met ja 1), Metapenaeopsis spp (Met la 1), Metanephrops spp (Met t 2), Micromesistius spp (Mic po 1), Micropogonias spp (Mic un 1), Mimachlamys spp (Mim n 1), Momordica spp (Mom c RIP), Morus spp (Mor a 17kD, Mor a 4), Morone spp (Mor am 1), Morus spp (Mor n 3, Mor n 3.0101), Morone spp (Mor sa 1, Mor sc 1), Mugil spp (Mug c 1), Muraenolepis spp (Mur mi 1), Musa spp (Mus a 1, Mus a 1.0101, Mus a 2, Mus a 2.0101, Mus a 3, Mus a 3.0101, Mus a 4, Mus a 4.0101, Mus a 5, Mus a 5.0101, Mus a 5.0102), Mus spp (Mus m 1, Mus m 1.0101, Mus m 1.0102, Mus m 2, Mus m Gelatin, Mus m IgG, Mus m MSA, Mus m Muromonab, Mus m Phosvitin), Mustela spp (Mus p 17kD), Musa spp (Mus xp 1, Mus xp 2, Mus xp 5), Mycteroperca spp (Myc bo 1, Myc mi 1, Myc ph 1), Myceliophthora spp (Myc sp Laccase), Myrmecia spp (Myr p 1, Myr p 1.0101, Myr p 2, Myr p 2.0101, Myr p 2.0102, Myr p 3, Myr p 3.0101), Mytilus spp (Myt e 1, Myt g 1, Myt g PM), Myzus spp (Myz p 7, Myz p 7.0101), Nemorhedus spp (Nae go Hya), Necator spp (Nec a Calreticulin), Nemipterus spp (Nem vi 1), Neosartorya spp (Neo fi 1, Neo fi 22), Neochen spp (Neo ju 1), Neoscona spp (Neo n 7, Neo n 7.0101), Nephelium spp (Nep l GAPDH), Nephrops spp (Nep n 1, Nep n DF9), Neptunea spp (Nep po 1, Nep po 1.0101), Nicotiana spp (Nic t 8, Nic t Osmotin, Nic t Villin), Nimbya spp (Nim c 1, Nim s 1), Nippostrongylus spp (Nip b Ag1), Nycticebus spp (Nyc c 1), Octopus spp (Oct f 1, Oct l 1, Oct v 1, Oct v 1.0101, Oct v PM), Ocyurus spp (Ocy ch 1), Olea spp (Ole e 1, Ole e 1.0101, Ole e 1.0102, Ole e 1.0103, Ole e 1.0104, Ole e 1.0105, Ole e 1.0106, Ole e 1.0107, Ole e 10, Ole e 10.0101, Ole e 11, Ole e 11.0101, Ole e 11.0102, Ole e 12, Ole e 13, Ole e 2, Ole e 2.0101, Ole e 3, Ole e 3.0101, Ole e 36kD, Ole e 4, Ole e 4.0101, Ole e 5, Ole e 5.0101, Ole e 6, Ole e 6.0101, Ole e 7, Ole e 7.0101, Ole e 8, Ole e 8.0101, Ole e 9, Ole e 9.0101), Ommastrephes spp (Omm b 1, Omm b 1.0101), Oncorhynchus spp (Onc ke 1, Onc ke 18 kD, Onc ke alpha2I, Onc ke Vitellogenin, Onc m 1, Onc m 1.0101, Onc m 1.0201, Onc m alpha2I, Onc m Protamine, Onc m Vitellogenin, Onc ma 1, Onc ma FPA, Onc ma FSA, Onc ma TPI, Onc n 1), Onchocerca spp (Onc o 3, Onc o 3.0101), Oncorhynchus spp (Onc ts 1), Onchocerca spp (Onc v 3, Onc v 3.0101), Oratosquilla spp (Ora o 1, Ora o 1.0101), Oreochromis spp (Ore a 1, Ore mo 1, Ore mo 2, Ore mo FPA, Ore mo SCAF7145, Ore ni 1, Ore ni 18kD, Ore ni 45kD), Ornithonyssus spp (Orn sy 10, Orn sy 10.0101, Orn sy 10.0102), Oryctolagus spp (Ory c 1, Ory c 1.0101, Ory c 2, Ory c Casein, Ory c Phosvitin, Ory c RSA), Oryza spp (Ory s 1, Ory s 1.0101, Ory s 11, Ory s 12, Ory s 12.0101, Ory s 13, Ory s 14, Ory s 17kD, Ory s 19kD, Ory s 2, Ory s 23, Ory s 3, Ory s 7, Ory s aA_TI, Ory s GLP52, Ory s GLP63, Ory s Glyoxalase I, Ory s NRA), Ostrya spp (Ost c 1, Ost c 1.0101), Ovis spp (Ovi a ALA, Ovi a BLG, Ovi a Casein, Ovi a Casein alphaS1, Ovi a Casein alphaS2, Ovi a Casein beta, Ovi a Casein kappa, Ovi a Phosvitin, Ovi a SSA), Pachycondyla spp (Pac c 3), Pagrus spp (Pag m 1, Pag pa 1), Pampus spp (Pam ar 1, Pam c 1), Pandalus spp (Pan b 1, Pan b 1.0101), Pangasius spp (Pan bo 1), Pandalus spp (Pan e 1, Pan e 1.0101, Pan e 4), Panulirus spp (Pan h 1, Pan hy 1), Pangasius spp (Pan hy 18kD, Pan hy 45kD), Panulirus spp (Pan j 1), Panthera spp (Pan l 1, Pan o 1, Pan p 1), Panulirus spp (Pan s 1, Pan s 1.0101), Panthera spp (Pan t 1), Pan spp (Pan tr TCTP), Papaver spp (Pap s 17kD, Pap s 2, Pap s 34kD), Papilio spp (Pap xu 7, Pap xu 7.0101, Pap xu 7.0102), Paralichthys spp (Par a 1), Parasilurus spp (Par as 1, Par c 1), Paralithodes spp (Par c 1.0101, Par c 1.0102, Par f 1), Parthenium spp (Par h 1), Parietaria spp (Par j 1, Par j 1.0101, Par j 1.0102, Par j 1.0103, Par j 1.0201, Par j 2, Par j 2.0101, Par j 2.0102, Par j 3, Par j 3.0101, Par j 3.0102, Par j 4, Par j 4.0101, Par j J1-J2), Paralichthys spp (Par le 1), Parietaria spp (Par m 1, Par o 1, Par o 1.0101), Paralichthys spp (Par ol 1, Par ol alpha2I), Parahucho spp (Par pe Vitellogenin), Passiflora spp (Pas e Chitinase, Pas e Hevein), Paspalum spp (Pas n 1, Pas n 1.0101, Pas n 13), Patinopecten spp (Pat y 1), Pediculus spp (Ped h 7, Ped h 7.0101), Penaeus spp (Pen a 1, Pen a 1.0101, Pen a 1.0102, Pen a 1.0102 (103-117), Pen a 1.0102 (109-123), Pen a 1.0102 (1-15), Pen a 1.0102 (115-129), Pen a 1.0102 (121-135), Pen a 1.0102 (127-141), Pen a 1.0102 (13-27), Pen a 1.0102 (133-147), Pen a 1.0102 (139-153), Pen a 1.0102 (145-159)), Farfantepenaeus spp (Pen a 1.0102 (151-165)), Penaeus spp (Pen a 1.0102 (157-171), Pen a 1.0102 (163-177), Pen a 1.0102 (169-183), Pen a 1.0102 (175-189), Pen a 1.0102 (181-195), Pen a 1.0102 (187-201), Pen a 1.0102 (193-207), Pen a 1.0102 (19-33), Pen a 1.0102 (199-213), Pen a 1.0102 (205-219), Pen a 1.0102 (211-225), Pen a 1.0102 (217-231), Pen a 1.0102 (223-237), Pen a 1.0102 (229-243)), Farfantepenaeus spp (Pen a 1.0102 (235-249)), Penaeus spp (Pen a 1.0102 (241-255), Pen a 1.0102 (247-261), Pen a 1.0102 (253-267), Pen a 1.0102 (25-39), Pen a 1.0102 (259-273), Pen a 1.0102 (265-279), Pen a 1.0102 (270-284), Pen a 1.0102 (31-45), Pen a 1.0102 (37-51), Pen a 1.0102 (43-57), Pen a 1.0102 (49-63)), Farfantepenaeus spp (Pen a 1.0102 (55-69)), Penaeus spp (Pen a 1.0102 (61-75), Pen a 1.0102 (67-81), Pen a 1.0102 (7-21), Pen a 1.0102 (73-87), Pen a 1.0102 (79-93), Pen a 1.0102 (85-99), Pen a 1.0102 (91-105), Pen a 1.0102 (97-111), Pen a 1.0103), Penicillium spp (Pen b 13, Pen b 13.0101, Pen b 26, Pen b 26.0101, Pen c 1, Pen c 13, Pen c 13.0101, Pen c 18, Pen c

19, Pen c 19.0101, Pen c 2, Pen c 22, Pen c 22.0101, Pen c 24, Pen c 24.0101, Pen c 3, Pen c 3.0101, Pen c 30, Pen c 30.0101, Pen c 32, Pen c 32.0101, Pen c MnSOD, Pen ch 13, Pen ch 13.0101, Pen ch 18, Pen ch 18.0101, Pen ch 20, Pen ch 20.0101, Pen ch 31, Pen ch 31.0101, Pen ch 33, Pen ch 33.0101, Pen ch 35, Pen ch 35.0101, Pen ch MnSOD), Penaeus spp (Pen i 1, Pen i 1.0101, Pen m 1, Pen m 1.0101, Pen m 1.0102, Pen m 2, Pen m 2.0101, Pen m 3, Pen m 3.0101, Pen m 4, Pen m 4.0101, Pen m 6, Pen m 6.0101), Penicillium spp (Pen o 18, Pen o 18.0101), Penaeus spp (Pena o 1, Pena o 1.0101), Periplaneta spp (Per a 1, Per a 1.0101, Per a 1.0102, Per a 1.0103, Per a 1.0104, Per a 1.0105, Per a 1.0201, Per a 10, Per a 10.0101, Per a 2, Per a 3, Per a 3.0101, Per a 3.0201, Per a 3.0202, Per a 3.0203, Per a 4, Per a 5, Per a 6, Per a 6.0101, Per a 7, Per a 7.0101, Per a 7.0102, Per a 7.0103, Per a 9, Per a 9.0101, Per a Cathepsin, Per a FABP, Per a Trypsin, Per f 1, Per f 7, Per f 7.0101), Perna spp (Per v 1), Persea spp (Pers a 1, Pers a 1.0101, Pers a 4), Petroselinum spp (Pet c 1, Pet c 2, Pet c 3), Phalaris spp (Pha a 1, Pha a 1.0101, Pha a 5, Pha a 5.0101, Pha a 5.02, Pha a 5.03, Pha a 5.04), Phaseolus spp (Pha v 3, Pha v 3.0101, Pha v 3.0201, Pha v aAI, Pha v aAI.0101, Pha v Chitinase, Pha v PHA, Pha v Phaseolin), Phleum spp (Phl p 1, Phl p 1.0101, Phl p 1.0102, Phl p 11, Phl p 11.0101, Phl p 12, Phl p 12.0101, Phl p 12.0102, Phl p 12.0103, Phl p 13, Phl p 13.0101, Phl p 2, Phl p 2.0101, Phl p 3, Phl p 3.0101, Phl p 3.0102, Phl p 4, Phl p 4.0101, Phl p 4.0102, Phl p 4.0201, Phl p 4.0202, Phl p 4.0203, Phl p 4.0204, Phl p 5, Phl p 5.0101, Phl p 5.0102, Phl p 5.0103, Phl p 5.0104, Phl p 5.0105, Phl p 5.0106, Phl p 5.0107, Phl p 5.0108, Phl p 5.0109, Phl p 5.0201, Phl p 5.0202, Phl p 5.0203, Phl p 5.0204, Phl p 5.0205, Phl p 5.0206, Phl p 5.0207, Phl p 6, Phl p 6.0101, Phl p 6.0102, Phl p 7, Phl p 7.0101, Phl p P1-P2-P5-P6, Phl p P2-P6, Phl p P5-P1, Phl p P6-P2), Phoenix spp (Pho d 2, Pho d 2.0101, Pho d 40kD, Pho d 90kD), Phodopus spp (Pho s 21kD), Phoma spp (Pho t 1), Phragmites spp (Phr a 1, Phr a 12, Phr a 13, Phr a 4, Phr a 5), Phytolacca spp (Phy a RIP), Pimpinella spp (Pim a 1, Pim a 2), Pinna spp (Pin a 1), Piper spp (Pip n 14kD, Pip n 28kD), Pisum spp (Pis s 1, Pis s 1.0101, Pis s 1.0102, Pis s 2, Pis s 2.0101, Pis s 5, Pis s Agglutinin, Pis s Albumin), Pistacia spp (Pis v 1, Pis v 1.0101, Pis v 2, Pis v 2.0101, Pis v 2.0201, Pis v 3, Pis v 3.0101, Pis v 4, Pis v 4.0101, Pis v 5, Pis v 5.0101), Platanus spp (Pla a 1, Pla a 1.0101, Pla a 2, Pla a 2.0101, Pla a 3, Pla a 3.0101, Pla a 8), Platichthys spp (Pla f 1), Plantago spp (Pla l 1, Pla l 1.0101, Pla l 1.0102, Pla l 1.0103, Pla l Cytochrome C), Platanus spp (Pla oc 1, Pla or 1, Pla or 1.0101, Pla or 2, Pla or 2.0101, Pla or 3, Pla or 3.0101, Pla or 4, Pla or CyP, Pla r 1), Plectropomus spp (Ple ar 1), Pleospora spp (Ple h 1), Plectropomus spp (Ple le 1), Plodia spp (Plo i 1, Plo i 1.0101, Plo i 2, Plo i 2.0101), Poa spp (Poa p 1, Poa p 1.0101, Poa p 10, Poa p 12, Poa p 13, Poa p 2, Poa p 4, Poa p 5, Poa p 5.0101, Poa p 6, Poa p 7), Polistes spp (Pol a 1, Pol a 1.0101, Pol a 2, Pol a 2.0101, Pol a 5, Pol a 5.0101, Pol d 1, Pol d 1.0101, Pol d 1.0102, Pol d 1.0103, Pol d 1.0104, Pol d 4, Pol d 4.0101, Pol d 5, Pol d 5.0101, Pol e 1, Pol e 1.0101, Pol e 2, Pol e 4, Pol e 4.0101, Pol e 5, Pol e 5.0101, Pol f 5, Pol f 5.0101, Pol g 1, Pol g 1.0101, Pol g 2, Pol g 4, Pol g 5, Pol g 5.0101, Pol he MLT, Pol m 5, Pol m 5.0101), Polypedilum spp (Pol n 1), Pollicipes spp (Pol po 1), Pollachius spp (Pol vi 1), Polybia spp (Poly p 1, Poly p 1.0101, Poly p 2, Poly p 5, Poly s 5, Poly s 5.0101), Pomatomus spp (Pom sa 1), Pongo spp (Pon ab HSA), Pontastacus spp (Pon l 4, Pon l 4.0101, Pon l 7, Pon l 7.0101), Portunus spp (Por s 1, Por s 1.0101, Por s 1.0102, Por tr 1, Por tr 1.0101), Protortonia spp (Pro ca 38kD), Procumbarus spp (Pro cl 1, Pro cl 1.0101, Pro cl 21kD), Prosopis spp (Pro j 20kD), Prunus spp (Pru ar 1, Pru ar 1.0101, Pru ar 3, Pru ar 3.0101, Pru av 1, Pru av 1.0101, Pru av 1.0201, Pru av 1.0202, Pru av 1.0203, Pru av 2, Pru av 2.0101, Pru av 3, Pru av 3.0101, Pru av 4, Pru av 4.0101, Pru c 1, Pru d 1, Pru d 2, Pru d 3, Pru d 3.0101, Pru d 4, Pru du 1, Pru du 2, Pru du 2S Albumin, Pru du 3, Pru du 3.0101, Pru du 4, Pru du 4.0101, Pru du 4.0102, Pru du 5, Pru du 5.0101, Pru du 6, Pru du 6.0101, Pru du 6.0201, Pru du Conglutin, Pru p 1, Pru p 1.0101, Pru p 2, Pru p 2.0101, Pru p 2.0201, Pru p 2.0301, Pru p 3, Pru p 3.0101, Pru p 3.0102, Pru p 4, Pru p 4.0101, Pru p 4.0201, Pru sa 3), Psilocybe spp (Psi c 1, Psi c 1.0101, Psi c 2, Psi c 2.0101), Psoroptes spp (Pso o 1, Pso o 10, Pso o 10.0101, Pso o 11, Pso o 13, Pso o 14, Pso o 2, Pso o 21, Pso o 3, Pso o 5, Pso o 7), Puma spp (Pum c 1), Punica spp (Pun g 3), Pyrus spp (Pyr c 1, Pyr c 1.0101, Pyr c 3, Pyr c 3.0101, Pyr c 4, Pyr c 4.0101, Pyr c 5, Pyr c 5.0101, Pyr py 2), Quercus spp (Que a 1, Que a 1.0101, Que a 1.0201, Que a 1.0301, Que a 1.0401, Que a 2, Que a 4), Rachycentron spp (Rac ca 1), Rana spp (Ran e 1, Ran e 1.0101, Ran e 2, Ran e 2.0101), Ranina spp (Ran ra 1), Rangifer spp (Ran t BLG), Rattus spp (Rat n 1, Rat n 1.0101, Rat n Casein, Rat n Gelatin, Rat n IgG, Rat n Phosvitin, Rat n RSA, Rat n Transferrin), Rhizomucor spp (Rhi m AP), Rhizopus spp (Rhi nv Lipase, Rhi o Lipase), Rhomboplites spp (Rho au 1), Rhodotorula spp (Rho m 1, Rho m 1.0101, Rho m 2, Rho m 2.0101), Ricinus spp (Ric c 1, Ric c 1.0101, Ric c 2, Ric c 3, Ric c 8, Ric c RIP), Rivulus spp (Riv ma 1), Robinia spp (Rob p 2, Rob p 4, Rob p Glucanase), Rosa spp (Ros r 3), Roystonea spp (Roy e 2), Rubus spp (Rub i 1, Rub i 1.0101, Rub i 3, Rub i 3.0101, Rub i Chitinase, Rub i CyP), Saccharomyces spp (Sac c Carboxypeptidase Y, Sac c CyP, Sac c Enolase, Sac c Glucosidase, Sac c Invertase, Sac c MnSOD, Sac c P2, Sac c Profilin), Salvelinus spp (Sal f 1), Salsola spp (Sal k 1, Sal k 1.0101, Sal k 1.0201, Sal k 1.0301, Sal k 1.0302, Sal k 2, Sal k 2.0101, Sal k 3, Sal k 3.0101, Sal k 4, Sal k 4.0101, Sal k 4.0201, Sal k 5, Sal k 5.0101), Salvelinus spp (Sal le Vitellogenin), Salmo spp (Sal s 1, Sal s 1.0101, Sal s 1.0201, Sal s 2, Sal s 2.0101, Sal s Gelatin), Sambucus spp (Sam n 1), Sander spp (San lu 1), Saponaria spp (Sap o RIP), Sardinops spp (Sar m 1), Sarkidiornis spp (Sar ml 1), Sardina spp (Sar p 1), Sarcoptes spp (Sar s 1, Sar s 14, Sar s 3, Sar s GST, Sar s PM), Sardinops spp (Sar sa 1, Sar sa 1.0101), Schistosoma spp (Sch j GST, Sch j PM, Sch j Sj22, Sch j Sj67, Sch ma Sm20, Sch ma Sm21, Sch ma Sm22, Sch ma Sm31), Sciaenops spp (Sci oc 1), Scomber spp (Sco a 1), Scombermorus spp (Sco ca 1), Scomberomorus spp (Sco g 1), Scomber spp (Sco j 1, Sco ma 1, Sco s 1), Scolopendra spp (Sco y 7, Sco y 7.0101), Scylla spp (Scy o 1, Scy o 1.0101, Scy o 2, Scy pa 1, Scy pa 2, Scy s 1, Scy s 1.0101, Scy s 2), Sebastes spp (Seb fa 1, Seb in 1, Seb m 1, Seb m 1.0101, Seb m 1.0201), Secale

spp (Sec c 1, Sec c 12, Sec c 13, Sec c 2, Sec c 20, Sec c 20.0101, Sec c 20.0201, Sec c 28, Sec c 3, Sec c 4, Sec c 4.0101, Sec c 4.0201, Sec c 5, Sec c 5.0101, Sec c aA_TI, Sec c aA_TI.0101), Senecio spp (Sen j MDH, Sen j PL), Sepia spp (Sep e 1, Sep e 1.0101), Sepioteuthis spp (Sep l 1, Sep l 1.0101), Sepia spp (Sep m 1), Seriola spp (Ser d 1, Ser la 1), Sergestes spp (Ser lu 1), Seriola spp (Ser q 1, Ser ri 1), Sesamum spp (Ses i 1, Ses i 1.0101, Ses i 2, Ses i 2.0101, Ses i 3, Ses i 3.0101, Ses i 4, Ses i 4.0101, Ses i 5, Ses i 5.0101, Ses i 6, Ses i 6.0101, Ses i 7, Ses i 7.0101, Ses i 8), Shigella spp (Shi bo GST, Shi dy GST), Simulia spp (Sim vi 1, Sim vi 2, Sim vi 3, Sim vi 4, Sim vi 70kD), Sinapis spp (Sin a 1, Sin a 1.0101, Sin a 1.0104, Sin a 1.0105, Sin a 1.0106, Sin a 1.0107, Sin a 1.0108, Sin a 2, Sin a 2.0101, Sin a 3, Sin a 3.0101, Sin a 4, Sin a 4.0101), Sinonovacula spp (Sin c 1, Sin c 1.0101), Solenopsis spp (Sol g 2, Sol g 2.0101, Sol g 3, Sol g 3.0101, Sol g 4, Sol g 4.0101, Sol g 4.0201, Sol i 1, Sol i 1.0101, Sol i 2, Sol i 2.0101, Sol i 3, Sol i 3.0101, Sol i 4, Sol i 4.0101), Solenocera spp (Sol me 1), Solenopsis spp (Sol r 1, Sol r 2, Sol r 2.0101, Sol r 3, Sol r 3.0101, Sol s 2, Sol s 2.0101, Sol s 3, Sol s 3.0101, Sol s 4), Solea spp (Sol so 1, Sol so TPI), Solanum spp (Sola t 1, Sola t 1.0101, Sola t 2, Sola t 2.0101, Sola t 3, Sola t 3.0101, Sola t 3.0102, Sola t 4, Sola t 4.0101, Sola t 8, Sola t Glucanase), Sorghum spp (Sor b 1, Sor h 1, Sor h 1.0101, Sor h 12, Sor h 7), Sparus spp (Spa a 1), Sphyrna spp (Sph ti 1), Spirulina spp (Spi mx beta_Phycocyanin), Spinacia spp (Spi o 2, Spi o RuBisCO), Squilla spp (Squ ac 1, Squ ac 1.0101, Squ o 1, Squ o 1.0101), Staphylococcus spp (Sta a FBP, Sta a SEA, Sta a SEB, Sta a SEC, Sta a SED, Sta a SEE, Sta a TSST), Stachybotrys spp (Sta c 3, Sta c 3.0101, Sta c Cellulase, Sta c Hemolysin, Sta c SchS34, Sta c Stachyrase A), Stemphylium spp (Ste b 1, Ste c 1, Ste v 1), Stolephorus spp (Sto i 1), Struthio spp (Str c 1, Str c 2, Str c 3), Streptococcus spp (Str dy Streptokinase), Streptomyces spp (Str g Pronase), Streptococcus spp (Str pn PspC), Strongylocentrotus spp (Str pu 18kD, Str pu Vitellogenin), Streptococcus spp (Str py SPEA, Str py SPEC, Str py Streptokinase), Strongyloides spp (Str st 45kD), Streptomyces spp (Str v PAT), Styela spp (Sty p 1), Suidasia spp (Sui m 1, Sui m 13, Sui m 2, Sui m 3, Sui m 5, Sui m 5.01, Sui m 5.02, Sui m 5.03, Sui m 6, Sui m 7, Sui m 8, Sui m 9), Sus spp (Sus s ACTH, Sus s ALA, Sus s Amylase, Sus s BLG, Sus s Casein, Sus s Casein alphaS1, Sus s Casein alphaS2, Sus s Casein beta, Sus s Casein kappa, Sus s Gelatin, Sus s HG, Sus s Insulin, Sus s Lipase, Sus s Pepsin, Sus s Phosvitin, Sus s PRVB, Sus s PSA, Sus s TCTP), Syntelopodeuma spp (Syn y 7, Syn y 7.0101), Syringa spp (Syr v 1, Syr v 1.0101, Syr v 1.0102, Syr v 1.0103, Syr v 2, Syr v 3, Syr v 3.0101), Tabanus spp (Tab y 1, Tab y 1.0101, Tab y 2, Tab y 2.0101, Tab y 5, Tab y 5.0101), Tadorna spp (Tad ra 1), Talaromyces spp (Tal st 22, Tal st 3, Tal st 8), Taraxacum spp (Tar o 18kD), Taxodium spp (Tax d 2), Tegenaria spp (Teg d Hemocyanin), Teladorsagia spp (Tel ci 3), Thaumetopoea spp (Tha p 1, Tha p 1.0101, Tha p 2, Tha p 2.0101), Theragra spp (The c 1), Thermomyces spp (The l Lipase, The sp Lipase, The sp Xylanase), Thunnus spp (Thu a 1, Thu a 1.0101, Thu a Collagen, Thu al 1, Thu at 1, Thu o 1, Thu o Collagen), Thuja spp (Thu oc 3, Thu p 1), Thunnus spp (Thu t 1, Thu to 1), Thyrsites spp (Thy at 1), Thyrophygus spp (Thy y 7, Thy y 7.0101), Todarodes spp (Tod p 1, Tod p 1.0101, Tod p 1.0102), Toxoptera spp (Tox c 7, Tox c 7.0101), Toxocara spp (Tox ca TES120, Tox ca TES26, Tox ca TES30), Toxoplasma spp (Tox g HSP70), Trachypenaeus spp (Tra c 1), Trachinotus spp (Tra ca 1), Trachurus spp (Tra j 1, Tra j Gelatin, Tra tr Gelatin), Triticum spp (Tri a 1, Tri a 10kD, Tri a 12, Tri a 12.0101, Tri a 12.0102, Tri a 12.0103, Tri a 12.0104, Tri a 13, Tri a 14, Tri a 14.0101, Tri a 14.0201, Tri a 15, Tri a 15.0101, Tri a 18, Tri a 18.0101, Tri a 19, Tri a 19.0101, Tri a 2, Tri a 21, Tri a 21.0101, Tri a 23kd, Tri a 25, Tri a 25.0101, Tri a 26, Tri a 26.0101, Tri a 27, Tri a 27.0101, Tri a 28, Tri a 28.0101, Tri a 29, Tri a 29.0101, Tri a 29.0201, Tri a 3, Tri a 30, Tri a 30.0101, Tri a 31, Tri a 31.0101, Tri a 32, Tri a 32.0101, Tri a 33, Tri a 33.0101, Tri a 34, Tri a 34.0101, Tri a 35, Tri a 35.0101, Tri a 36, Tri a 36.0101, Tri a 37, Tri a 37.0101, Tri a 4, Tri a 4.0101, Tri a 4.0201, Tri a 5, Tri a 7, Tri a aA_SI, Tri a alpha_Gliadin, Tri a bA, Tri a Bd36K, Tri a beta_Gliadin, Tri a Chitinase, Tri a CM16, Tri a DH, Tri a Endochitinase, Tri a gamma_Gliadin, Tri a Germin, Tri a Gliadin, Tri a GST, Tri a LMW Glu, Tri a LMW-GS B16, Tri a LMW-GS P42, Tri a LMW-GS P73, Tri a LTP2, Tri a omega2_Gliadin, Tri a Peroxidase, Tri a Peroxidase 1, Tri a SPI, Tri a TLP, Tri a Tritin, Tri a XI), Tritirachium spp (Tri al Proteinase K), Tribolium spp (Tri ca 17, Tri ca 17.0101, Tri ca 7, Tri ca 7.0101), Trichostrongylus spp (Tri co 3, Tri co 3.0101), Trichophyton spp (Tri eq 4), Trigonella spp (Tri fg 1, Tri fg 2, Tri fg 3, Tri fg 4), Trichosanthes spp (Tri k RIP), Trichiurus spp (Tri le 1), Triticum spp (Tri m Peroxidase), Trichophyton spp (Tri me 2, Tri me 4), Trisetum spp (Tri p 1, Tri p 5), Trichinella spp (Tri ps 3, Tri ps 3.0101), Trichophyton spp (Tri r 2, Tri r 2.0101, Tri r 4, Tri r 4.0101), Trichoderma spp (Tri rs Cellulase), Triticum spp (Tri s 14), Trichophyton spp (Tri sc 2, Tri sc 4, Tri so 2), Trichinella spp (Tri sp 3, Tri sp 3.0101, Tri sp 3.0102, Tri sp 3.0103, Tri sp 3.0104, Tri sp 3.0105, Tri sp 3.0106), Trichophyton spp (Tri t 1, Tri t 1.0101, Tri t 4, Tri t 4.0101), Triticum spp (Tri td 14, Tri td aA_TI), Trichoderma spp (Tri v Cellulase), Trichophyton spp (Tri ve 4), Triatoma spp (Tria p 1, Tria p 1.0101), Triplochiton spp (Trip s 1), Turbo spp (Tur c 1, Tur c PM), Tyrophagus spp (Tyr p 1, Tyr p 10, Tyr p 10.0101, Tyr p 10.0102, Tyr p 13, Tyr p 13.0101, Tyr p 2, Tyr p 2.0101, Tyr p 24, Tyr p 24.0101, Tyr p 3, Tyr p 3.0101, Tyr p 4, Tyr p 5, Tyr p 5.01, Tyr p 5.02, Tyr p 5.03, Tyr p 7, Tyr p alpha Tubulin), Ulocladium spp (Ulo a 1, Ulo at 1, Ulo b 1, Ulo c 1, Ulo co 1, Ulo cu 1, Ulo mu 1, Ulo ob 1, Ulo se 1, Ulo su 1, Ulo tu 1), Uncia spp (Unc u 1), Urophycis spp (Uro te 1), Vaccinium spp (Vac m 3), Varroa spp (Var j 13kD), Venerupis spp (Ven ph 1, Ven ph 1.0101), Vespula spp (Ves f 1, Ves f 2, Ves f 5, Ves f 5.0101, Ves g 1, Ves g 2, Ves g 5, Ves g 5.0101, Ves m 1, Ves m 1.0101, Ves m 2, Ves m 2.0101, Ves m 5, Ves m 5.0101, Ves m MLT, Ves p 1, Ves p 2, Ves p 5, Ves p 5.0101, Ves s 1, Ves s 1.0101, Ves s 2, Ves s 5, Ves s 5.0101, Ves v 1, Ves v 1.0101, Ves v 2, Ves v 2.0101, Ves v 2.0201, Ves v 3, Ves v 3.0101, Ves v 5, Ves v 5.0101, Ves v 5-Pol a 5, Ves vi 5, Ves vi 5.0101), Vespa spp (Vesp c 1, Vesp c 1.0101, Vesp c 2, Vesp c 5, Vesp c 5.0101, Vesp c 5.0102, Vesp m 1, Vesp m 1.0101, Vesp m 5, Vesp m 5.0101, Vesp ma 1, Vesp ma 2, Vesp ma 5, Vesp ma MLT, Vesp v MLT), Vigna spp (Vig r 1, Vig r 1.0101, Vig r 17kD, Vig r 5, Vig r 8S

Globulin, Vig r Albumin, Vig r beta-Conglycinin), Vitis spp (Vit v 1, Vit v 1.0101, Vit v 4, Vit v 5, Vit v Glucanase, Vit v TLP), Xiphias spp (Xip g 1, Xip g 1.0101, Xip g 25kD), Zea spp (Zea m 1, Zea m 1.0101, Zea m 11, Zea m 12, Zea m 12.0101, Zea m 12.0102, Zea m 12.0103, Zea m 12.0104, Zea m 12.0105, Zea m 13, Zea m 14, Zea m 14.0101, Zea m 14.0102, Zea m 2, Zea m 20S, Zea m 22, Zea m 25, Zea m 25.0101, Zea m 27kD Zein, Zea m 3, Zea m 4, Zea m 5, Zea m 50kD Zein, Zea m 7, Zea m Chitinase, Zea m G1, Zea m G2, Zea m PAO, Zea m Zm13), Zeus spp (Zeu fa 1), Ziziphus spp (Ziz m 1, Ziz m 1.0101), Zoarces spp (Zoa a ISP III), Zygophyllum spp (Zyg f 2).

En este contexto, los términos entre paréntesis indican los alérgenos preferidos particulares provenientes de la fuente particular.

Con mayor preferencia, el antígeno asociado a alergias o a una enfermedad alérgica se deriva de una fuente seleccionada de la lista consistente en polen de hierba (por ejemplo, polen de centeno), polen de árboles (por ejemplo, polen de avellano, abedul, aliso, fresno), polen de flores, polen de hierbas (por ejemplo, polen de artemisa), ácaro del polvo (por ejemplo Der f 1, Der p 1, Eur m 1, Der m 1 Der f 2, Der p 2, Eur m 2, Tyr p 2, Lep d 2), moho (por ejemplo, alérgenos de Acremonium, Aspergillus, Cladosporium, Fusarium, Mucor, Penicillium, Rhizopus, Stachybotrys, Trichoderma, o Alternaria), animales (por ejemplo, Fel d1, Fel d2, Fel d3, o Fel d4 de gatos), alimentos (por ejemplo alérgenos de pescado (por ejemplo róbalo, bacalao, platija), mariscos (por ejemplo, cangrejo, langosta, camarones), huevo, trigo, fruto seco (por ejemplo, cacahuetes, almendras, anacardos, nueces), soya, leche, etc.) o veneno de insectos (por ejemplo, alérgenos provenientes del veneno de avispas, abejas, avispones, hormigas, mosquitos o garrapatas).

c) Antígenos asociados a una enfermedad autoinmune:

Preferentemente, los antígenos asociados a una enfermedad autoinmune se seleccionan de autoantígenos asociados con enfermedades autoinmunes seleccionadas de enfermedad de Addison (adrenalitis autoinmune, Morbus Addison), alopecia areata, anemia de Addison (Morbus Biermer), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), anemia hemolítica autoinmune (AIHA) del tipo resfriado (enfermedad por hemaglutinina de resfriado, anemia hemolítica autoinmune por resfriado (AIHA) (enfermedad por aglutinina de resfriado), (CHAD)), anemia hemolítica autoinmune (AIHA) del tipo cálido (AIHA cálida, anemia hemolítica autoinmune cálida (AIHA)), anemia Donath-Landsteiner hemolítica autoinmune (hemoglobinuria por resfriado paroxismal), síndrome antifosfolipídico (APS), aterosclerosis, artritis autoinmune, arteritis temporalis, Takayasu arteriitis (enfermedad de Takayasu, enfermedad del arco aórtico), arteritis/arteritis por células gigantes, gastritis crónica autoinmune, infertilidad autoinmune, enfermedad del oído interno autoinmune (AIED), enfermedad de Basedow (Morbus Basedow), enfermedad de Bechterew (Morbus Bechterew, espondilitis anquilosante, spondylitis ankylosans), síndrome de Behcet (Morbus Behcet), enfermedad intestinal incluyendo una enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune (incluyendo colitis ulcerosa (Morbus Crohn, enfermedad de Crohn), cardiomiopatía, en particular cardiomiopatía autoinmune, cardiomiopatía dilatada idiopática (DCM), dermatitis de sprue celiaco (enteropatía producida por gluten), síndrome de disfunción inmune por fatiga crónica (CFIDS), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), poliartritis crónica, síndrome de Churg-Strauss, penfigoides cicatricial, síndrome de Cogan, síndrome CREST (síndrome con Calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud, trastornos de motilidad de esófago, sklerodaktylia y teleangiectasia), enfermedad de Crohn (Morbus Crohn, colitis ulcerosa), enfermedades de autoinmunes dermatológicas, durante la dermatitis herpetiformis, dermatomiositis, Diabetes, Diabetes mellitus Tipo 1 (diabetes tipo I, Diabetes mellitus dependiente de insulina), Diabetes mellitus Tipo 2 (diabetes Tipo II), crioglobulinemia mezclada esencial, crioglobulinemia mezclada esencial, fibromialgia, fibromiositis, síndrome de Goodpasture (glomerulonefritis producida por anti-GBM), enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Guillain-Barré (GBM, Poliradiculoneuritis), enfermedades autoinmunes hematológicas, tiroiditis de Hashimoto, hemofilia, hemofilia adquirida, hepatitis, hepatitis autoinmune, formas particularmente autoinmunes de hepatitis crónica, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), purpura trombocitopénica idiopática, purpura inmuno-trombocitopénica (Morbus Werlhof; ITP), nefropatía IgA, infertilidad, infertilidad autoinmune, artritis reumatoide juvenil (Morbus Still, síndrome de Still), síndrome de Lambert-Eaton, liquen plano, liquen escleroso, lupus eritematoso, lupus sistémico eritematoso (SLE), lupus eritematoso (forma discoidal), artritis de Lime (enfermedad de Lime, borrelia artritis), enfermedad de Ménierè (Morbus Ménierè); enfermedad mixta del tejido conjuntiva (MCTD), esclerosis múltiple (MS, encefalomielitis disemina, enfermedad de Charcot), Myasthenia gravis (miastenia, MG), miosits, polimiositis, enfermedades autoinmunes neurales, neurodermitis, penfigoide vulgaris, penfigoide ampolloso, penfigoide para formación de cicatrices; poliarteritis nodosa (periarteiitis nodosa), policondritis (pancondritis), síndrome poliglandular (autoinmune) (síndrome de PGA, síndrome de Schmidt), Polimialgia reumática, agamaglobulinemia primaria, cirrosis biliar primaria PBC, colangitis autoinmune primaria), esclerosis sistémica progresiva (PSS), Psoriasis, Psoriasis vulgaris, fenómenos de Raynaud, síndrome de Reiter (Morbus Reiter, síndrome del sinovial conjuntivo uretral)), artritis reumatoide (RA, poliartritis crónica, enfermedad reumática de las articulaciones, fiebre reumática), sarcoidosis (Morbus Boeck, enfermedad de Besnier-Boeck-Schaumann), síndrome de persona rígida, Esclerodermia, escleroderma, síndrome de Sjögren, oftálmia simpática; intolerancia transitoria a gluten,

rechazo a órganos trasplantados, uveitis, uveitis autoinmune, Vasculitis, Vitiligo, (leucoderma, piel piebold), y la enfermedad de Wegner (Morbus Wegner, granulomatosis de Wegner).

En este contexto son particularmente preferentes los autoantígenos seleccionados de:

- proteína de mielina básica (MBP), proteína proteolipídica (PLP), y glucoproteína de mielina oligodendrocítica (MOG), en cada caso asociadas con esclerosis múltiple (MS);
- CD44, preproinsulina, proinsulina, insulina, decaroxilasa de ácido glutámico (GAD65), antígeno 2 de insulinoma similar a tirosina fosfatasa (IA2), transportador de zinc ((ZnT8), y proteína 60 de choque térmico (HSP60), en cada caso asociado con diabetes Tipo I;
- proteína de unión al interfotorreceptor retinoide (IRBP) asociada con uveitis autoinmune;
- receptor de acetilcolina AchR, y receptor del factor-1 de crecimiento similar a insulina (IGF-1R), en cada caso asociados con Myasthenia gravis;
- proteína M proveniente de estreptococos beta-hemolíticos (pseudo-autoantígeno) asociada con fiebre reumática;
- factor inhibidor de la migración de macrófagos asociados con artritis;
- complejo de Ro/La RNP, alfa- y beta-fodrina, autoantígeno células insulares, poly(ADP)ribosa polimerasa (PARP), NuMA, NOR-90, autoantígeno Ro60, y antígeno p27, en cada caso asociado con el síndrome de Sjögren;
- autoantígeno Ro60, lipoproteínas de baja densidad, antígenos Sm del complejo de ribonucleoproteína nuclear pequeña U-1 (B/B', D1, D2, D3, E, F, G), y ribonucleoproteínas RNP, en cada caso asociado con lupus eritematoso;
- oxLDL, beta(2)GPI, HSP60/65, y oxLDL/beta(2)GPI, en cada caso asociado con Aterosclerosis;
- receptor beta(1)-adrenérgico cardíaco con cardiomiopatía dilatada idiopática (DCM);
- histidil-ARNt sintetasa (HisRS) asociada con miositis;
- topoisomerasa I asociada con la enfermedad de escleroderma.

Además, en otras realizaciones, dicho antígeno está asociado a una enfermedad autoinmune respectiva, similar a por ejemplo IL-17, proteínas de choque térmico y/o cualquier célula T patogénica idiotípica o un receptor de quimioquina se expresado por células inmunes implicadas en la respuesta autoinmune en la enfermedad autoinmune (tal como cualesquiera de las enfermedades autoinmunes aquí descritas).

d) Antígenos asociados a un cáncer o una enfermedad tumoral ("antígenos tumorales"):

"Antígenos tumorales" en este contexto son antígenos preferentemente ubicados en la superficie de las células (tumorales). Los antígenos tumorales también se pueden seleccionar de proteínas que se sobre-expresan en células tumorales en comparación con una célula normal. Además, los antígenos tumorales también incluyen antígenos expresados en células que no se degeneran por si mismos (u originalmente no por sí mismos) aunque están asociados con el supuesto tumor. Los antígenos que están conectados con los vasos de suministro a tumores o la (re)formación de los mismos, en particular aquellos antígenos que están asociados a la neovascularización, por ejemplo factores de crecimiento tales como VEGF, bFGF etc., también se incluyen aquí. Los antígenos conectados con un tumor incluyen además aquellos provenientes de células o tejidos que típicamente se incrustan en el tumor. Además, algunas sustancias (usualmente proteínas o péptidos) se expresan en pacientes que padecen (con o sin conocimiento) una enfermedad cancerosa y que están presentes en concentraciones aumentadas en los fluidos corporales de tales pacientes. Estas sustancias también se denominan "antígenos tumorales", sin embargo no son antígenos en el significado estricto de una sustancia para inducir una respuesta inmunitaria. La clase de antígenos tumorales se pueden dividir además en antígenos específicos de tumor (TSA) y antígenos asociados a tumor (TAA). Los TSA sólo se pueden presentar en células tumorales y nunca en células "sanas" normales. Típicamente resultan de una mutación específica de tumor. Los TAA, más comunes, usualmente se presentan en células tanto tumorales como sanas. Estos antígenos son reconocidos y la célula presentadora de antígenos se puede destruir mediante células T citotóxicas. Adicionalmente, los antígenos tumorales también se pueden presentar en la superficie de un tumor en forma de, por ejemplo, un receptor mutado. En este caso, pueden ser reconocidos por anticuerpos. Los antígenos tumorales particularmente preferentes se seleccionan del grupo consistente en 5T4, 707-AP, 9D7, AFP, AlbZIP HPG1, alfa-5-beta-1-integrina, alfa-5-beta-6-integrina, alfa-actinin-4/m, racemasa de la alfa-metilacil-coenzima A, ART-4, ARTC1/m, B7H4, BAGE-1, BCL-2, bcr/abl, beta-catenina/m, BING-4, BRCA1/m, BRCA2/m, CA 15-3/CA 27-29, CA 19-9, CA72-4, CA125, calreticulina, CAMEL, CASP-8/m, catepsina B, catepsina L, CD19, CD20, CD22, CD25, CDE30, CD33, CD4, CD52, CD55, CD56, CD80, CDC27/m, CDK4/m, CDKN2A/m, CEA, CLCA2, CML28, CML66, COA-1/m, proteína similar a coactosina, colasa XXIII, COX-2, CT-9/BRD6, Cten, ciclina B1, ciclina D1, cyp-B, CYPB1, DAM-10, DAM-6, DEK-CAN, EFTUD2/m, EGFR, ELF2/m, EMMPRIN, EpCam, EphA2, EphA3, ErbB3, ETV6-AML1, EZH2, FGF-5, FN, Frau-1, G250, GAGE-1, GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE7b, GAGE-8, GDEP, GnT-V, gp100, GPC3, GPNMB/m, HAGE, HAST-2, hepsina, Her2/neu, HERV-K-MEL, HLA-A*0201-R17I, HLA-A11/m, HLA-A2/m, HNE, homeobox NKX3.1, HOM-

TES-14/SCP-1, HOM-TES-85, HPV-E6, HPV-E7, HSP70-2M, HST-2, hTERT, iCE, IGF-1R, IL-13Ra2, IL-2R, IL-5, receptor de laminina inmadura, kallikrein-2, kallikrein-4, Ki67, KIAA0205, KIAA0205/m, KK-LC-1, K-Ras/m, LAGE-A1, LDLR-FUT, MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A6, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A12, MAGE-B1, MAGE-B2, MAGE-B3, MAGE-B4, MAGE-B5, MAGE-B6, MAGE-B10, MAGE-B16, MAGE-B17, MAGE-C1, MAGE-C2, MAGE-C3, MAGE-D1, MAGE-D2, MAGE-D4, MAGE-E1, MAGE-E2, MAGE-F1, MAGE-H1, MAGEL2, mamaglobina A, MART-1/melan-A, MART-2, MART-2/m, proteína de matriz 22, MC1R, M-CSF, ME1/m, mesotelina, MG50/PXDN, MMP11, MN/CA IX-antígeno, MRP-3, MUC-1, MUC-2, MUM-1/m, MUM-2/m, MUM-3/m, clase I/m de miosina, NA88-A, N-acetilglucosaminiltransferasa-V, Neo-PAP, Neo-PAP/m, NFYC/m, NGEP, NMP22, NPM/ALK, N-Ras/m, NSE, NY-ESO-1, NY-ESO-B, OA1, OFA-iLRP, OGT, OGT/m, OS-9, OS-9/m, osteocalcina, osteopontina, p15, bcr-abl menor p190, p53, p53/m, PAGE-4, PAI-1, PAI-2, PAP, PART-1, PATE, PDEF, Pim-1-Kinase, Pin-1, Pml/PARalpha, POTE, PRAME, PRDX5/m, proteína, proteínasa-3, PSA, PSCA, PSGR, PSM, PSMA, PTPRK/m, RAGE-1, RBAF600/m, RHAMM/CD168, RU1, RU2, S-100, SAGE, SART-1, SART-2, SART-3, SCC, SIRT2/m, Sp17, SSX-1, SSX-2/HOM-MEL-40, SSX-4, STAMP-1, STEAP, survivina, survivina-2B, SYT-SSX-1, SYT-SSX-2, TA-90, TAG-72, TARP, TEL-AML1, TGFbeta, TGFbetaRII, TGM-4, TPI/m, TRAG-3, TRG, TRP-1, TRP-2/6b, TRP/INT2, TRP-p8, tirosinasa, UPA, VEGF, VEGFR1, VEGFR-2/FLK-1, y WT1. Estos antígenos tumorales preferentemente se pueden seleccionar del grupo consistente en p53, CA125, EGFR, Her2/neu, hTERT, PAP, MAGE-A1, MAGE-A3, Mesotelina, MUC-1, NY-ESO-1, GP100, MART-1, tirosinasa, PSA, PSCA, PSMA VEGF, VEGFR1, VEGFR2, Ras, CEA o WT1, y de mayor preferencia a partir de PAP, NY-ESO-1, MAGE-A3, WT1 y MUC-1.

En este contexto, y para ciertas realizaciones de todos los aspectos de la presente invención, el antígeno asociado a un cáncer o a una enfermedad tumoral no incluye (x) una inmunoglobulina idiotípica (un anticuerpo idiotípico o un receptor idiotípico de células B); o (y) un receptor idiotípico de células T, y opcionalmente no es un fragmento, variante y/o derivado de este antígeno.

Además, el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es el antígeno modelo ovoalbúmina o un fragmento de ovoalbúmina, tal como el péptido SIINFEKL derivado de ovoalbúmina (SEC ID NO: 116).

El al menos un antígeno en la composición farmacéutica inventiva se proporciona como una proteína o péptido o un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteínico o peptídico. En ciertas realizaciones, dicho antígeno proteínico o peptídico (o un fragmento, variante y/o derivado del antígeno proteínico o peptídico) está comprendido en, proporcionado como o derivado de una muestra definida, por ejemplo una muestra con un número y/o una composición de componentes conocido. Por ejemplo, dicho antígeno proteínico o peptídico no está comprendido en o no está proporcionado como ni se deriva de, en cada caso, una mezcla (por ejemplo no definida) de otros componentes, tal mezcla será una preparación de un virus o patógeno inactivado o atenuado (tal como, en cualquier caso, cualquiera de los aquí descritos). Por ejemplo, el antígeno utilizado en cualquier aspecto de la presente invención puede ser o se puede proporcionar como un antígeno peptídico o proteínico aislado y/o purificado. El experto entenderá que un antígeno aislado (y/o purificado) incluye los antígenos presentes (o proporcionados) en una composición (inicial) que tenga menos de aproximadamente el 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 2% o 1% de otros componentes no deseados o específicos, tales como otras proteínas/péptidos o impurezas.

Los antígenos proteínicos o peptídicos se pueden preparar, por ejemplo, como sigue.

Los antígenos proteínicos o peptídicos como se describieron anteriormente se pueden preparar utilizando métodos de producción recombinante, tales como aquellos aquí descritos, o por ejemplo con ayuda de métodos de biología molecular conocidos el experto. Este antígeno se puede describir, cuando sea aplicable, como un “antígeno proteínico recombinante” y/o un “antígeno proteínico recombinante”.

Alternativamente, una proteína o péptido como se describió anteriormente (por ejemplo fragmentos, dominios, epítopos o antígenos proteínicos y/o análogos peptídicos) se puede preparar utilizando métodos de síntesis peptídica, tales como aquellos aquí descritos o, por ejemplo, con otras metodologías conocidas por el experto. Este antígeno se puede describir, cuando sea aplicable, como un “antígeno proteínico sintético” y/o un “antígeno peptídico sintético”.

El antígeno proteínico o peptídico se proporciona en un componente por separado de la composición farmacéutica inventiva. El al menos un antígeno proteínico o peptídico no forma parte del complejo de carga portador polimérico o, en otras palabras, el complejo de carga portador polimérico no incluye el al menos un antígeno.

La invención proporciona además la alternativa de que el al menos un antígeno se proporciona como un ácido nucleico (como parte del complejo de carga portador polimérico o no) y de que al menos se proporciona un antígeno adicional como antígeno proteínico o peptídico no formando parte del complejo de carga portador

polimérico.

Como otra realización, el al menos un antígeno proporcionado como una proteína o péptido puede comprender además un péptido de señal como se define aquí.

Como un ingrediente adicional, la composición farmacéutica puede comprender al menos un componente farmacéuticamente activo adicional. Un componente farmacéuticamente activo en este contexto es un compuesto con un efecto terapéutico para curar, disminuir o evitar una indicación particular, de preferencia un tumor o enfermedades cancerosas, una enfermedad autoinmune, alergias o enfermedades infecciosas. Estos compuestos incluyen, sin implicar ninguna limitación, péptidos o proteínas, preferentemente como se definen aquí, ácidos nucleicos, preferentemente como se definen aquí, compuestos orgánicos o inorgánicos de bajo peso molecular (terapéuticamente activos) (peso molecular menor de 5.000, de preferencia menor de 1.000), azúcares, antígenos o anticuerpos, preferentemente como se definen aquí, agentes terapéuticos ya conocidos en la técnica anterior, células antigénicas, fragmentos celulares antigénicos, fracciones celulares, componentes de la pared celular (por ejemplo polisacáridos), patógenos (virus, bacterias, etc.) modificados, atenuados o desactivados (por ejemplo químicamente o mediante irradiación), adyuvantes, preferentemente como se definen aquí, etc.

Además, la composición farmacéutica inventiva puede comprender un portador y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. En el contexto de la presente invención, un portador farmacéuticamente aceptable típicamente incluye la base líquida o no líquida de la composición farmacéutica. Si se proporciona la composición farmacéutica en forma líquida, el portador típicamente será agua libre de pirógenos, solución salina isotónica o soluciones tamponadas (acuosas), por ejemplo fosfato, citrato, etc., soluciones tamponadas. El tampón para inyección puede ser hipertónico, isotónico o hipotónico en relación al medio de referencia específico, es decir el tampón puede tener un contenido en sales mayor, idéntico o menor en relación al medio de referencia específico, donde preferentemente se pueden utilizar concentraciones de las sales mencionadas anteriormente que no conduzcan al daño celular debido a ósmosis u otros efectos de la concentración. Medios de referencia son, por ejemplo, líquidos presentes en métodos "*in vivo*", tales como sangre, linfa, líquidos citosólicos u otros líquidos corporales, o por ejemplo líquidos que se pueden utilizar como medios de referencia en métodos "*in vitro*", tales como tampones o líquidos comunes. Estos tampones o líquidos comunes son conocidos por el experto.

Sin embargo, también se pueden utilizar uno o más materiales de carga o diluyentes sólidos o líquidos compatibles o compuestos encapsulantes para la composición farmacéutica, adecuados para la administración a un paciente a tratar. El término "compatible" en el sentido en el que se utiliza aquí significa que estos constituyentes de la composición farmacéutica son capaces de mezclarse con el complejo de carga portador polimérico como se define aquí de forma que no aparece una interacción que pueda reducir sustancialmente la efectividad farmacéutica de la composición farmacéutica bajo las condiciones típicas de uso. Los portadores, materiales de carga y diluyentes farmacéuticamente aceptables, por supuesto, deben tener una pureza lo suficientemente alta y una toxicidad lo suficientemente baja para ser adecuados para la administración a una persona a tratar. Ejemplos de compuestos que se pueden utilizar como portadores, materiales de carga o constituyentes farmacéuticamente aceptables de los mismos son azúcares, por ejemplo lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, por ejemplo almidón de maíz o almidón de patata; celulosa y sus derivados, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, acetato de celulosa, tragacanto en polvo, malta, gelatina, sebo, glidantes sólidos, por ejemplo ácido esteárico, estearato de magnesio, sulfato de calcio, aceites vegetales, por ejemplo aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de cacao, polioles, por ejemplo polipropilenglicol, glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol, ácido algínico.

De acuerdo con una realización específica, la composición farmacéutica inventiva puede comprender un adyuvante (adicional). En este contexto, un adyuvante se puede entender como cualquier compuesto adecuado para iniciar o aumentar una respuesta inmunitaria del sistema inmunitario innato, es decir, una respuesta inmunitaria no específica. En otras palabras, cuando se administra, la composición farmacéutica típicamente produce una respuesta inmunitaria innata debido al adyuvante opcionalmente contenido en la misma. Este adyuvante se puede seleccionar de cualquier adyuvante conocido por el experto y adecuado para el presente caso, es decir que apoya la inducción de una respuesta inmunitaria innata en un mamífero.

La composición farmacéutica inventiva se puede administrar vía oral, parenteral o mediante aerosol para inhalación, vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o vía un reservorio implantado. El término parenteral en el sentido aquí utilizado incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intranodal, intrasinovial, intraexternal, intratecal, intrahepática, intralesional, intracraneal, transdérmica, intradérmica, intrapulmonar, intraperitoneal, intracardial, intra-arterial y sublingual.

Preferentemente, la composición farmacéutica inventiva se puede administrar por inyección parenteral, con mayor preferencia mediante técnicas de inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intranodal, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional, intracraneal, transdérmica, intradérmica, intrapulmonar, intraperitoneal, intracardial, intra-arterial y sublingual o vía infusión. Se prefiere en particular la inyección intradérmica, subcutánea e intramuscular. Las formas inyectables estériles de las composiciones farmacéuticas pueden ser una suspensión acuosa u oleosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en este campo utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles grasos como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite graso blando, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. En la preparación de soluciones inyectables son útiles los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos, así como aceites farmacéuticamente aceptables naturales como aceite de oliva o aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otro tensioactivos comúnmente utilizados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o intensificadores de la biodisponibilidad que se utilizan comúnmente en la elaboración de las formas de dosificación sólida, líquida u otros farmacéuticamente aceptables también se pueden utilizar para el propósito de la formulación de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica inventiva, como se define aquí también se puede administrar vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, de manera enunciativa, cápsulas, pastillas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de las pastillas para uso oral, los vehículos comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se requieren para uso oral suspensiones acuosas, el ingrediente activo, es decir el complejo de carga portador polimérico, se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

La composición farmacéutica inventiva también se puede administrar vía tópica, en especial cuando la diana de tratamiento incluya áreas u órganos a los que se tiene fácil acceso por una aplicación tópica, por ejemplo incluyendo enfermedades de la piel o de cualquier otro tejido epitelial accesible. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos. Para aplicaciones tópicas, la composición farmacéutica se puede formular en un ungüento adecuado que contenga el complejo de carga portador polimérico suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica incluyen, de manera enunciativa, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica se puede formular en una loción o crema adecuada. En el contexto de la presente invención, los vehículos adecuados incluyen, de manera enunciativa, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de cetilésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

La composición farmacéutica inventiva típicamente comprende una “cantidad segura y efectiva” de los componentes de la composición farmacéutica, en particular del complejo de carga portador polimérico como se define aquí o del ácido nucleico como tal. En el sentido en el que se utiliza aquí, una “cantidad segura y efectiva” significa una cantidad del complejo de carga portador polimérico como tal que sea suficiente para inducir significativamente una modificación positiva de una enfermedad o trastorno como se define aquí. Al mismo tiempo, sin embargo, una “cantidad segura y efectiva” es tan pequeña que evita efectos secundarios serios y permite una relación equilibrada entre ventaja y riesgo. La determinación de estos límites típicamente queda dentro del alcance del juicio médico. Una “cantidad segura y efectiva” de los componentes de la composición farmacéutica, en particular del complejo de carga portador polimérico o del al menos un antígeno como se define aquí variará además según la condición particular a tratar y también con la edad y condición física del paciente a tratar, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la actividad del complejo de carga portador polimérico o del antígeno, la gravedad de la condición, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia asociada, del portador farmacéuticamente aceptable particular y de factores similares dentro del conocimiento y experiencia del médico. La composición farmacéutica se puede utilizar en un ser humano y también con fines médicos veterinarios, preferentemente con fines médicos humanos, como una composición farmacéutica en general o como una vacuna.

La composición farmacéutica inventiva además puede contener una o más sustancias auxiliares para aumentar

su capacidad de inmunogenicidad o inmunoestimuladora, si se desea. Preferentemente, esto otorga una acción sinérgica al complejo de carga portador polimérico (adyuvante) como se define aquí y de una sustancia auxiliar que opcionalmente puede estar contenida en la composición farmacéutica inventiva como se define aquí. Dependiendo de los diversos tipos de sustancias auxiliares, en este contexto se pueden tomar en consideración diversos mecanismos. Por ejemplo, los compuestos que permiten la maduración de células dendríticas (DC), por ejemplo lipopolisacáridos, TNF-alfa o ligando CD40, forman una primera clase de sustancias auxiliares adecuadas. En general, es posible utilizar como sustancia auxiliar cualquier agente que influye en el sistema inmunitario en forma de una "señal de peligro" (LPS, GP96, etc.) o citoquinas, tales como GM-CFS que permitan que se mejore y/o influya en una respuesta inmunitaria de una manera dirigida. En particular las sustancias auxiliares preferidas son citoquinas, tales como monoquinas, linfoquinas, interleuquinas o quimioquinas, que estimulen adicionalmente la respuesta inmunitaria innata, como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, INF-alfa, IFN-beta, INF-gamma, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, LT-beta o TNF-alfa, factores de crecimiento tales como hGH.

Otros aditivos que se pueden incluir en la composición farmacéutica inventiva son emulsionantes, por ejemplo Tween®; agentes humectantes, por ejemplo laurilsulfato de sodio, agentes colorantes, agentes saborizantes, portadores farmacéuticos, agentes formadores de tabletas, estabilizantes, antioxidantes, conservantes.

La composición farmacéutica inventiva además también puede contener cualquier compuesto adicional conocido por ser inmunoestimulante debido a su afinidad de unión (como ligando) a los receptores tipo Toll humanos TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, o debido a su afinidad de unión (como ligandos) a los receptores tipo Toll murinos TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 o TLR13.

La composición farmacéutica inventiva adicional o alternativamente también puede contener un ARN inmunoestimulador, es decir un ARN derivado de un ARN inmunoestimulador que active o aumente una respuesta inmunitaria (innata). De preferencia, este ARN inmunoestimulador en general puede ser como se definió anteriormente.

Otra clase de compuestos que se pueden añadir a la composición farmacéutica inventiva en este contexto pueden ser ácidos nucleicos CpG, en particular CpG-ARN o CpG-ADN. Un CpG-ARN o CpG-ADN puede ser un CpG-ADN de cadena individual (ss CpG-ADN), un CpG-ADN de doble cadena (ADNds), un CpG-ARN de cadena individual (ss CpG-ARN) o un CpG-ARN de doble cadena (ds CpG-ARN). El ácido nucleico CpG preferentemente está en forma de CpG-ARN, con mayor preferencia en forma de CpG-ARN de cadena individual (ss CpG-ARN). Preferentemente, el ácido nucleico CpG contiene al menos una o más secuencias de dinucleótidos citosina/guanina (mitogénicas) (motivos CpG). De acuerdo con una primera alternativa preferida, al menos un motivo de CpG contenido en estas secuencias, es decir C (citosina) y G (guanina) del motivo CpG, está sin metilar. Todas las citosinas o guaninas adicionales contenidas opcionalmente en estas secuencias pueden estar o no metiladas. Sin embargo, de acuerdo con una alternativa preferida adicional, la C (citosina) y la G (guanina) del motivo CpG también pueden estar presentes en forma metilada.

En el contexto de la presente invención, la carga del ácido nucleico en el complejo de carga portador polimérico comprendido en la composición farmacéutica inventiva preferentemente es como se definió anteriormente. Con mayor preferencia, el ARN del complejo de carga con portador polimérico contenido en la composición farmacéutica típicamente es un ARN inmunoestimulador (ARNis), de preferencia un ARNis. Alternativa o adicionalmente, el ARN del complejo de carga con portador polimérico contenido en la composición farmacéutica es una secuencia de ácido nucleico codificante como se define aquí, de preferencia un ARNm, con mayor preferencia que codifica para una proteína adyuvante como se define aquí. En este contexto, el complejo de carga con portador polimérico típicamente inicia una respuesta inmunitaria innata en el paciente a tratar.

En una realización específica en este contexto, se prefiere que una proteína adyuvante sea un componente del complejo de carga con portador polimérico y preferentemente del portador polimérico.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención también proporciona kits, en particular kits de partes, que comprenden como componentes individuales o en combinación con ingredientes adicionales opcionales, e incluyendo (como un primer componente):

(A) un complejo de carga portador polimérico, que comprende:

a) (como portador) un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, preferentemente formados mediante componentes catiónicos reticulados con disulfuro; y

b) (como carga) al menos una molécula de ácido nucleico que es un ARN,

y (como un segundo componente):

(B) al menos de un antígeno peptídico o proteínico que se selecciona de:
(i) un antígeno de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
(ii) un antígeno asociado con alergia o una enfermedad alérgica;
(iii) un antígeno asociado a una enfermedad autoinmune; o
(iv) un antígeno asociado a un cáncer o a una enfermedad tumoral, donde, en algunas realizaciones, el antígeno asociado a un cáncer o una enfermedad tumoral es distinto de un antígeno que comprende: (x) una inmunoglobulina idiotípica (por ejemplo un anticuerpo idiotípico o un receptor idiotípico de células B); y/o (y) al menos un receptor idiotípico de células T,
o un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno;

en cada caso como se define aquí en cualquier lugar y opcionalmente instrucciones técnicas con información sobre la administración y dosificación del complejo de carga portador polimérico y el al menos un antígeno. Estos kits, preferentemente kits de partes, se pueden aplicar, por ejemplo, para cualquiera de las aplicaciones o usos aquí definidos. Estos kits, cuando se presentan como un kit de partes, pueden contener además cada componente de la composición farmacéutica inventiva en una parte diferente del kit.

En ciertas realizaciones de los kits de la presente invención, el antígeno está comprendido en una vacuna.

La presente invención proporciona además diversas aplicaciones y usos de la composición farmacéutica inventiva (por ejemplo la vacuna adyuvante) o de los kits o kits de partes que comprenden la misma como se define aquí en cualquier lugar.

Aquí se describen métodos para transfectar y/o tratar una célula, tejido u organismo y pueden comprender aplicar o administrar la composición farmacéutica inventiva en particular con fines terapéuticos. En este contexto, típicamente después de preparar la composición farmacéutica inventiva, la composición farmacéutica inventiva preferentemente se administra a una célula, un tejido o un organismo, de preferencia utilizando cualquiera de los modos de administración aquí descritos. El método para transfectar y/o tratar una célula se puede llevar a cabo *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*.

Además, la presente invención proporciona la composición farmacéutica o los kits o kits de partes en cada caso, tal como se han definido aquí en cualquier lugar, para su uso en la terapia y/o como medicamento, de preferencia como una vacuna, tal como una vacuna adyuvante.

También, en ciertas realizaciones de todos los aspectos de la presente invención, el al menos un antígeno no se selecciona de: (x) una inmunoglobulina idiotípica (un anticuerpo idiotípico o un receptor idiotípico de células B); o (y) al menos un receptor idiotípico de células T; y opcionalmente no es un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno.

En este aspecto de la presente invención, es particularmente preferente el uso de la composición farmacéutica inventiva o de los kits o kits de partes que la comprenden como se define aquí en el tratamiento de enfermedades infecciosas, alergias o enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y cáncer o enfermedades tumorales, en cada caso como se define aquí en cualquier lugar.

En este contexto, las enfermedades infecciosas preferentemente son enfermedades por infecciones virales, bacterianas o protozoarias. Estas enfermedades infecciosas, de preferencia las enfermedades infecciosas (virales, bacterianas o protozoarios), típicamente se seleccionan de la lista consistente en infecciones por Acinetobacter, enfermedad africana del sueño (African trypanosomiasis), SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), Amebiasis, Anaplasmosis, Anthrax, Appendicitis, infecciones por Arcanobacterium haemolyticum, fiebre hemorrágica Argentina, Ascariasis, Aspergillosis, infecciones por Astrovirus, pie de atleta, Babesiosis, infecciones por Bacillus cereus, meningitis bacteriana, pneumonia bacteriana, vaginosis bacteriana (BV), infecciones por Bacteroides, Balantidiasis, infecciones por Baylisascaris, Bilharziosis, infecciones por virus BK, piedra negra, infecciones por Blastocystis hominis, Blastomycosis, fiebre hemorrágica Boliviana, infecciones por Borrelia (Borreliosis), Botulismo (y botulismo infantil), Tenia bovino, fiebre hemorrágica Brasileña, Brucellosis, infecciones por Burkholderia, úlcera Buruli, infecciones por Calicivirus (Norovirus y Sapovirus), Campylobacteriosis, Candidiasis (Candidosis), infecciones por Tenia Canina, enfermedad de arañazo de gato, enfermedad de Chagas (tripanosomiasis Americana), Chancroide, Varicela, infecciones por Chlamydia, infecciones por Chlamydia trachomatis, infecciones por Chlamydophila pneumoniae, Colera, Cromoblastomicosis, bubo Climático, Clonorcquiasis, infecciones difíciles por Clostridium, Coccidioidomycosis, resfriado, fiebre por garrapata del Colorado (CTF), resfriado común (rinofaringitis viral aguda; coriza aguda), Condyloma acuminata, Conjunctivitis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), fiebre hemorrágica Crimean-Congo (CCHF), Cryptococcosis, Cryptosporidiosis, larva migrans cutánea (CLM), Leishmaniosis cutánea, Ciclosporiasis, Cisticercosis, infecciones por Citomegalovirus, fiebre del dengue, Dermatofitosis, Dientamoebiasis, Difteria, Difilobotriasis, Donavanosis, Dracunculiasis, meningoencefalitis de principio de

verano (FSME), fiebre hemorrágica por Ebola, Echinococcosis, Ehrlichiosis, enterobiasis (infecciones por oxiuros), infecciones por enterococcus, infecciones por enterovirus, tifus epidémico, Epiglottitis, Mononucleosis infecciosa por el virus Epstein-Barr, Eritema infecciosa (quinta enfermedad), Exanthem subitum, Fasciolopsiasis, Fasciolosis, insomnia familiar fatal (FFI), quinta enfermedad, Filariasis, Envenenamiento por pescado (Ciguatera), Tenia de pescado, gripe, envenenamiento de alimentos por Clostridium perfringens, Tenia del zorro, infecciones amébicas de crecimiento libre, infecciones por Fusobacterium, gangrena gaseosa, Geotrichosis, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), Giardiasis, Glanders, Gnathostomiasis, Gonorrea, Granuloma inguinal (Donovanosis), infecciones por estreptococos del Grupo A, infecciones por estreptococos del Grupo B, infecciones por influenza hemofílica, enfermedad de manos pies y boca (HFMD), síndrome pulmonar por antavirus (HPS), infecciones por Helicobacter pylori, síndrome hemolítico-urémico (HUS), fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS), infecciones por Henipavirus, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, Hepatitis E, Herpes simplex, Herpes simplex tipo I, Herpes simplex tipo II, Herpes zoster, Histoplasmosis, Verrugas huecas, infecciones por anquilostoma, infecciones por bocavirus humano, erliquiosis ewingii humana, anaplasmosis granulocítica humana (HGA), infecciones por metapneumovirus humano, erliquiosis monocítica humana, infecciones por papilomavirus humano (HPV), infecciones por el virus de parainfluenza humano, Hymenolepiasis, Influenza, Isosporiasis, encefalitis Japanesa, enfermedad de Kawasaki, Keratitis, infecciones por Kingella kingae, Kuru, Lambliasis (Giardiasis), fiebre Lassa, Legionellosis (enfermedad del legionario, fiebre Pontiac), Leishmaniasis, Lepra, Leptospirosis, Piojo, Listeriosis, Lyme borreliosis, enfermedad de Lyme, Filariasis linfática (Elefantiasis), Coriomeningitis linfocítica, Malaria, Fiebre hemorrágica de Marburg (MHF), virus Marburg, Sarampión, Melioidosis (enfermedad de Whitmore), Meningitis, enfermedad Meningococcal, Metagonimiasis, Microsporidiosis, Tenia Miniatura, Miscarriage (inflamación prostática), Molluscum contagiosum (MC), Mononucleosis, Paperas, Tifus murino (tifus endémico), Mycetoma, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumonia, Myiasis, dermatitis por pañal/pañal desechable, conjunctivitis neonatal (Ophthalmia neonatorum), sepsis neonatal (Chorioamnionitis), Nocardiosis, infecciones por el virus Noma, Norwalk, Onchocerciasis (ceguera de los rios), Osteomyelitis, Otitis media, Paracoccidioidomycosis (blastomicosis Sudamericana), Paragonimiasis, Paratyphus, Pasteurellosis, Pediculosis capitis (piojos de la cabeza), Pediculosis corporis (piojos del cuerpo), Pediculosis pubis (piojos púbicos, piojos cangrejo), enfermedad inflamatoria pélvica (PID), Pertusis (tosferina), fiebre glandular de Pfeiffer, Plaga, infecciones Pneumococcal, Pneumocystis pneumonia (PCP), Pneumonia, Polio (cojera infantil), Poliomielitis, Tenia Porcina, infecciones por Prevotella, meningoencefalitis amébica primaria (PAM),leucoencefalopatía multifocal progresiva, Pseudo-croup, Psittacosis, fiebre Q, fiebre de conejo, Rabias, fiebre por mordida de ratas, síndrome de Reiter, infecciones por virus sincitial respiratorio (RSV), Rhinosporidiosis, infecciones por Rhinovirus, infecciones por Rickettsial, Rickettsialpox, fiebre de Rift Valley (RVF), fiebre maculosa de las montañas rocosas (RMSF), infecciones por Rotavirus, Rubeola, Salmonella paratyphus, Salmonella typhus, Salmonelosis, SARS (síndrome respiratorio agudo severo), Sarna, fiebre por escarlatina, esquistosomiasis (Bilharziosis), tifus de los matorrales, Sepsis, Shigelosis (Disinteria bacilar), herpes, viruela (Variola), chancro suave, Sporotricosis, envenenamiento de alimentos por estafilococos, infecciones estafilocósicas, Estrongiloidiasis, sífilis, Teniasis, Tétanos, fiebre del tercer día, encefalitis portada por garrapatas, Tinea barbae (foliculitis de la Barber), Tinea capitis (tiña del cuerpo cabelludo), Tinea corporis (tiña del cuerpo), Tinea cruris (tiña inguinal), Tinea manuum (tiña de la mano), Tinea nigra, Tinea pedis (Pie de atleta), Tinea unguium (Onicomicosis), Tinea versicolor (Pitiriasis versicolor), Toxocariasis (Ocular Larva Migrans (OLM) y Visceral Larva Migrans (VLM)), Toxoplasmosis, Triquinelosis, Tricomoniasis, Tricuriasis (infecciones por trichiura), Tripper, Trypanosomiasis (enfermedad del sueño), enfermedad de Tsutsugamushi, Tuberculosis, Tularemia, Tifo, fiebre por Tifo, infecciones por Ureaplasma urealyticum, Vaginitis (Colpitis), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD, nvCJD), Encefalitis equino venezolana, fiebre hemorrágica venezolana, neumonía viral, Leishmaniosis Visceral, verrugas, fiebre del Nilo occidental, encefalitis equina occidental, piedra blanca (Tiña blanca), tosferina, manchas por hongos de levadura, fiebre amarilla, infecciones por Yersinia pseudotuberculosis, Yersiniosis, y Zygomycosis.

Las alergias o enfermedades alérgicas preferentemente se seleccionan de alergia al polen (alergia al polen de hierbas, de árboles (por ejemplo polen de avellano, abedul, aliso, fresno), polen de flores, polen de hierbas (por ejemplo, polen de artemisa), alergia a ácaros del polvo, alergia al moho (por ejemplo, alergia contra Acremonium, Aspergillus, Cladosporium, Fusarium, Mucor, Penicillium, Rhizopus, Stachybotrys, Trichoderma, o Alternaria), alergia a mascotas (alergia contra los animales; por ejemplo, contra gatos, perros, caballos), alergia alimentaria (por ejemplo alergia a pescados (por ejemplo, lubina, bacalao, platija), mariscos (por ejemplo, cangrejo, langosta, camarones), huevos, trigo, frutos secos (por ejemplo cacahuetes, almendras, anacardos, nueces), soya, leche, etc.) o alergia a picaduras de insectos (alergia al veneno de insectos, por ejemplo veneno de avispas, abejas, avispones, hormigas, mosquitos, o garrapatas).

De acuerdo con otra realización específica, las enfermedades como se definen aquí comprenden enfermedades autoinmunes, como se definen a continuación. Preferentemente, las enfermedades autoinmunes se seleccionan de enfermedad de Addison (adrenalitis autoinmune, Morbus Addison), alopecia areata, anemia de Addison (Morbus Biermer), anemia hemolítica autoinmune (AIHA), anemia hemolítica autoinmune (AIHA) del tipo frío (enfermedad por hemaglutinina de resfriado, anemia hemolítica autoinmune de

resfriado (AIHA) (enfermedad por aglutinina de resfriado), (CHAD)), anemia hemolítica autoinmune (AIHA) del tipo cálido (AIHA cálido, anemia hemolítica autoinmune cálida (AIHA)), anemia de Donath-Landsteiner hemolítica autoinmune (hemoglobinuria paroxismal por frío), síndrome antifosfolipídico (APS), aterosclerosis, artritis autoinmune, arteritis temporalis, Takayasu arteriitis (enfermedad de Takayasu, enfermedad del arco aórtica), arteritis temporal/arteritis de células gigantes, gastritis crónica autoinmune, infertilidad autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno (AIED), enfermedad de Basedow (Morbus Basedow), enfermedad de Bechterew (Morbus Bechterew, espondilitis anquilosante, spondylitis ankylosans), síndrome de Behcet (Morbus Behcet), enfermedad intestinal incluyendo enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (incluyendo colitis ulcerosa (Morbus Crohn, enfermedad de Crohn), cardiomiopatía, en particular cardiomiopatía autoinmune, cardiomiopatía dilatada idiopática (DCM), dermatitis por sprue celiaco (enteropatía producida por gluten), síndrome de disfunción inmune por fatiga crónica (CFIDS), polineuropatía desmielinazante inflamatoria crónica (CIDP), poliartritis crónica, síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial, síndrome de Cogan, síndrome de CREST (síndrome con Calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud, trastornos de movilidad del esófago, sklerodaktylia y teleangiectasia), enfermedad de Crohn (Morbus Crohn, colitis ulcerosa), enfermedades de autoinmunes dermatológicas durante herpetiformis dermatitis, dermatomiositis, Diabetes, Diabetes mellitus Tipo 1 (diabetes tipo I, Diabetes mellitus dependiente de insulina), Diabetes mellitus Tipo 2 (diabetes tipo II), crioglobulinemia mezclada esencial, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia, fibromiositis, síndrome de Goodpasture (glomerulonefritis producida por anti-GBM), enfermedad de huésped contra injerto, síndrome de Guillain-Barré (GBM, Poliradikuloneuritis), enfermedades autoinmunes haematológicas, tiroiditis de Hashimoto, hemofilia, hemofilia adquirida, hepatitis, hepatitis autoinmune, formas particularmente autoinmunes de hepatitis crónicas, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), purpura trombocitopénica idiopática, purpura inmuno-trombocitopénica (Morbus Werlhof; ITP), nefropatía IgA, infertilidad, infertilidad autoinmune, artritis reumatoide juvenil (Morbus Still, síndrome de Still), síndrome de Lambert-Eaton, liquen plano, liquen escleroso, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus eritematoso (forma discoidal), artritis de Lyme (enfermedad de Lyme, borrelia artritis), enfermedad de Ménierè (Morbus Ménierè); enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD), esclerosis múltiple (MS, encefalomielitis disceminada, enfermedad de Charcot), Myasthenia gravis (myasthenia, MG), miositis, polimiositis, enfermedades autoinmunes neurales, neurodermitis, pemphigus vulgaris, penfigoide ampolloso, penfigoide formador de cicatrices; poliarteritis nodosa (periarteiitis nodosa), polichondritis (panchondritis), síndrome poliglandular (autoinmune) (síndrome PGA, síndrome de Schmidt), polimialgia reumática, agamaglobulinemia primaria, cirrosis biliar primaria PBC, colangitis autoinmune primaria), esclerosis sistémica progresiva (PSS), Psoriasis, Psoriasis vulgaris, fenómenos de Raynaud, síndrome de Reiter (Morbus Reiter, síndrome sinovial conjuntivo uretral), artritis reumatoide (RA, poliartritis crónica, enfermedad reumática de las articulaciones, fiebre reumática), sarcoidosis (Morbus Boeck, enfermedad de Besnier-Boeck-Schaumann), síndrome de cuerpo rígido, Sclerodermia, Scleroderma, síndrome de Sjögren, oftalmia simpática; intolerancia transitoria por gluten, rechazo a órganos trasplantados, uveitis, uveitis autoinmune, Vasculitis, Vitiligo (leucoderma, piel piebold), y enfermedad de Wegner (Morbus Wegner, granulomatosis de Wegner).

Además, preferentemente el cáncer o las enfermedades tumorales se seleccionan de melanomas, melanomas malignos, carcinomas de colon, linfomas, sarcomas, blastomas, carcinomas renales, tumores gastrointestinales, gliomas, tumores prostáticos, cáncer de vejiga, tumores rectales, cáncer del estómago, cáncer del esófago, cáncer pancreático, cáncer del hígado, carcinomas mamarios (cáncer de mama), cáncer uterino, cáncer cérvico, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide aguda (ALL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), hepatomas, diversos tumores virus-inducidos tales como, por ejemplo, carcinomas inducidos por el virus de papiloma (por ejemplo, carcinoma cervical = cáncer cervical), adenocarcinomas, tumores inducidos por virus de herpes (por ejemplo, linfoma de Burkitt, linfoma de células B inducido por EBV), tumores inducidos por heptatitis B (carcinomas hepatocelulares), linfomas inducidas por HTLV-1- y HTLV-2-, neuroma acústica, carcinomas pulmonares (= cáncer de pulmón = carcinoma bronquial), carcinomas pulmonares de célula pequeña, cáncer faríngeo, carcinoma anal, glioblastoma, carcinoma rectal, astrocitoma, tumores cerebrales, retinoblastoma, basalioma, metástasis cerebral, meduloblastomas, cáncer vaginal, cáncer pancreático, cáncer testicular, síndrome de Hodgkin, meningiomas, enfermedad de Schneeberger, tumor de hipófisis, Mycosis fungoides, carcinoides, neurinoma, espinalioma, linfoma de Burkitt, cáncer de la laringe, cáncer renal, timoma, carcinoma del cuerpo, cáncer óseo, linfomas que no son de Hodgkin, cáncer uretral, síndrome CUP, tumores de la cabeza/cuello, oligodendroglioma, cáncer bulbar, cáncer intestinal, carcinoma de colon, carcinoma esofágico (= cáncer esofágico), intervención de verrugas, tumores del intestino delgado, craniofaringeomas, carcinoma ovárico, tumores genitales, cáncer ovárico (= carcinoma ovárico), carcinoma pancreático (= cáncer pancreático), carcinoma endometrial, metástasis hepática, cáncer de pene, cáncer de la lengua, cáncer de la vesícula biliar, leucemia, plasmocitoma, tumor de párpados, cáncer de próstata (= tumores prostáticos), etc.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un complejo de carga portador polimérico como se define en las reivindicaciones que comprende:
a) (como portador) un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro como se definen aquí; y

b) (como carga) al menos una molécula de ácido nucleico como se define aquí

para su uso en la terapia en combinación con al menos un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado del mismo, en cada caso como se define en las reivindicaciones, en particular en el tratamiento de enfermedades infecciosas, alergias o enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y cáncer o enfermedades tumorales como se han definido anteriormente.

Además, la presente invención proporciona al menos un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado del mismo, en cada caso como se define en las reivindicaciones, para su uso en la terapia en combinación con un complejo de carga con un portador polimérico como se define en las reivindicaciones que comprende:
a) (como portador) un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro, y
b) (como carga) al menos una molécula de ácido nucleico que es ARN,

en particular en el tratamiento de enfermedades infecciosas, alergias o enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y cáncer o enfermedades tumorales como se han definido anteriormente.

En ciertas realizaciones de estos aspectos de la presente invención, el antígeno está comprendido en una vacuna, tal como una vacuna disponible comercialmente.

En este contexto, “en combinación” significa que los diferentes componentes (el complejo de carga con portador polimérico y el al menos un antígeno, o un fragmento, variante y/o derivado del mismo) se pueden proporcionar conjuntamente en la misma composición o se pueden formular por separado en diferentes composiciones, es decir, una composición que comprende o presenta el complejo de carga portador polimérico como se define aquí y una composición adicional que comprende el al menos un antígeno, o un fragmento, variante y/o derivado del mismo como se define aquí. Si se proporciona en diferentes composiciones, el complejo de carga portador polimérico y el al menos un antígeno o un fragmento, variante y/o derivado del mismo se pueden administrar por separado en el tiempo (de forma escalonada en el tiempo) y/o se pueden administrar en diferentes sitios de administración y/o por diferentes vías de administración. Esto significa que el complejo de carga portador polimérico se puede administrar, por ejemplo, antes, a la vez o después que el al menos un antígeno o fragmento, variante y/o derivado del mismo, o viceversa. La administración posterior incluye que cada compuesto utilizado en la terapia se administra con un tiempo intermedio de aproximadamente 48 horas, 24 horas, 12 horas, 8 horas, 6 horas, 4 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 15 minutos o 5 minutos entre sí.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un envase farmacéutico, que incluye:
(A) un complejo de carga portador polimérico como se define en las reivindicaciones, que comprende:
a) (como portador) un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formado por componentes catiónicos reticulados con disulfuro como se define aquí, y
b) (como carga) al menos una molécula de ácido nucleico que es ARN, e
(B) instrucciones que describen el uso del complejo de carga portador polimérico en la terapia en combinación con el al menos un antígeno o fragmento, variante y/o derivado del mismo como se define aquí en cualquier lugar.,

donde el envase farmacéutico comprende además al menos un antígeno proteínico o peptídico o fragmento, variante y/o derivado del mismo como se define aquí.

En este contexto, los componentes incluidos en los envases farmacéuticos definidos anteriormente pueden emplearse en el tratamiento de la enfermedad (indicación particular) seleccionada de una enfermedad infecciosa, una alergia o una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmune o un cáncer o una enfermedad tumoral como se definieron anteriormente. La enfermedad respectiva puede ser cualquiera de las aquí descritas anteriormente.

En la presente invención, si no se indica de otra manera, se pueden combinar entre sí las diferentes características de alternativas y realizaciones, cuando sea adecuado.

Tomadas conjuntamente, en una realización preferente, la invención se refiere a:
una composición farmacéutica que comprende:
un complejo de carga portador polimérico; y
al menos un antígeno proteínico o peptídico que se selecciona del grupo consistente en:
un antígeno de un patógeno asociado a una enfermedad infecciosa,

un antígeno asociado a una alergia o a una enfermedad alérgica,
un antígeno asociado a una enfermedad autoinmune,
un antígeno asociado a un cáncer o a una enfermedad tumoral,
o un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteínico o peptídico;
donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina
donde el complejo de carga portador polimérico comprende
un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)
$Cys_1\ \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}Cys_2$
donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e
y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido
y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

y
al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;
preferentemente una molécula de ácido nucleico que comprende, de preferencia consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definieron anteriormente, tal como una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122, por ejemplo una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 105 o 122 o una secuencia que es al menos un 60%, con mayor preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122;
o
un ARN que codifica un antígeno, de mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a:

una composición farmacéutica que comprende:
un complejo de carga portador polimérico; y
al menos un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteínico o peptídico;
donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina
donde el complejo de carga portador polimérico comprende
un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)

Cys_1 $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}Cys_2$
donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e
y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

y
al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;

preferentemente un molécula de ácido nucleico que comprende, de preferencia que consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definieron anteriormente, tal como una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122, por ejemplo una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 o 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122;
o una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno, con mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico;
donde el antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteínico o peptídico se selecciona de:
- un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
- un antígeno asociado con una alergia o una enfermedad alérgica;
- un antígeno asociado a una enfermedad autoinmune;
- un antígeno asociado a un cáncer o una enfermedad tumoral;

y donde el antígeno proteínico o peptídico y/o el fragmento, variante y/o derivado del antígeno proteínico o peptídico no está incluido en el complejo de carga portador polimérico.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a:
una composición farmacéutica que comprende:
- un complejo de carga portador polimérico; y
- al menos un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteínico o peptídico

donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina
donde el complejo de carga portador polimérico comprende
- un portador polimérico
- preferentemente un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
- donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
- péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
  $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
- o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)
  Cys_1 $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}Cys_2$

donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y

l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;

x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;

Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y

Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e

y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

y

al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;

preferentemente un molécula de ácido nucleico que comprende, preferentemente que consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definieron anteriormente, tal como una molécula de ácido SEQ ID NO: 15-108 y 122 o una secuencia que es al menos un 60%, con preferencia al menos un 70%, con preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122, por ejemplo una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 ó 122 o una secuencia que es al menos in 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122;

o una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno, con mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico;

donde el antígeno proteínico o peptídico o el fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteínico o peptídico se selecciona de un antígeno proveniente de

- un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
- un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
- un antígeno asociado con alergia o una enfermedad alérgica;
- un antígeno asociado con una enfermedad autoinmune;
- un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral;

preferentemente un antígeno proveniente de un patógeno asociado a una enfermedad infecciosa;

con mayor preferencia un antígeno proveniente de un patógeno seleccionado del virus de la Rabia, virus de Hepatitis B, virus de papiloma humano (hPV), Bacillus anthracis, virus sincitial respiratorio (RSV), virus de Herpes simplex (HSV), virus de Influenza y Mycobacterium tuberculosis;

con mayor preferencia un antígeno proveniente de un patógeno seleccionado del virus de la Rabia, virus de Hepatitis B, virus de papiloma humano (hPV);

y donde el antígeno proteínico o peptídico y/o el fragmento, variante y/o derivado del antígeno proteínico o peptídico no está incluido en el complejo de carga portador polimérico.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a:

una composición farmacéutica que comprende:

- un complejo de carga portador polimérico; y
- al menos un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteínico o peptídico

donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina

donde el complejo de carga portador polimérico comprende

- un portador polimérico
- preferentemente un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
- donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
- péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
  $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
- o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)
  $Cys_1\ \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}Cys_2$

donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e
y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

y
al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;
preferentemente un molécula de ácido nucleico que comprende, preferentemente que consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definieron anteriormente, tal como una molécula de ácido SEQ ID NO: 15-108 y 122 o una secuencia que es al menos un 60%, con preferencia al menos un 70%, con preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122, por ejemplo una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 ó 122 o una secuencia que es al menos in 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122;
o una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno, con mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico;
donde el antígeno proteínico o peptídico o el fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteínico o peptídico se selecciona de un antígeno proveniente de
- un patógeno asociado a una enfermedad infecciosa;
- un antígeno asociado con alergia o una enfermedad alérgica;
- un antígeno asociado con una enfermedad autoinmune;
- un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral;

con mayor preferencia un antígeno proveniente de un patógeno seleccionado del virus de la Rabia, virus de Hepatitis B, virus de papiloma humano (hPV), Bacillus anthracis, virus sincitial respiratorio (RSV), virus de Herpes simplex (HSV), virus de Influenza y Mycobacterium tuberculosis;
incluso con mayor preferencia un antígeno virus de la Rabia, de mayor preferencia un antígeno de virus de la rabia que se selecciona de la nucleoproteína (N), la fosfoproteína (P), la proteína de matriz (M), la glucoproteína (G), y la Polimerasa de ARN viral (L);
y donde el antígeno proteínico o peptídico y/o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico no está incluido en el complejo de carga con portador polimérico.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a:

una composición farmacéutica que comprende:
- un complejo de carga portador polimérico; y
- al menos un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteínico o peptídico

donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina
donde el complejo de carga portador polimérico comprende
- un portador polimérico
- preferentemente un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
- donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
- péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
- $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
- o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)
- $Cys_1\ \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}Cys_2$

donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e
y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

y
al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;
preferentemente una molécula de ácido nucleico que comprende, preferentemente que consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definieron anteriormente, o
una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno, con mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico;
y donde el antígeno proteínico o peptídico o el fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteínico o peptídico se selecciona de un antígeno proveniente de
- un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
- un antígeno asociado con alergia o una enfermedad alérgica;
- un antígeno asociado con una enfermedad autoinmune;
- un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral;

preferentemente un antígeno proveniente de un patógeno asociado a una enfermedad infecciosa;
con mayor preferencia un antígeno proveniente de un patógeno seleccionado del virus de la Rabia, virus de Hepatitis B, virus de papiloma humano (hPV), Bacillus anthracis, virus sincitial respiratorio (RSV), virus de Herpes simplex (HSV), virus de Influenza y Mycobacterium tuberculosis;
incluso de mayor preferencia un antígeno proveniente del virus de Hepatitis B, con la máxima preferencia un antígeno proveniente del virus Hepatitis B que se selecciona del antígeno superficial de Hepatitis B (HBsAg), antígeno núcleo de Hepatitis B (HbcAg), la ADN polimerasa del virus de Hepatitis B, la proteína HBx, la proteína de superficie media preS2, la proteína S grande, la proteína viral VP1, la proteína viral VP2, la proteína viral VP3, y la proteína viral VP4;
y en donde el antígeno proteínico o peptídico y/o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico no está incluido en el complejo de carga con portador polimérico.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a:

una composición farmacéutica que comprende:
- un complejo de carga portador polimérico; y
- al menos un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteínico o peptídico

donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina
donde el complejo de carga portador polimérico comprende
- un portador polimérico
- preferentemente un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
- donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
- péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
  $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
- o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)
  $Cys_1\ \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}Cys_2$

donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de

que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e
y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

y
al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;
preferentemente un molécula de ácido nucleico que comprende, de preferencia que consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definió anteriormente, tal como una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122, por ejemplo una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 o 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos 70%, de preferencia al menos 80%, de mayor preferencia al menos 90%, y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122;
o una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno, con mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico;
y donde el antígeno proteínico o peptídico o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico se selecciona de un antígeno proveniente de
- un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
- un antígeno asociado con alergia o una enfermedad alérgica;
- un antígeno asociado con una enfermedad autoinmune;
- un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral;

de preferencia un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
con mayor preferencia un antígeno proveniente de un patógeno seleccionado del virus de la Rabia, virus de Hepatitis B, virus de papiloma humano (hPV), Bacillus anthracis, virus sincitial respiratorio (RSV), virus de Herpes simplex (HSV), virus de Influenza y Mycobacterium tuberculosis;
incluso con mayor preferencia un antígeno proveniente del virus de Influenza, de mayor preferencia un antígeno proveniente del virus de Influenza que se selecciona de la Hemaglutinina (HA), la Neuraminidasa (NA), la Nucleoproteína (NP), la proteína M1, la proteína M2, la proteína NS1, la proteína NS2 (la proteína NEP: proteína de exportación nuclear), la proteína PA, la proteína PB1 (proteína de polimerasa básica 1), la proteína PB1-F2 y la proteína PB2 del virus de Influenza;
y donde el antígeno proteínico o peptídico y/o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico no está incluido en el complejo de carga portador polimérico.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a:

una composición farmacéutica que comprende:
un complejo de carga con un portador polimérico; y
al menos de un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico;
donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina
donde el complejo de carga portador polimérico comprende
- un portador polimérico
- preferentemente un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
- donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
- péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
- $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
- o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)
- $Cys_1\ \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}Cys_2$

donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e
y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

y
al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;
preferentemente un molécula de ácido nucleico que comprende, de preferencia que consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definió anteriormente, tal como una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122, por ejemplo una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 o 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos 70%, de preferencia al menos 80%, de mayor preferencia al menos 90%, y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122;
o una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno, con mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico;
y donde el antígeno proteínico o peptídico o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico se selecciona de
- un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
- un antígeno asociado con alergia o una enfermedad alérgica;
- un antígeno asociado con una enfermedad autoinmune;
- un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral;

preferentemente un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
de preferencia un antígeno proveniente de un patógeno seleccionado del virus de la Rabia, virus de Hepatitis B, virus de papiloma humano (hPV), Bacillus anthracis, virus sincitial respiratorio (RSV), virus de Herpes simplex (HSV), virus de Influenza y Mycobacterium tuberculosis;
con mayor preferencia un antígeno proveniente del virus de papiloma humano (hPV), incluso de mayor preferencia un antígeno proveniente del virus de papiloma humano (hPV) que se selecciona de la proteína E1, la proteína E2, la proteína E3, la proteína E4, la proteína E5, la proteína E6, la proteína E7, la proteína E8, la proteína L1, y la proteína L2;
y donde el antígeno proteínico o peptídico y/o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico no está incluido en el complejo de carga portador polimérico.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a:

una composición farmacéutica que comprende:
un complejo de carga con un portador polimérico; y
al menos de un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico;
donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina
donde el complejo de carga portador polimérico comprende
- un portador polimérico
- preferentemente un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
- donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
- péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
  $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
- o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)

Cys_1 {$(Arg)_l$;$(Lys)_m$;$(His)_n$;$(Orn)_o$;$(Xaa)_x$}Cys_2
donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e
y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l$;$(Lys)_m$;$(His)_n$;$(Orn)_o$;$(Xaa)_x$.

y
al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;
preferentemente un molécula de ácido nucleico que comprende, de preferencia que consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definió anteriormente, tal como una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122, por ejemplo una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 o 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos 70%, de preferencia al menos 80%, de mayor preferencia al menos 90%, y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122;
o una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno, con mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico;
y donde el antígeno proteínico o peptídico o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico se selecciona de un antígeno proveniente de
- un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
- un antígeno asociado con alergia o una enfermedad alérgica;
- un antígeno asociado con una enfermedad autoinmune;
- un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral;

preferentemente un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
de preferencia un antígeno proveniente de un patógeno seleccionado del virus de la Rabia, virus de Hepatitis B, virus de papiloma humano (hPV), Bacillus anthracis, virus sincitial respiratorio (RSV), virus de Herpes simplex (HSV), virus de Influenza y Mycobacterium tuberculosis;
con mayor preferencia un antígeno del Bacillus anthracis, incluso de mayor preferencia un antígeno de Bacillus anthracis que se selecciona del antígeno protector (PA), factor del edema (EF), factor letal (LF), y las proteínas de homología con capa S (SLH);
y donde el antígeno proteínico o peptídico y/o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico no está incluido en el complejo de carga con portador polimérico.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a:

una composición farmacéutica que comprende:
un complejo de carga con un portador polimérico; y
al menos de un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico;
donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina
donde el complejo de carga portador polimérico comprende
- un portador polimérico
  preferentemente un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
  donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son

péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)
$Cys_1\ \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}Cys_2$
donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e
y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

y
al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;
preferentemente un molécula de ácido nucleico que comprende, de preferencia que consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definió anteriormente, tal como una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122, por ejemplo una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 o 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos 70%, de preferencia al menos 80%, de mayor preferencia al menos 90%, y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122;

o una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno, con mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico;
y donde el antígeno proteínico o peptídico o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico se selecciona de
un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
un antígeno asociado con alergia o una enfermedad alérgica;
un antígeno asociado con una enfermedad autoinmune;
un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral;
preferentemente un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
con mayor preferencia un antígeno proveniente de un patógeno seleccionado del virus de la Rabia, virus de Hepatitis B, virus de papiloma humano (hPV), Bacillus anthracis, virus sincitial respiratorio (RSV), virus de Herpes simplex (HSV), virus de Influenza y Mycobacterium tuberculosis;
incluso con mayor preferencia un antígeno proveniente del virus sincitial respiratorio (RSV);
con mayor preferencia un antígeno proveniente del virus sincitial respiratorio (RSV) que se selecciona de la proteína fusión (F), la nucleocápside (N) la proteína, la fosfoproteína (P), la proteína de matriz (M), la glucoproteína (G), la proteína grande (L; ARN polimerasa), la proteína 1 no estructural (NS1), la proteína 2 no estructural (NS2), la proteína hidrofóbica pequeña (SH), el factor de alargamiento M2-1, y la proteína para regulación de transcripción M2-2;
y donde el antígeno proteínico o peptídico y/o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico no está incluido en el complejo de carga portador polimérico.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a:

una composición farmacéutica que comprende:
un complejo de carga con un portador polimérico; y
al menos de un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico;

donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina
donde el complejo de carga portador polimérico comprende
un portador polimérico
preferentemente un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)
$Cys_1\ \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}Cys_2$
donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e
y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

y
al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;
preferentemente un molécula de ácido nucleico que comprende, de preferencia que consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definió anteriormente, tal como una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122, por ejemplo una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 o 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos 70%, de preferencia al menos 80%, de mayor preferencia al menos 90%, y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122;
o una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno, con mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico;
y donde el antígeno proteínico o peptídico o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico se selecciona de
un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
un antígeno asociado con alergia o una enfermedad alérgica;
un antígeno asociado con una enfermedad autoinmune;
un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral;
preferentemente un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
con mayor preferencia un antígeno proveniente de un patógeno seleccionado del virus de la Rabia, virus de Hepatitis B, virus de papiloma humano (hPV), Bacillus anthracis, virus sincitial respiratorio (RSV), virus de Herpes simplex (HSV), virus de Influenza y Mycobacterium tuberculosis;
incluso con mayor preferencia un antígeno proveniente del virus de Herpes simplex (HSV);
con mayor preferencia un antígeno proveniente del virus de Herpes simplex (HSV) que se selecciona de la glucoproteína L (UL1), uracil-ADN glucosidasa UL2, proteína UL3, proteína UL4, proteína para replicación de ADN UL5, proteína portal UL6, proteína para maduración de viriones UL7, el helicase de ADN UL8, la Repetición la proteína origen-obligatoria UL9, glucoproteína M (UL10), la proteína UL11, la exonucleasa alcalina UL12, serina-treonina proteína quinasa UL13, la proteína con tegumento UL14, la terminasa (UL15), la proteína con tegumento UL16, la proteína de UL17, la proteína de Cápside VP23 (UL18), la proteína del cápside Mayor VP5 (UL19), la proteína de membrana UL20, la proteína con tegumento UL21, la glucoproteína H (UL22), la timidina Quinasa UL23, la proteína UL24, la proteína UL25, la proteína de cápside P40 (UL26, VP24, VP22A), la glucoproteína B (UL27), la proteína de ICP18.5 (UL28), la proteína de unión a ADN mayor

ICP8 (UL29), la polimerasa de ADN UL30, la proteína de matriz nuclear UL31, la glucoproteína UL32 con envoltura, la proteína de UL33, la proteína de la membrana nuclear interna UL34, la proteína VP26 con cápside (UL35), la proteína UL36 con tegumento grande, la proteína UL37 de ensamble con cápside, la proteína VP19C (UL38), la ribonucleótido reductasa (subunidad grande) UL39, la ribonucleótido reductasa (subunidad pequeña) UL40, la proteína con tegumento/proteína VHS de interrupción en huéspeds viriónicos (UL41), el factor de procesabilidad de ADN polimerasa UL42, la proteína membranosa UL43, la glucoproteína C (UL44), la proteína membranosa UL45, la proteína con tegumento VP11/12 (UL46), la proteína con tegumento VP13/14 (UL47), la proteína para maduración de viriones VP16 (UL48, Alpha-TIF), la proteína con envoltura UL49, la dUTP difosfatasa UL50, la proteína con tegumento UL51, la proteína del complejo de ADN helicasa/primasa UL52, la glucoproteína K (UL53), la proteína para regulación transcripcional IE63 (ICP27, UL54), la proteína UL55, la proteína UL56, la proteína para replicación viral ICP22 (IE68, US1), la proteína US2, serina/treonina-proteína quinasa US3, la glucoproteína G (US4), glucoproteína J (US5), la glucoproteína D (US6), la glucoproteína I (US7), la glucoproteína E (US8), la proteína con tegumento US9, la proteína con cápside/tegumento US10, la proteína Vmw21 (US11), la proteína ICP47 (IE12, US12), el activador transcripcional mayor ICP4 (IE175, RS1), la E3 ubiquitina ligasa ICP0 (IE110), la proteína 1 latencia relacionada (LRP1), la proteína 2 latencia relacionada (LRP2), el factor RL1 de neurovirulencia (ICP34.5) y la transcripción latencia asociada (LAT);
y donde el antígeno proteínico o peptídico y/o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico no está incluido en el complejo de carga con portador polimérico.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a:

una composición farmacéutica que comprende:
un complejo de carga con un portador polimérico; y
al menos de un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico;
donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina
donde el complejo de carga portador polimérico comprende
un portador polimérico
preferentemente un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)
$Cys_1\ \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}Cys_2$
donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e
y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido
y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

y
al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;
preferentemente un molécula de ácido nucleico que comprende, de preferencia que consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definió anteriormente, tal como una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a

cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122, por ejemplo una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 o 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos 70%, de preferencia al menos 80%, de mayor preferencia al menos 90%, y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122;
o una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno, con mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico;
y donde el antígeno proteínico o peptídico o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico se selecciona de
un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
un antígeno asociado con alergia o una enfermedad alérgica;
un antígeno asociado con una enfermedad autoinmune;
un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral;
preferentemente un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
con mayor preferencia un antígeno proveniente de un patógeno seleccionado del virus de la Rabia, virus de Hepatitis B, virus de papiloma humano (hPV), Bacillus anthracis, virus sincitial respiratorio (RSV), virus de Herpes simplex (HSV), y Mycobacterium tuberculosis;
incluso con mayor preferencia un antígeno de la Mycobacterium tuberculosis;
con mayor preferencia un antígeno de Mycobacterium tuberculosis que se selecciona de la proteína de ESAT-6, la proteína de ESX-1, la proteína de CFP10, la proteína de TB10.4, la proteína de MPT63, la proteína de MPT64, la proteína de MPT83, la proteína de MTB12, la proteína de MTB8, la proteína de AG85A, la proteína de AG85B, las proteínas similares a Rpf, la proteína de KATG, la proteína de PPE18, la proteína de MTB32, la proteína de MTB39, la cristalina, la proteína de HSP65, la proteína de PST-S, y la proteína de HBHA, el antígeno filtrado de 10 kDa EsxB, la serina proteasa PepA, la proteína de unión a fibronectina D FbpD, la proteína secretada MPT51, la lipoproteina de unión a fosfato periplásmico PSTS1 (PBP-1), la lipoproteina de unión a fosfato periplásmico PSTS3 (PBP-3, Phos-1), la proteína de la familia PPE PPE14, la proteína de la familia PPE PPE68, la proteína MTB72F, la chaperona molecular DnaK, la lipoproteína de superficie celular MPT83, la lipoproteína P23, la proteína permeasa del sistema de transporte de fosfato PstA, el antígeno 14 kDa, la proteína C de unión a fibronectina FbpC1, la alanina deshidrogenasa TB43, y la glutamina sintasa 1;
y donde el antígeno proteínico o peptídico y/o fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico no está incluido en el complejo de carga con portador polimérico.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a:

una composición farmacéutica que comprende:
un complejo de carga con un portador polimérico; y
al menos de un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico;
donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina
donde el complejo de carga portador polimérico comprende
un portador polimérico
preferentemente un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)
$Cys_1\ \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}Cys_2$
donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e
y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-

30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

y
al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;
preferentemente un molécula de ácido nucleico que comprende, de preferencia que consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definió anteriormente, tal como una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122, por ejemplo una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 o 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos 70%, de preferencia al menos 80%, de mayor preferencia al menos 90%, y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122;
o una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno, con mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico;
y donde el antígeno proteínico o peptídico o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico se selecciona de
- un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
- un antígeno asociado con alergia o una enfermedad alérgica;
- un antígeno asociado con una enfermedad autoinmune;
- un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral;

preferentemente un antígeno proteínico o peptídico asociado con alergia o una enfermedad alérgica y derivado de una fuente seleccionada de la lista consistente en: polen de hierbas, polen de árboles, polen de flores, polen de hierbas, ácaro del polvo, moho, animales, alimentos y venenos de insecto, de preferencia polen de árbol, polen de flor, polen de hierba, ácaro del polvo, alimentos y venenos de insecto, con máxima preferencia un alérgeno tal como se citó anteriormente;
y donde el antígeno proteínico o peptídico y/o fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico no está incluido en el complejo de carga con portador polimérico.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a:

una composición farmacéutica que comprende:
un complejo de carga con un portador polimérico; y
al menos de un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico;
donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina
donde el complejo de carga portador polimérico comprende
- un portador polimérico
  preferentemente un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
  donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
  péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
  $\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
  o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)
  $Cys_1\ \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}Cys_2$

donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e

y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

y

al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;

preferentemente un molécula de ácido nucleico que comprende, de preferencia que consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definió anteriormente, tal como una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122, por ejemplo una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 o 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos 70%, de preferencia al menos 80%, de mayor preferencia al menos 90%, y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122;

o una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno, con mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico;

y donde el antígeno proteínico o peptídico o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico se selecciona de

- un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
- un antígeno asociado con alergia o una enfermedad alérgica;
- un antígeno asociado con una enfermedad autoinmune;
- un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral;

preferentemente un antígeno asociado con una enfermedad autoinmune;

con mayor preferencia un antígeno asociado a esclerosis múltile (MS); diabetes Tipo I; uveitis autoinmune; Myasthenia gravis; fiebre reumática; artritis; síndrome de Sjögren; lupus eritematoso; aterosclerosis; cardiomiopatía dilatada idiopática (DCM); miositis o escleroderma;

incluso con mayor preferencia un antígeno seleccionado del grupo que comprende proteína de mielina básica (MBP), proteína proteolipídica (PLP), y glucoproteína de mielina oligodendrocítica (MOG), CD44, preproinsulina, proinsulina, insulina, la decroxilasa de ácido glutámico (GAD65), antígeno 2 de insulinoma similar a tirosina fosfatasa (IA2), transportador de zinc ((ZnT8), y proteína 60 de choque térmico (HSP60), proteína de unión al interfotorreceptor retinoide (IRBP), receptor del aetilcolina AchR, y receptor del factor-1 de crecimiento similar a insulina (IGF-1R), proteína M proveniente de estreptococos beta-hemolíticos (pseudo-autoantígeno), factor inhibidor de la migración de macrófagos, complejo de Ro/La RNP, alfa- y beta-fodrina, autoantígeno células insulares, poly(ADP)ribosa polimerasa (PARP), NuMA, NOR-90, autoantígeno Ro60, y antígeno p27, autoantígeno de Ro60, lipoproteínas de baja densidad, los antígenos Sm del complejo de ribonucleoproteína nuclear pequeña U-1 (B/B', D1, D2, D3, E, F, G), y ribonucleoproteínas RNP, oxLDL, beta(2)GPI, HSP60/65, y oxLDL/beta(2)GPI, el receptor del beta(1)-adrenérgico cardíaco, histidil-ARNt sintetasa (HisRS), topoisomerasa I, IL-17; o proteínas de choque térmico;

y donde el antígeno proteínico o peptídico y/o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico no está incluido en el complejo de carga portador polimérico.

El antígeno proporcionado está asociado con una enfermedad autoinmune, y puede ser preferente además si el antígeno es un idiotipo de inmunoglobulina o un idiotipo del receptor de células T de una célula linfoide, de preferencia de una célula B o una célula T. Estas células linfoides, por ejemplo las células B o las células T, pueden ser responsables de la destrucción de células corporales, por ejemplo células beta-pancreáticas, si se programan erróneamente para reconocer y luchar con los auto-epítopos del cuerpo. En este contexto, se puede entender que un idiotipo de inmunoglobulina será un péptido o proteína que tenga la forma molecular particular de la región variable de una inmunoglobulina expresada por un tipo particular de células B. Este idiotipo se puede utilizar como antígeno para producir una respuesta inmunitaria dirigida contra este tipo particular de células B, por ejemplo contra células B malignas. Un idiotipo del receptor de células T se puede entender como un péptido o proteína que tiene la forma molecular particular de la región variable de un receptor de células T expresado por un tipo particular de células T. Este idiotipo se puede utilizar como antígeno para producir una respuesta inmunitaria dirigida contra este tipo particular de células T, por ejemplo contra células T malignas. La composición farmacéutica inventiva se puede utilizar, por ejemplo, para la vacunación contra estas células linfoides mal programadas. Por ejemplo, el tratamiento de un paciente que padece de una enfermedad autoinmune, por ejemplo diabetes, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple o similares, puede realizarse por la destrucción de células linfoides de mal funcionamiento que atacan al propio cuerpo y posterior vacunación con la composición farmacéutica inventiva.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a:

una composición farmacéutica que comprende:
un complejo de carga con un portador polimérico; y
al menos de un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico;
donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteínico o peptídico no es un péptido de SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina
donde el complejo de carga portador polimérico comprende
un portador polimérico
preferentemente un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, de preferencia formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro,
donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ia)
$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$
o péptidos catiónicos seleccionados de péptidos de acuerdo con la subfórmula (Ib)
$Cys_1\ \{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}Cys_2$
donde, en (Ia) o (Ib)

l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e
y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

y
al menos una molécula de ácido nucleico, donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN;
preferentemente un molécula de ácido nucleico que comprende, de preferencia que consiste en, una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II) $G_lX_mG_n$, la fórmula (III) $C_lX_mC_n$, la fórmula (IV) $(N_uG_lX_mG_nN_v)_a$ o la fórmula (V) $(N_uC_lX_mC_nN_v)_a$ como se definió anteriormente, tal como una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 15-108 y 122, por ejemplo una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 o 122 o una secuencia que es al menos un 60%, de preferencia al menos 70%, de preferencia al menos 80%, de mayor preferencia al menos 90%, y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122;
o una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno, con mayor preferencia una molécula de ácido nucleico que codifica un antígeno que es el mismo antígeno que el al menos un antígeno proteínico o peptídico;
y donde el antígeno proteínico o peptídico o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico se selecciona de
un antígeno proveniente de un patógeno asociado con una enfermedad infecciosa;
un antígeno asociado con alergia o una enfermedad alérgica;
un antígeno asociado con una enfermedad autoinmune;
un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral;
preferentemente un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral, con mayor preferencia un antígeno seleccionado de p53, CA125, EGFR, Her2/neu, hTERT, PAP, MAGE-A1, MAGE-A3, Mesotelina, MUC-1, NY-ESO-1, GP100, MERCADO-1, Tirosinasa, PSA, PSCA, PSMA VEGF, VEGFR1, VEGFR2, Ras, CEA y WT1;
y donde el antígeno proteínico o peptídico y/o el fragmento, variante y/o derivado de antígeno proteínico o peptídico no está incluido en el complejo de carga con portador polimérico.

En cada una de estas realizaciones, el complejo de carga portador polimérico preferentemente es para su uso como adyuvante, donde, con mayor preferencia, la al menos una molécula de ácido nucleico es un ARN inmunoestimulador (ARNis) como se define aquí. Cargas de ácido nucleico particularmente preferentes en el

contexto de la presente invención son moléculas de ARN que comprenden o consisten en una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con las SEQ ID NO: 105 o 122 o una secuencia de ácido nucleico al menos un 60%, de preferencia al menos un 70%, de preferencia al menos un 80%, con mayor preferencia al menos un 90% y con máxima preferencia al menos un 95% idéntica a las SEQ ID NO: 105 o 122.

Además, en cada una de estas realizaciones, el complejo de carga portador polimérico puede ser un complejo de carga portador polimérico donde los componentes catiónicos del portador polimérico y la carga de moléculas de ácido nucleico comprendida en dicho complejo de carga portador polimérico se proporciona en una proporción N/P en el rango de 0,1-20, o en el rango de 0,1-5, o en el rango de 0,1-1, o en el rango de 0,5-0,9.

En alguna realización, puede ser preferente que el complejo de carga portador polimérico comprenda un portador polimérico, de preferencia un portador polimérico formado por componentes catiónicos reticulados con disulfuro, y al menos una molécula de ácido nucleico, que la composición farmacéutica no sea una composición que comprende un complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y ARNis722A (SEQ ID NO: 105) o ARNis722B (SEQ ID NO: 122) como carga de ácido nucleico para la vacuna de ovoalbúmina proteínica (proteína OVA).

En algunas realizaciones, se puede preferir, que el complejo de carga con portador polimérico comprenda un portador polimérico, de preferencia un portador polimérico formado por componentes catiónicos reticulados con disulfuro, y al menos una molécula de ácido nucleico, que la composición farmacéutica no sea una composición que comprenda un complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro CR12C como portador y ARNis722A (SEQ ID NO: 105) o ARNis722B (SEQ ID NO: 122) como carga de ácido nucleico para la vacuna peptídica SIINFEKL Ovoalbúmina-específica.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, se puede preferir que la composición farmacéutica no sea una composición que comprenda un complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro CR12C (SEQ ID NO: 6) como portador y ARNis722A (SEQ ID NO: 105) o ARNis722B (SEQ ID NO: 122) como carga de ácido nucleico y un antígeno que es ovoalbúmina (proteína OVA) (SEQ ID NO: 117).

En algunas realizaciones, se puede preferir además que la composición farmacéutica comprenda un complejo de carga con portador polimérico que comprende un portador polimérico formado por componentes catiónicos reticulados con disulfuro y al menos una molécula de ácido nucleico, que el al menos un antígeno no sea un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral, en particular linfoma o una enfermedad asociada con linfoma, donde dicho antígeno es un idiotipo de inmunoglobulina de un glóbulo linfoide o un idiotipo receptor de células T de un glóbulo linfoide o un fragmento, variante y/o derivado de este idiotipo de inmunoglobulina o del idiotipo receptor de células T.

En este contexto, se puede entender que un idiotipo de inmunoglobulina será un péptido o proteína con la forma molecular particular de la región variable de una inmunoglobulina expresada por un tipo particular de células B. Este idiotipo se puede utilizar como antígeno por producir una respuesta inmunitaria dirigida contra este tipo particular de células B, por ejemplo contra células B malignas. Un idiotipo receptor de células T se puede entender que será un péptido o proteína que tenga la forma molecular particular de la región variable de un receptor de células T expresadas por un tipo particular de células T. Este idiotipo se puede utilizar como antígeno para producir una respuesta inmunitaria dirigida contra este tipo particular de células T, por ejemplo contra células T malignas.

En algunas realizaciones, se puede preferir que la composición farmacéutica comprenda un complejo de carga con portador polimérico que comprenda un portador polimérico formado por componentes catiónicos reticulados con disulfuro y al menos una molécula de ácido nucleico, que el al menos un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral no sea un antígeno asociado con linfoma, de preferencia que no sea un linfoma del células B, un linfoma de células T o un linfoma que no sea de Hodgkin.

En algunas realizaciones se puede preferir que la composición farmacéutica comprenda un complejo de carga con portador polimérico que comprenda un portador polimérico formado por componentes catiónicos reticulados con disulfuro y al menos una molécula de ácido nucleico, que el al menos un antígeno asociado con un cáncer o una enfermedad tumoral no sea un antígeno derivado de una célula maligna, de preferencia que no sea de una célula B maligna o una célula T maligna.

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que la composición farmacéutica pueda no comprender un componente adicional distinto a los componentes A) y B), de preferencia no otro componente de ARNm (distinto del comprendido por los componentes A), preferentemente la composición farmacéutica puede no

comprender ningún ARNm en absoluto.

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que la composición farmacéutica comprenda un ARNm (distinto del ácido nucleico del componente A), el ARNm puede no ser un ARNm que codifica un péptido o antígeno de acuerdo con B), además se prefiere que el ARNm pueda no ser un ARNm que codifique para ovoalbúmina, PSMA, Luciferasa o STEAP.

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que la composición farmacéutica contenga un ARNm (distinto del ácido nucleico del componente A), en particular un ARNm que codifique un péptido o antígeno de acuerdo con B) y/o un ARNm que codifique para ovoalbúmina, PSMA, Luciferasa o STEAP, el ARNm puede no estar complejado con protamina, de preferencia no en una proporción 2:1 o 4:1 o entre 2:1 y 4:1.

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que la composición farmacéutica reivindicada pueda no sea utilizada para el tratamiento de carcinoma de páncreas o carcinoma pulmonar de células no pequeñas.

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que la composición farmacéutica comprenda un ARNm (distinto del ácido nucleico del componente A), que el ARNm no sea un ARNm libre.

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que la composición farmacéutica comprenda un ARNm (distinto del ácido nucleico del componente A), que el ARNm pueda no estar complejado con protamina.

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que la composición farmacéutica comprenda un ARNm libre, que el ARNm pueda no codificar una proteína terapéuticamente activa y pueda no codificar un anticuerpo y pueda no codificar un antígeno.

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que, con respecto al componente A) de la composición farmacéutica inventiva, a) pueda no ser protamina.

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que, con respecto al componente A) de la composición farmacéutica inventiva, la proteína portadora pueda no ser protamina.

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que a) del componente A) sea protamina, a) no está presente en una proporción de 1:2 o 1:4 o entre 1:2 y 1:4, con respecto a b) del componente A).

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que la proteína portadora del componente A) sea protamina, la proteína portadora no esté presente en una proporción de 1:2 o 1:4 con respecto al ácido nucleico del componente A).

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que, con respecto al componente A), el ácido nucleico no sea un ARNm.

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que el ácido nucleico del componente A) sea un ARNm, que el ARNm no codifique para ovoalbúmina, PSMA, Luciferasa o STEAP.

En algunas realizaciones adicionales, se puede preferir que el ácido nucleico, es decir b), del componente A) sea ARNm; que el ARNm no sea ARNm libre, sino que esté complejado exclusivamente con la proteína portadora de a).

En algunas realizaciones adicionales, el componente (B) no es ovoalbúmina o un fragmento de ovoalbúmina. De preferencia, la composición farmacéutica, el kit, o el envase farmacéutico de acuerdo con la presente invención no comprende ovoalbúmina o un fragmento de ovoalbúmina o una secuencia de ácido nucleico que codifique para ovoalbúmina o que codifique para un fragmento de ovoalbúmina.

Figuras

Se pretende que las siguientes figuras ilustren la invención adicionalmente. No se pretende que limiten la materia de la invención.

Figura 1**:** Muestra la curva de correlación en bruto de los complejos de carga con portador polimérico formados por los péptidos catiónicos reticulados con disulfuro $CR_{12}C$ y CR_7C como un portador después de la liofilización en comparación con los complejos con péptidos catiónicos sin polimerización como un portador

(R_{12} y R_7) mediante dispersión de luz dinámica utilizando un Zetasizer Nano (Malvern Instruments, Malvern, UK). Los diámetros hidrodinámicos se midieron con complejos recién preparados y con complejos reconstituidos después de la liofilización. La proporción en masa del péptido:ARN fue 1:2. Como resultado se puede demostrar que los complejos de carga con portador polimérico que comprenden péptidos que contienen cisteína como componentes catiónicos que conducen a una polimerización del portador polimérico mediante enlaces disulfuro no cambian de tamaño, contrario a los complejos formados por péptidos sin polimerización que aumentan de tamaño y, por tanto, no son estables durante el paso liofilización. Por tanto, los complejos con péptidos polimerizados como portadores poliméricos muestran propiedades ventajosas para la liofilización.

Figura 2**:** Muestra el potencial Zeta de los complejos de carga con portador polimérico formados por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ y R722 como la carga de ácido nucleico a diferentes proporciones p/p. Como se puede observar, el potencial zeta cambia de positivo a negativo cuando se cambia la proporción p/p del péptido en exceso a una proporción 1:1 (péptido/ARN).

Figura 3A: Muestra la secreción de la citoquina hIFNa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con los complejos de carga con portador polimérico formados por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ y el CpG 2216 como la carga de ácido nucleico en una proporción en masa de 1:2,5 (p/p) ($CR_{12}C$/CpG 2216). Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico conducen a un aumento en la liberación de citoquina hIFNa en el hPBMCs en comparación con la carga de ácido nucleico sola del péptido catiónico solo.

Figura 3B**:** Muestra la secreción de la citoquina hTNFa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con los complejos de carga con portador polimérico formados por el péptido de catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ y el CpG 2216 como la carga de ácido nucleico en una proporción en masa de 1:2,5 (p/p) ($CR_{12}C$/CpG 2216). Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico no conducen a un aumento en la liberación de la citoquina hTNFa en los hPBMC en comparación con la carga con ácido nucleico sola o el péptido catiónico solo.

Figura 4A: Muestra la secreción de la citoquina hIFNa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con los complejos de carga con portador polimérico formados por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ y el ARNm R491 que codifica para luciferasa como la carga de ácido nucleico en una proporción en masa de 1:2 (p/p) ($CR_{12}C$/R491). Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico conducen a un aumento en la liberación de citoquina hIFNa en los hPBMC en comparación con la carga con ácido nucleico sola o el péptido catiónico solo.

Figura 4B: Muestras la secreción de la citoquina hTNFa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con los complejos de carga con portador polimérico formados por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ y el ARNm R491 que codifica para luciferasa como la carga de ácido nucleico en una proporción en masa de 1:2 (p/p) (CR12C/R491). Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico conducen a un aumento en la liberación de la citoquina hTNFa en los hPBMC en comparación con la carga con ácido nucleico sola o el péptido catiónico solo.

Figura 5A: Muestra la secreción de la citoquina hIFNa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con los complejos de carga con portador polimérico formados por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ y un oligonucleótido de ARN rico en GU corto (rico en GU corto) como la carga de ácido nucleico en una proporción en masa de 1:2.5 (p/p) ($CR_{12}C$/rico en GU corto). Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico conducen a un aumento en la liberación de citoquina hIFNa en los hPBMC en comparación con la carga con ácido nucleico sola o el péptido catiónico solo.

Figura 5B: Muestra la secreción de la citoquina hTNFa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con complejos de carga con portador polimérico formados por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ y un Oligonucleótido de ARN rico en GU corto (rico en GU corto) como la carga de ácido nucleico en una proporción de masa de 1:2,5 (p/p) ($CR_{12}C$/rico en GU corto). Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico conducen a un aumento en la liberación de la citoquina hTNFa en los hPBMC en comparación con la carga con ácido nucleico sola o el péptido catiónico solo.

Figura 6A: Muestra la secreción de la citoquina hIFNa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con complejos de carga con portador polimérico formados por el péptido catiónico reticulado con disulfuro CR_7C y el ARNis rico en GU no codificante largo R722 como la carga de ácido nucleico. Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico (CR_7C/R722) conduce a un aumento de citoquina de la liberación hIFNa en los hPBMC en comparación con los complejos de carga (R_7/R722) formados por el péptido no polimerizado R_7.

Figura 6B: Muestra la secreción de la citoquina hTNFa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con complejos de carga con portador polimérico formados por el péptido catiónico reticulado con disulfuro CR_7C y el ARNis rico en GU no codificante largo R722 como la carga de ácido nucleico. Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico (CR_7C/R722) sólo conducen a un aumento débil de citoquina de la liberación hTNFa en los hPBMC en comparación con los complejos con carga de portadores (R7/R722) formados por el péptido no polimerizado R_7.

Figura 7A: Muestra la secreción de citoquina hIFNa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con complejos de carga con portador polimérico formados por el péptido catiónico reticulado con disulfuro CR_9C y el ARNis rico en GU no codificante largo R722 como la carga de ácido nucleico. Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico inventivos (CR_9C/R722) conduce a un aumento de citoquina

de la liberación hIFNa en los hPBMC en comparación con los complejos de carga con portadores (R_9/R722) formados por el péptido no polimerizado R_9.

Figura 7B: Muestra la secreción de citoquina hTNFa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con complejos de carga con portador polimérico formados por el péptido catiónico reticulado con disulfuro CR_9C y el ARNis rico en GU no codificante largo R722 como la carga de ácido nucleico. Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico (CR_9C/R722) no conduce a un aumento en la liberación de la citoquina hTNFa en los hPBMC en comparación con los complejos de carga con portador (R_9/R722) formados por el péptido no polimerizado R_9.

Figura 8A: Muestra la secreción de citoquina del hIFNa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con complejos de carga con portador polimérico formados por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico a diferentes proporciones p/p. Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico conducen a un aumento en la liberación de citoquina hIFNa en los hPBMC en comparación con la carga con ácido nucleico sola o el péptido catiónico solo.

Figura 8B: Muestras la secreción de citoquina hTNFa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con complejos de carga con portador polimérico formados por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico a diferentes proporciones p/p. Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico conducen a un aumento en la liberación de citoquina hTNFa en los hPBMC en comparación con la carga con ácido nucleico sola o el péptido catiónico solo.

Figura 9A: Muestra la secreción de citoquina hIFNa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con complejos del portador poliméricos formados por el péptido catiónico $CH_6R_4H_6C$, $CH_3R_4H_3C$ y CHK_7HC y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico a las proporciones de N/P diferentes. Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico conducen a un aumento en la liberación de citoquina hIFNa en los hPBMC en comparación con la carga con ácido nucleico sola o el péptido catiónico solo.

Figura 9B: Muestra la secreción de citoquina hTNFa (*in vitro*) en los hPBMC después de la estimulación con complejos del portador poliméricos formados por los péptidos catiónicos reticulados con disulfuro $CH_6R_4H_6C$, $CH_3R_4H_3C$ y CHK_7HC y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico a las proporciones de N/P diferentes. Como se puede observar, los complejos de carga con portador polimérico conducen a un aumento en la liberación de citoquina hTNFa en los hPBMC en comparación con la carga con ácido nucleico sola o el péptido catiónico solo. Los complejos de carga polimérica particularmente con una proporción mayor de N/P o igual a 1 dan por resultado en la secreción de TNFalfa.

Figura 10: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para el antígeno proteínico ovoalbúmina (proteína OVA) para utilizarse como un adyuvante en experimentos de inoculación en tumores.

Para este fin, 7 ratones hembra C57BL/6 por grupo se vacunaron tres veces durante dos semanas con 5 µg de proteína de ovoalbúmina combinada con 45 µg de $CR_{12}C$/R722 (1:2; p/p). Para comparación, los ratones se inyectaron sin los complejos de carga polimérica.

Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico desaceleró en gran medida el crecimiento de tumores en comparación con el antígeno proteínico solo, lo cual no tuvo efecto sobre el crecimiento de tumores en comparación con el control con tampón.

Figura 11: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para el antígeno proteínico ovoalbúmina (proteína OVA) para utilizarse como un adyuvante en la inducción de anticuerpos IgG2a ovoalbúmina-específicos.

Para este fin, 5 ratones hembra C57BL/6 por grupo se vacunaron tres veces en un término de dos semanas con 5 µg de proteína de ovoalbúmina combinada con 45 µg de $CR_{12}C$/R722 (1:2; p/p). Para comparación, los ratones se inyectaron sin los complejos de carga polimérica.

Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la respuesta a células B lo cual prueba las propiedades adyuvantes benéficas de los complejos de carga con portador polimérico, en particular con respecto a la inducción de una respuesta inmunitaria modificada por Th1.

Figura 12: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para el antígeno proteínico ovoalbúmina (proteína OVA) o el antígeno peptídico ovoalbúmina-específico SIINFEKL para utilizarse como un adyuvante en la inducción de células T citotóxicas ovoalbúmina-específicas.

Para este fin, 5 ratones hembra C57BL/6 por grupo se vacunaron tres veces en un término de dos semanas con 5 µg de proteína de ovoalbúmina o 50 µg del péptido SIINFEKEL combinado con 45 µg de $CR_{12}C$/R722 (1:2; p/p). Por comparación, a ratones se les inyectó sin los complejos de carga poliméricos.

Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumentó en gran medida la inducción de células T citotóxicas ovoalbúmina-específicas en comparación con la vacunación con la proteína o el péptido solos, lo cual prueba adicionalmente las propiedades adyuvantes benéficas del complejo de carga con portador polimérico, en particular con respecto a la inducción de una respuesta inmunitaria modificada por Th1.

Figura 13: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga

de ácido nucleico para la vacuna Rabipur® (que comprende el virus inactivado de la Rabia) para utilizarse como un adyuvante en la inducción de los anticuerpos IgG Rabia-específicos (como se representa por OD 405nm).

Para este fin, 8 ratones hembra BALB/c se inyectaron intramuscularmente con 0,1, 0,01, y 0,001 veces la dosis humana de Rabipur® y 30 µg de R722 y 8,1 µg de CR12C (3.7:1 p/p). 21 días después de la inmunización, se extrajeron muestras de sangre y se analizaron para los anticuerpos IgG totales dirigidos contra el virus de la Rabia.

Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la inducción de anticuerpos IgG Rabia-específicos en comparación con la vacunación con Rabipur® solo, lo cual prueba adicionalmente las propiedades adyuvantes benéficas del complejo de carga con portador polimérico.

Figura 14: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para la vacuna Rabipur® o HDC (que comprende el virus inactivado de la Rabia) para utilizarse como un adyuvante en la inducción de células T citotóxicas Rabia-específicas (como se representa por el número de puntos en el análisis ELISPOT).

Para este fin 5 ratones de hembra BALB/c se inyectaron intramuscularmente con 0.01 veces la dosis humana de Rabipur® o HDC y 30 µg de R722 y 8.1 µg de CR12C (3,7:1 p/p). 5 días después de la inmunización, los ratones se sacrificaron, se retiraron los bazos y se aislaron los esplenocitos.

Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la inducción de células T citotóxicas Rabia-específicas en comparación con la vacunación con Rabipur® o HDC solos, lo cual prueba adicionalmente las propiedades adyuvantes benéficas del complejo de carga con portador polimérico, en particular con respecto a la inducción de una respuesta inmunitaria modificada por Th1.

Figura 15: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para la vacuna Rabipur® (que comprende el virus inactivado de la Rabia) para utilizarse como un adyuvante en la inducción de anticuerpos IgG Rabia-específicos. Además muestra el efecto del complejo de carga con portador polimérico en la inducción de anticuerpos con alta afinidad para el antígeno (como se representa por el % de IgG unido).

Para este fin, 8 ratones hembra BALB/c se inyectaron intramuscularmente con 0.01 veces la dosis humana de Rabipur® y 30 µg de R722 y 8,1 µg de CR12C (3.7:1 p/p). 7 y 21 días después de la inmunización, se extrajeron muestras sanguíneas y se analizaron para anticuerpos IgG totales dirigidos contra el virus de la Rabia. Para examinar la actividad de los anticuerpos generados dirigidos contra el virus de la Rabia, durante el desempeño de la ELISA, los anticuerpos unidos se lavaron con una concentración cada vez mayor de urea.

Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la inducción de anticuerpos de IgG Rabia-específicos con alta afinidad para el antígeno en comparación con la vacunación con Rabipur® solo, lo cual prueba adicionalmente las propiedades adyuvantes benéficas del complejo de carga con portador polimérico, en particular con respecto a la inducción de anticuerpos con alta afinidad.

Figura 16: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para la vacuna HDC (que comprende el virus inactivado de la Rabia) para utilizarse como un adyuvante en la inducción de los anticuerpos neutralizantes del virus de la Rabia (como se representa por IU/ml).

Para este fin 8 ratones hembra BALB/c se inyectaron intramuscularmente con 0.01 veces la dosificación humana de HDC y 30 µg de R722 y 15 µg de $CR_{12}C$ (2:1 p/p). 21 días después de la inmunización, se extrajeron muestras sanguíneas y se analizó la neutralización del virus.

Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida el título de anticuerpos neutralizantes en comparación con la vacunación con HDC solo, lo cual prueba adicionalmente las propiedades del adyuvante beneficiosas del complejo de carga con portador polimérico.

Figura 17: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para la vacuna de gripe porcina Pandemrix® (que comprende el virus inactivado de influenza H1N1) para utilizarse como un adyuvante en la inducción de anticuerpos de IgG2a influenza-específicos H1N1.

Para este fin 5 ratones hembra BALB/c se inyectaron intramuscularmente con 0.1 µg de Pandemrix® y 30 µg de R722 y 15 µg de $CR_{12}C$ (2:1 p/p). 14 días después de la inmunización se extrajeron muestras sanguíneas y analizaron para la inducción de anticuerpos IgG2a dirigidos contra el virus influenza H1N1 (como se representa por OD 405nm).

Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la inducción de anticuerpos IgG2a Influenza-específicos en comparación con la vacunación con Panemrix® solo, lo cual prueba adicionalmente las propiedades del adyuvante beneficiosas del complejo de carga con portador polimérico, en particular respecto a la inducción de una respuesta inmunitaria modificada por Th1.

Figura 18: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para la vacuna de influenza A(H1N1)pdm09 Celvapan® (que comprende el virus inactivado de influenza A(H1N1)pdm09) para utilizarse como un adyuvante en la inducción de células T citotóxicas

A(H1N1)pdm09 específicas (como se representa por el número de puntos en el análisis ELISPOT).
Para este fin 5 ratones hembra BALB/c se inyectaron intramuscularmente con 0.1 µg de Celvapan® y 15 µg de R722 y 7.5 µg de $CR_{12}C$ (2:1 p/p). 6 días después de que la inmunización los ratones se sacrificaron, se retiraron los bazos y se aislaron los esplenocitos.
Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la inducción de células T citotóxicas A(H1N1)pdm09-específicas en comparación con la vacunación con Celvapan® solo, lo cual prueba adicionalmente las propiedades adyuvantes benéficas del complejo de carga con portador polimérico, en particular con respecto a la inducción de una respuesta inmunitaria modificada por Th1.
Figura 19: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para la vacuna de influenza estacional Begrivac® (que comprende las cepas de virus inactivado de Influenza estacional como se recomienda por la WHO) para utilizarse como un adyuvante en la inducción de anticuerpos IgG2a influenza-específicos (como se representa por OD 405nm).
Para este fin 8 ratones hembra BALB/c se inyectaron intramuscularmente con 0.1 µg de Begrivac® y 30 µg de R722 y 15 µg de $CR_{12}C$ (2:1 p/p). 28 días después de la inmunización se extrajeron muestras sanguíneas y analizaron para los anticuerpos IgG2a dirigidos contra el virus de Influenza.
Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la inducción de anticuerpos IgG2a Influenza-específicos en comparación con la vacunación con Begrivac® sola, lo cual prueba adicionalmente las propiedades adyuvantes benéficas del complejo de carga con portador polimérico, en particular con respecto a la inducción de una respuesta inmunitaria modificada por Th1.
Figura 20: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para la vacuna para Hepatitis B Engerix®-B (que comprende el antígeno superficial de Hepatitis B recombinante (HBsAg)) para utilizarse como un adyuvante en la inducción de anticuerpos HBsAG específicos (como se representa por fluorescencia).
Para este fin 8 ratones hembra BALB/c se inyectaron intramuscularmente con 0,5 µg de Engerix®-B y 6,25 µg de R722 y 1,7 µg de $CR_{12}C$ (3,7:1 p/p). 28 días después de la inmunización se extrajeron muestras sanguíneas y analizaron para anticuerpos IgG2a dirigidos contra el HBsAGg
Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la inducción de anticuerpos IgG2a HBsAg-específicos en comparación con la vacunación con Engerix®-B sola, lo cual prueba adicionalmente las propiedades adyuvantes benéficas del complejo de carga con portador polimérico, en particular con respecto a la inducción de una respuesta inmunitaria modificada por Th1.
Figura 21: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para un péptido derivado del 16 de papiloma humano (HPV16) para utilizarse como un adyuvante en la inducción de células T citotóxicas HPV16 E7 específicas (como se representa por el número de puntos en el análisis ELISPOT).
Para este fin 5 ratones hembra C57BL/6 se inyectaron intradérmicamente con 100 µg del péptido E7aa43-77 derivado de HPV16 E7 y 50 µg de R722 y 25 µg de $CR_{12}C$ (2:1 p/p). 8 días después de la inmunización, los ratones se sacrificaron, se retiraron los bazos y se asilaron los esplenocitos.
Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la inducción de células T citotóxicas HPV16 E7 específicas para vacunación con el péptido solo, lo cual prueba adicionalmente las propiedades adyuvantes benéficas del complejo de carga con portador polimérico, en particular con respecto a la inducción de una respuesta inmunitaria modificada por Th1.
Figura 22: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para un péptido derivado del virus 16 de papiloma humano (HPV16) para utilizarse como un adyuvante en la inducción de células T citotóxicas HPV16 E7 específicas (como se representa por el número de puntos en el análisis ELISPOT).
Para este fin, 5 ratones hembra C57BL/6 se inyectaron intradérmicamente con 100 µg del péptido E7aa43-77 derivó de HPV16 E7 y 50 µg de R722 y 25 µg de $CR_{12}C$ (2:1 p/p). Además, los ratones se inyectaron con el complejo de carga con portador polimérico que comprende adicionalmente el péptido antigénico E7aa43-77. Siete días después de la inmunización, los ratones se sacrificaron, se retiraron los bazos y se aislaron los esplenocitos.
Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la inducción de células T citotóxicas HPV16 E7-específicas en comparación con la vacunación con el péptido solo. Además, los resultados muestran que la inclusión del péptido antigénico en el complejo de carga con portador polimérico mejora adicionalmente la inducción de células T citotóxicas HPV16 E7-específicas. Por tanto, también este experimento prueba las propiedades adyuvantes benéficas del complejo de carga con portador polimérico, en particular con respecto a la inducción de una respuesta inmunitaria modificada por Th1.
Figura 23: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para la proteína NY-ESO-1 humana para utilizarse como un adyuvante en la inducción de células T citotóxicas NY-ESO-1 específicas (como se representa por el número de puntos en el análisis

ELISPOT).

Para este fin 5 ratones hembra C57BL/6 se inyectaron intramuscularmente con 5 µg de la proteína NY-ESO-1 y 30 µg de R722 y 15 µg de $CR_{12}C$ (2:1 p/p) 2 veces en un término de 15 días. 7 días después de la última inmunización, los ratones se sacrificaron, se retiraron los bazos y se aislaron los esplenocitos.

Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la inducción de células T citotóxicas NY-ESO-1-específico en comparación con la vacunación con la proteína sola, lo cual prueba adicionalmente las propiedades adyuvantes benéficas del complejo de carga con portador polimérico, en particular respecto a la inducción de una respuesta inmunitaria modificada por Th1.

Figura 24: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para la vacuna Rabipur® (que comprende el virus inactivado de la Rabia) para utilizarse como un adyuvante para la intensificación de la protección contra la infección por inoculación del virus letal.

Para este fin, 8 ratones hembra BALB/c se inyectaron intramuscularmente con 0,001 veces la dosificación humana de Rabipur® y 3 µg de R722 y 0.81 µg de $CR_{12}C$ (3,7:1 p/p). 37 días después de la vacunación, los ratones se infectaron con una dosis letal del virus de la Rabia de la cepa del virus de inoculación (CVS) utilizando un LD50 de 25 veces (dosifica letal del 50%).

Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la supervivencia de los ratones contra la infección letal por el virus de la Rabias en comparación con la vacunación con Rabipur® sola, lo cual prueba adicionalmente las propiedades del adyuvante beneficiosas del complejo de carga con portador polimérico.

Figura 25: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para el péptido de E7aa43-77 de cadena larga derivado del virus 16 de papiloma humano (HPV16) para utilizarse como un adyuvante en los experimentos de inoculación en tumores.

Para este fin, 8 ratones C57BL/6 por grupo se inocularon en el día 1 con $1x10^5$ células TC-1 que expresan la proteína HPV E6 y E7. La vacunación inició en el día 7 después de la inoculación en el tumor (volumen tumoral medio 31-48 mm^3). Los ratones se vacunaron intradérmicamente 5 veces (en el día 8, 12, 15, 19 y 22) con 5 µg o 50 µg del péptido E7 combinado con 50 µg de $CR_{12}C$/R722 (1:2; p/p). Para comparación, los ratones se inyectaron con los complejos de carga polimérica solos.

Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico combinado con el péptido E7aa43-77 de E7 derivado de HPV-16 incluso perjudica el crecimiento de tumores en comparación con el complejo de carga con portador polimérico solo.

Figura 26: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para el péptido E7aa43-77 de E7 derivado del virus 16 de papiloma humano (HPV16) para utilizarse como un adyuvante en experimentos de inoculación en tumores.

Para este fin, 8 ratones C57BL/6 por grupo se inocularon en el día 1 con $1x10^5$ células TC-1. La vacunación inició en el día 7 después de la inoculación en el tumor (volumen mediano del tumor 31-48 mm^3). Los ratones se vacunaron intradérmicamente 5 veces (en el día 8, 12, 15, 19 y 22) con 5 µg o 50 µg del péptido E7aa43-77 de E7 combinado con 50 µg de $CR_{12}C$/R722 (1:2; p/p). Para comparación, los ratones se inyectaron con el péptido E7 o los complejos de carga polimérica solos. La inyección con tampón PBS sirvió como control negativo.

Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico combinado con el péptido e E7 derivado de HPV-16 mejoró en gran medida la supervivencia de los ratones portadores de tumores (tiempo medio de supervivencia de 44.5 días para 50 µg del péptido E7 + 50 µg del complejo de carga con portador polimérico; el tiempo medio de supervivencia de 22 días 5 µg del péptido E7 + 50 µg del complejo de carga con portador polimérico) en comparación con el péptido E7 o 50 complejo de carga con portador polimérico solo.

Figura 27: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para el péptido E7aa43-77 de E7 derivado del virus 16 de papiloma humano (HPV16) para utilizarse como un adyuvante en experimentos de inoculación en tumores.

Para este fin, 13 ratones C57BL/6 por grupo se vacunaron intradérmicamente una vez a la semana durante cuatro semanas con el complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico y el péptido E7 como se indica en la Figura. Ocho semanas después de la cuarta vacunación, 5 ratones/grupo, se sacrificaron, se aislaron los esplenocitos y se determinó la frecuencia de las células T $CD8^+$ antígeno-específicas mediante tinción pentamérica de HPV y citometría de flujo de acuerdo con el ejemplo 13.

Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico combinado con el péptido E7aa43-77 de E7 derivado de HPV-16 dio por resultado en un aumento estadísticamente significativo de las células T $CD8^+$ antígeno-específicas para los ratones vacunados con 50 µg del péptido de E7 solo (p=0.0007 para 5 µg del péptido E7 y p = 0.0002 50 µg del péptido E7; se evaluaron las diferencias estadísticas entre los grupos mediante prueba T no pareada). De esta forma, la combinación del complejo de carga con portador polimérico combinada con el péptido E7 derivado de HPV-16 induce una respuesta potente de células T $CD8^+$ con menoría.

Figura 28: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para el péptido E7 de E7aa43-77 derivado del virus 16 de papiloma humano (HPV16) para utilizarse como un adyuvante en experimentos de inoculación en tumores.
Para este fin, 13 ratones C57BL/6 por grupo se vacunaron intradérmicamente una vez a la semana durante cuatro semanas con el complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico y el péptido E7 como se indica en la figura. Ocho semanas después de la cuarta vacunación 8 ratones/grupo se inocularon con $1x10^5$ TC-1 células tumorales y se monitoreó el crecimiento de tumores.
Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico combinado con el péptido E7 de E7aa43-77 derivado de HPV-16 da por resultado en un retraso drástico del crecimiento del tumor (4 respuestas completas para 5 µg del péptido E7 + 50 µg de 50 µg del complejo de carga con portador polimérico; 7 respondedores completos para 50 µg del péptido E7 + 50 µg de 50 µg del complejo de carga con portador polimérico). De esta forma, la combinación del complejo de carga con portador polimérico combinado con el péptido E7 derivado de HPV-16 induce una potente respuesta de células T $CD8^+$ con memoria.
Figura 29: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para la vacuna de influenza estacional Mutagrip® (que comprende cepas inactivadas del virus de Influenza estacional según recomienda la WHO) para utilizarse como un adyuvante en la inducción de títulos para la inhibición de hemaglutinina (HI) influenza específica (como se representa por el título HI).
Para este fin, 8 ratones hembra BALB/c se inyectaron intramuscularmente con 0.45 µg o 0.045 µg de Mutagrip® y 5 µg R722 + 1.35 µg de $CR_{12}C$ (3.7:1, p/p). 21 días después de la inmunización se extrajeron muestras sanguíneas y se determinaron los títulos HI en los sueros. El título HI se utiliza ampliamente como un parámetro sustituto de la eficacia de la vacuna de influenza con un título HI de ≥1:40 definido comúnmente como el límite protector en seres humanos.
Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la inducción de los títulos HI H1N1-específicos de influenza A y los títulos HI H3N2-específicos (B) en comparación con la vacunación con Mutagrip® sola, que demuestra adicionalmente las propiedades adyuvantes benéficas del complejo de carga con portador polimérico.
Figura 30: Muestra el efecto (*in vivo*) de la adición del complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico para la vacuna de influenza estacional Mutagrip® (que comprende cepas inactivadas del virus de Influenza estacional como se recomienda por la WHO) para utilizarse como un adyuvante en la inducción de anticuerpos IgG2a influenza-específicos (como se representa por el título IgG2a).
Para este fin, 8 ratones hembra BALB/c se inyectaron intramuscularmente con 4.5 µg o 0.045 µg de Mutagrip® y 5 µg de R722 + 1.35 µg de $CR_{12}C$ (3.7:1 p/p). 21 días después de la inmunización se extrajeron muestras sanguíneas y analizaron para anticuerpos IgG2a dirigidos contra el virus H1N1 de la Influenza A.
Como se puede observar, el complejo de carga con portador polimérico aumenta en gran medida la inducción de anticuerpos IgG2a H1N1-específicos de influenza A en comparación con la vacunación con Mutagrip® sola, lo cual demuestra adicionalmente las propiedades adyuvantes benéficas del complejo de carga con portador polimérico, en particular con respecto al ahorro de dosis de la vacuna de influenza estacional.

Ejemplos

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención adicionalmente. Los mismos no están destinados a limitar la materia de la invención a los mismos.

1. Reactivos:

Péptidos catiónicos como componente catiónico del portador polimérico:

R_7:	Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg (Arg7) (SEC ID NO: 109)
CR_7C:	Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (CysArg7Cys) (SEC ID NO: 1)
R_9:	Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg (Arg9) (SEC ID NO: 110)
R_{12}:	Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg (Arg12) (SEC ID NO: 111)
CR_9C:	Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (Cys-Arg9-Cys) (SEC ID NO: 2)
$CR_{12}C$:	Cys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Cys (Cys-Arg12-Cys) (SEC ID NO: 6)

Ácidos nucleicos como carga del complejo de carga con portador polimérico:

R1180: **ARNm que codifica para luciferasa (SEC ID NO: 112)**

GGGAGAAAGCUUGAGGAUGGAGGACGCCAAGAACAUCAAGAAGGGCCCGGCGCCCUUCUACCCGCUG
GAGGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCUCCACAAGGCCAUGAAGCGGUACGCCCUGGUGCCGGGCACG
AUCGCCUUCACCGACGCCCACAUCGAGGUCGACAUCACCUACGCGGAGUACUUCGAGAUGAGCGUGC
GCCUGGCCGAGGCCAUGAAGCGGUACGGCCUGAACACCAACCACCGGAUCGUGGUGUGCUCGGAGA
ACAGCCUGCAGUUCUUCAUGCCGGUGCUGGGCGCCCUCUUCAUCGGCGUGGCCGUCGCCCCGGCGA
ACGACAUCUACAACGAGCGGGAGCUGCUGAACAGCAUGGGGAUCAGCCAGCCGACCGUGGUGUUCGU
GAGCAAGAAGGGCCUGCAGAAGAUCCUGAACGUGCAGAAGAAGCUGCCCAUCAUCCAGAAGAUCAUCA
UCAUGGACAGCAAGACCGACUACCAGGGCUUCCAGUCGAUGUACACGUUCGUGACCAGCCACCUCCC
GCCGGGCUUCAACGAGUACGACUUCGUCCCGGAGAGCUUCGACCGGGACAAGACCAUCGCCCUGAUC
AUGAACAGCAGCGGCAGCACCGGCCUGCCGAAGGGGGUGGCCCUGCCGCACCGGACCGCCUGCGUG
CGCUUCUCGCACGCCCGGGACCCCAUCUUCGGCAACCAGAUCAUCCCGGACACCGCCAUCCUGAGCG
UGGUGCCGUUCCACCACGGCUUCGGCAUGUUCACGACCCUGGGCUACCUCAUCUGCGGCUUCCGGG
UGGUCCUGAUGUACCGGUUCGAGGAGGAGCUGUUCCUGCGGAGCCUGCAGGACUACAAGAUCCAGA
GCGCGCUGCUCGUGCCGACCCUGUUCAGCUUCUUCGCCAAGAGCACCCUGAUCGACAAGUACGACCU
GUCGAACCUGCACGAGAUCGCCAGCGGGGGCGCCCCGCUGAGCAAGGAGGUGGGCGAGGCCGUGGC
CAAGCGGUUCCACCUCCCGGGCAUCCGCCAGGGCUACGGCCUGACCGAGACCACGAGCGCGAUCCU
GAUCACCCCCGAGGGGGACGACAAGCCGGGCGCCGUGGGCAAGGUGGUCCCGUUCUUCGAGGCCAA
GGUGGUGGACCUGGACACCGGCAAGACCCUGGGCGUGAACCAGCGGGGCGAGCUGUGCGUGCGGG
GGCCGAUGAUCAUGAGCGGCUACGUGAACAACCCGGAGGCCACCAACGCCCUCAUCGACAAGGACGG
CUGGCUGCACAGCGGCGACAUCGCCUACUGGGACGAGGACGAGCACUUCUUCAUCGUCGACCGGCU
GAAGUCGCUGAUCAAGUACAAGGGCUACCAGGUGGCGCCGGCCGAGCUGGAGAGCAUCCUGCUCCA
GCACCCCAACAUCUUCGACGCCGGCGUGGCCGGGCUGCCGGACGACGACGCCGGCGAGCUGCCGGC
CGCGGUGGUGGUGCUGGAGCACGGCAAGACCAUGACGGAGAAGGAGAUCGUCGACUACGUGGCCAG
CCAGGUGACCACCGCCAAGAAGCUGCGGGGCGGCGUGGUGUUCGUGGACGAGGUCCCGAAGGGCCU
GACCGGGAAGCUCGACGCCCGGAAGAUCCGCGAGAUCCUGAUCAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGAUC
GCCGUGUAAGACUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCCUCCCCUCCU
UGCACCGAGAUUAAUAAA

R722A y/o R722B.

Antígenos y epítopos:

Péptido derivado de ovoalbúmina SIINFEKL **(SEC ID NO: 116)**
Ovoalbúmina:
MGSIGAASMEFCFDVFKELKVHHANENIFYCPIAIMSALAMVYLGAKDSTRTQINKVVRF
DKLPGFGDSIEAQCGTSVNVHSSLRDILNQITKPNDVYSFSLASRLYAEERYPILPEYLQ
CVKELYRGGLEPINFQTAADQARELINSWVESQTNGIIRNVLQPSSVDSQTAMVLVNAIV
FKGLWEKAFKDEDTQAMPFRVTEQESKPVQMMYQIGLFRVASMASEKMKILELPFASGTM
SMLVLLPDEVSGLEQLESIINFEKLTEWTSSNVMEERKIKVYLPRMKMEEKYNLTSVLMA
MGITDVFSSSANLSGISSAESLKISQAVHAAHAEINEAGREVVGSAEAGVDAASVSEEFR
ADHPFLFCIKHIATNAVLFFGRCVSP **(SEC ID NO: 117)**
HPV16 E7 aa43-77: GQAEPDRAHYNIVTFCCKCDSTLRLCVQSTHVDIR **(SEC ID NO: 118)**
HPV16 E7 aa48-57: DRAHYNIVTF **(SEC ID NO: 119)**
HPV16 E7 aa49-57 (H-2 Db): RAHYNIVTF **(SEC ID NO: 120)**
NY-ESO-1:
MQAEGRGTGGSTGDADGPGGPGIPDGPGGNAGGPGEAGATGGRGPRGA
GAARASGPGGGAPRGPHGGAASGLNGCCRCGARGPESRLLEFYLAMPF
ATPMEAELARRSLAQDAPPLPVPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHRQ
LQLSISSCLQQLSLLMWITQCFLPVFLAQPPSGQRR **(SEC ID NO: 121)**

2. Preparación de secuencias de ácido nucleico:

Para los presentes ejemplos se prepararon y utilizaron secuencias de ácido nucleico como se indica en el ejemplo 1, para la formación de los complejos de carga con portador polimérico polimerizados o para los complejos de carga con portador polimérico no polimerizados para comparación. Estos complejos de carga con portador polimérico se utilizaron para transacción *in vitro* e *in vivo*, para la inmunoestimulación *in vitro* y para caracterizar partículas.

De acuerdo con una primera preparación, se prepararon secuencias de ADN que codifican para las secuencias de ARN correspondientes R1180, R722 y de R491. Las secuencias de ARN correspondientes se muestran en el listado de secuencia (SEQ ID NO: 112, 105 y 113).

Las secuencias cortas ricas en GU y los oligonucleótidos CpG 2216 se prepararon mediante síntesis en fase sólida automática por química de fosforamidita. Las secuencias se muestran en el listado de secuencias (SEQ ID NO: 115 y 114).

Transcripción *in vitro*:

Los plásmidos de ADN respectivos preparados de acuerdo con el Ejemplo 2 para R1180, R722 y R491 se transcribieron *in vitro* utilizando T7-polimerasa (T7-Opti mRNA Kit, CureVac, Tübingen, Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante. Posteriormente, el ARNm se purificó utilizando PureMessenger ((CureVac, Tübingen, Alemania).

3. Síntesis de complejos de carga con portador polimérico:

Las secuencias de ácido nucleico definidas anteriormente en el Ejemplo 1 se mezclaron con los componentes catiónicos como se define en el Ejemplo 1. Así, la cantidad indicada de la secuencia de ácido nucleico se mezcló con el componente catiónico respectivo en proporciones en masa como se indica, formando un complejo. Si se usan componentes catiónicos polimerizantes, de acuerdo con la presente invención la polimerización de los componentes catiónicos se lleva a cabo simultáneamente con la complejación de la carga de ácido nucleico. Después, se ajustó la solución resultante con agua a un volumen final de 50 µl y se incubó durante 30 min a temperatura ambiente. Las diferentes proporciones del componente catiónico/ácido nucleico utilizadas en los experimentos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

muestra (péptido catiónico/ácido nucleico	Proporción en masa	proporción N/P	Proporción molar

$CR_{12}C$/R1180	1:2	0,9	44:1
$CR_{12}C$/R1180	2:1	3,6	185:1
R_{12}/R1180	1:2	0,7	48:1
R_{12}/R1180	2:1	2,5	146:1
CR_9C/R1180	2:1	0,9	55:1
R_9/R1180	2:1	1,1	65:1
CR_7C	1:2	0,8	70:1
R_7	1:2	1,0	85:1
$CR_{12}C$/CpG	1:2,5	4,9	8:1
$CR_{12}C$/R491	1:2	0,9	150:1
$CR_{12}C$/rico en GU corto	1:2,5	4,9	8:1
$CR_{12}C$/R722	5:1	9,6	444:1
$CR_{12}C$/R722	4:1	7,6	355:1
$CR_{12}C$/R722	3:1	5,7	266:1
$CR_{12}C$/R722	2:1	3,8	177:1
$CR_{12}C$/R722	1:1	1,9	88:1
$CR_{12}C$/R722	1:2	0,9	44:1
$CR_{12}C$/R722	1:3	0,6	29:1
$CR_{12}C$/R722	1:4	0,5	22:1
$CR_{12}C$/R722	1:5	0,4	17:1

Proporción N/P = es una medida de la carga iónica del componente catiónico del portador polimérico o del portador polimérico como tal. En caso de que las propiedades catiónicas del componente catiónico se proporcionen mediante átomos de nitrógeno, la proporción de N/P es la proporción entre átomos de nitrógeno básicos y residuos fosfato, considerando que los átomos de nitrógeno confieren cargas positivas y el fosfato de la estructura fosfato del ácido nucleico confiere la carga negativa. Preferentemente N/P se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$N/P = \frac{\text{pmol [ARN] *proporción*AS catiónico}}{\text{µg ARN *3*1000}}$$

Como un ejemplo, se aplicó el ARN R722 de acuerdo con la SEQ ID NO: 122 con un peso molecular de 186 kDa. Por tanto, 1 µg del ARN R722 confiere 5,38 pmol de ARN.

4. Estimulación de citoquinas en hPBMC:

Células HPBMC provenientes de sangre periférica de donantes sanos se aislaron utilizando un gradiente Ficoll y se lavaron posteriormente con 1xPBS (solución salina tampón fosfato). Las células luego se sembraron en placas microtituladas de 96 pocillos (200x10^3/pocillos). Las células hPBMC se incubaron durante 24 h con 10 µl del complejo de carga con portador polimérico del Ejemplo 3 con la cantidad indicada de ácido nucleico en medio X-VIVO 15 (BioWhittaker). Se midió el efecto inmunoestimulador al detectar la producción de citoquinas de los hPBMC (factor alfa de necrosis tumoral de interferón alfa). Por lo tanto, se incubaron durante la noche (o/n) placas microtituladortas de ELISA (Nunc Maxisorb) con tampón de unión (0,02% de NaN_3, 15 mm de Na_2CO_3, 15 mm de $NaHCO_3$, pH 9.7), conteniendo adicionalmente un anticuerpo citoquina específico. Las células luego se bloquearon con 1xPBS, que contuvo 1% de BSA (albúmina de suero bovina). Se agregó sobrenadante celular y se incubó durante 4 h a 37 ºC. Posteriormente, la placa microtituladora se lavó con 1xPBS, que contuvo 0,05% de Tween-20 y luego se incubó con un anticuerpo secundario marcado con biotina (BD Pharmingen, Heidelberg, Alemania). A la placa se agregó peroxidasa de rábano picante acoplada con estreptavidina. Luego, la placa se lavó nuevamente con 1xPBS, que contuvo 0.05% de Tween-20 y se agregó como un sustrato ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etil-benztiazolin-6-sulfónico). La cantidad de citoquinas se determinó al medir la absorción a 405 nm (OD 405) utilizando una curva estándar con citoquinas recombinantes (BD Pharmingen, Heidelberg, Alemania) con el lector Sunrise ELISA de Tecan (Crailsheim, Alemania). En las figuras 3-9 se muestran los resultados respectivos.

5. Mediciones de potencial zeta:

El potencial zeta de los complejos de carga con portador polimérico se evaluó mediante el método de electroforesis Doppler con láser utilizando un Zetasizer Nano (Malvern Instruments, Malvern, UK). La medición se realizó a 25°C y se utilizó un ángulo de dispersión de 173°. En la figura 2 se muestran los resultados.

6. Estabilidad de los complejos después de liofilización

Los diámetros hidrodinámicos de los complejos de carga con portador polimérico como se prepararon anteriormente, se midieron mediante dispersión de luz dinámica utilizando un Zetasizer Nano (Malvern Instruments, Malvern, UK) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las mediciones se realizaron a 25 °C en tampón analizado mediante un método acumulativo para obtener los diámetros hidrodinámicos y los índices de polidispersibilidad de los complejos de carga con portador poliméricos. Los complejos de carga con portador polimérico se encontraron como se indica en el Ejemplo 3 y se midieron los diámetros hidrodinámicos con complejos recién preparados y con complejos reconstituidos después de la liofilización. En la figura 1, se muestran los resultados respectivos del experimento.

7. Experimentos de inmunización:

a) Inmunización con ovoalbúmina o SIINFEKL:

Para la inmunización, las vacunas de la proteína de ovoalbúmina (OVA) (5 µg) o el péptido ovoalbúmina-específico SIINFEKL (50 µg) se combinaron con los complejos de carga poliméricos R722/$CR_{12}C$ (en una proporción 2:1 p/p) (30 µg de R722/15 µg de $CR_{12}C$) como un adyuvante y se inyectaron intradérmicamente en ratones hembra C57BL/6 (7 ratones por grupo para la inoculación en tumores y 5 ratones por grupo para la detección de una respuesta inmunitaria). La vacunación se repitió 2 veces en 2 semanas. Para comparación, los ratones se inyectaron solo con los antígenos.

b) Inmunización con la vacuna de la Rabia:

Para la inmunización, la vacuna Rabipur® o HDC (ambas comprendían virus inactivados de la Rabia) (0,1, 0,01 y 0,001 veces la dosificación humana) se combinó con los complejos de carga polimérica R722/$CR_{12}C$ (en una proporción de 3,7:1 p/p) (30 µg de R722/8.1 µg de $CR_{12}C$) como un adyuvante y se inyectó intramuscularmente en ratones hembra Balb/c (5 o 8 ratones por grupo; como se indica). Para comparación, los ratones se inyectaron con Rabipur® o HDC solo.

c) Inmunización con la vacuna de Influenza A(H1N1)pdm09 (gripe porcina):

Para la inmunización, la vacuna Pandemrix® o Celvapan® (ambas comprendían el virus inactivado de la Influenza A(H1N1)pdm09) (0.1 µg/dosis) se combinó con los complejos de carga poliméricas R722/$CR_{12}C$ (en una proporción de 2:1 p/p) (15 µg de R722/7,5 µg de $CR_{12}C$ para Celvapan® y 30 µg de R722/15 µg de $CR_{12}C$ para Pandemrix®) como adyuvante y se inyectó intramuscularmente en ratones hembra Balb/c (5 ratones por grupo). Para comparación, los ratones se inyectaron con Pandemrix® o Celvapan® solo.

d) Inmunización con la vacuna de la gripe estacional:

Para la inmunización, la vacuna de influenza estacional Begrivac® (comprendía cepas inactivadas del virus de Influenza según se recomienda por la WHO; temporada 2009/2010) (0,1 µg/dosis) se combinó con los complejos de carga polimérica R722/$CR_{12}C$ (en una proporción 2:1 p/p) (30 µg de R722/15 µg de $CR_{12}C$) como adyuvante y se inyectó intramuscularmente en ratones hembra de Balb/c (8 ratones por grupo). Para comparación, los ratones se inyectaron con Begrivac® solo.

e) Inmunización con la vacuna de Hepatitis B:

Para la inmunización, la vacuna de Hepatitis B Engerix®-B (comprendendo el antígeno superficial de Hepatitis B recombinante) (0,5 µg/dosis) se combinó con los complejos de carga polimérica R722/$CR_{12}C$ (en una proporción de 3,7:1 p/p) (6,25 µg de R722/1,7 µg de $CR_{12}C$) como adyuvante y se inyectó intramuscularmente en ratones hembra Balb/c (8 ratones por grupo). Para comparación, los ratones se inyectaron con Engerix®-B sola.

f) Inmunización con el péptido E7-derivado del virus de papiloma humano 16 (HPV16):

Para la inmunización, el péptido aa43-77 E7 derivado de HPV16 (100 µg/dosis) se combinó con los complejos de carga poliméricos R722/$CR_{12}C$ (en una proporción de 2:1 p/p) (50 µg de R722/25 µg de $CR_{12}C$) como adyuvante y se inyectó intradérmicamente en ratones hembra C57BL/6 (5 ratones por grupo). Para comparación los ratones se inyectaron con péptido solo.

En un experimento adicional (figura 22) el péptido aa43-77 E7 derivado de HPV (100 µg/dosis) se combinó con los complejos de carga poliméricos R722/$CR_{12}C$ (en una proporción de 2:1 p/p) (50 µg de R722/25 µg de $CR_{12}C$) durante el paso de la polimerización c) del método para preparar la carga con el portador polimérico complejada como se definió anteriormente. Así, el péptido derivado de HPV forma parte del complejo de carga con portador polimérico y está indicado como E7 aa43-77/R722/$CR_{12}C$. Para comparación en este experimento adicional, los ratones se inyectaron con el péptido solo (E7 aa43-77) y la composición farmacéutica inventiva que comprende el péptido E7 aa43-77 como antígeno y el complejo de carga con portador polimérico como adyuvante, donde el complejo de carga con portador polimérico no comprendía el antígeno (E7 aa43-77 + R722/$CR_{12}C$).

g) Inmunización con la proteína NY-ESO-1

Para la inmunización, la proteína NY-ESO-1 del antígeno tumoral (5 µg/dosis) se combinó con los complejos de carga poliméricos R722/$CR_{12}C$ (en una proporción de 2:1 p/p) (30 µg de R722 15 µg de $CR_{12}C$) como adyuvante y se inyectó 2 veces en un término de 15 días intramuscularmente en ratones hembra C57BL/6 (5 ratones por grupo). Para comparación, los ratones se inyectaron con la proteína sola.

8. Detección de una respuesta inmunitaria antígeno-específica (respuesta inmunitaria de células B):

a) Detección de anticuerpos dirigidos contra ovoalbúmina (ejemplo de referencia):

La detección de una respuesta inmunitaria antígeno específica (respuesta inmunitaria de células B) se llevó a cabo detectando los anticuerpos antígeno-específicos. Así, se extrajeron muestras sanguíneas de ratones vacunados 5 días después de la última vacunación y se prepararon sueros. Placas MaxiSorb (Nalgene Nunc International) se recubrieron con la proteína de ovoalbúmina Gallus gallus. Después de bloquear con 1xPBS que contuvo 0,05% de Tween-20 y 1% de BSA las placas se incubaron con suero diluido de ratón. Posteriormente, se agregó un anticuerpo secundario acoplado con biotina (Anti-ratón-IgG2a Pharmingen). Después de lavar, la placa se incubó con peroxidasa-estreptavidina de rábano picante y posteriormente se midió la conversión del sustrato ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etil-benztiazolin-6-sulfónico). En la figura 11, se muestran los resultados de esta inducción de anticuerpos con la vacunación con una composición farmacéutica inventiva.

b) Detección de anticuerpos dirigidos contra el virus de la Rabia:

La detección de una respuesta inmunitaria antígeno específica (respuesta inmunitaria de células B) se llevó a cabo detectando anticuerpos IgG totales específicos del virus de la Rabia. Así, se extrajeron muestras sanguíneas de ratones vacunados 7 y 21 días después de la vacunación y se prepararon sueros. Las placas MaxiSorb (Nalgene Nunc International) se recubrieron con una vacuna de la rabia comercial que contenía el virus inactivado (HDC; 1:10000). Después de bloquear con 1xPBS con 0,05% de Tween-20 y 1% de BSA, las placas se incubaron con suero diluido de ratón. Posteriormente, se agregó un anticuerpo secundario acoplado con peroxidasa de rábano picante (Anti-ratón-IgG Pharmingen). Después de lavar, la placa se desarrolló utilizando ABTS y posteriormente se midió la conversión del sustrato de ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etil-benztiazolin-6-sulfónico). En la figura 13, se muestran los resultados de esta inducción de anticuerpos con la vacunación con una composición farmacéutica inventiva.

c) Determinación de la afinidad de anticuerpos dirigidos contra el virus de la Rabia:

La detección de anticuerpos IgG totales dirigidos contra el virus de la Rabia se llevó a cabo como se describe en b), con la diferencia de que los sueros de ratón sólo se probaron a una dilución de 1:40. Además, después de la incubación con el suero de ratón, las placas se lavaron con una concentración cada vez mayor de urea (6, 7 y 8 M de urea). Debido al lavado con urea, sólo se pueden detectar los anticuerpos con una alta afinidad al antígeno. En la figura 15, se muestran los resultados de esta inducción de anticuerpos en la vacunación con una composición farmacéutica inventiva.

d) Detección de anticuerpos dirigidos contra el virus de Influenza A(H1N1)pdm09 (gripe porcina):

La detección de una respuesta inmunitaria antígeno específica (respuesta inmunitaria de células B) se llevó a cabo detectando los anticuerpos IgG2a específicos del virus de Influenza A(H1N1)pdm09. Así, se extrajeron muestras sanguíneas provenientes de ratones vacunados 14 días después de la vacunación y se prepararon sueros. Placas MaxiSorb (Nalgene Nunc International) se recubrieron con el virus inactivado A(H1N1)pdm09 de Influenza A/California/7/09 (NIBSC, UK) (a 1 µg/ml). Después de bloquear con 1xPBS conteniendo 0,05% de Tween-20 y 1% de BSA, las placas se incubaron con suero diluido de ratón. Posteriormente, se agregó un

anticuerpo secundario acoplado con biotina (Anti-ratón-IgG2a Pharmingen). Después del lavado, la placa se incubó con peroxidasa-estreptavidina de rábano picante y posteriormente se midió la conversión del sustrato ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etil-benztiazolin-6-sulfónico) para determinar la inducción de anticuerpos IgG2a. En la figura 17, se muestran los resultados de esta inducción de anticuerpos con la vacunación con una composición farmacéutica inventiva.

e) Detección de anticuerpos dirigidos contra cepas del virus de la gripe estacional:

La detección de una respuesta inmunitaria antígeno específica (respuesta inmunitaria de células B) se llevó a cabo mediante la detección de anticuerpos IgG2a específicos del virus de la gripe. Así, se extrajeron muestras sanguíneas provenientes de ratones vacunados 28 días después de la vacunación y se prepararon sueros. Placas MaxiSorb (Nalgene Nunc International) se recubrieron con Influvac 2009/10® (a 5 µg/ml) que contuvo los mismos antígenos de la gripe viral, como la vacuna de la gripe utilizada para la vacunación. Después de bloquear con 1xPBS conteniendo 0,05% de Tween-20 y 1% de BSA, las placas se incubaron con suero diluido de ratón. Posteriormente, se agregó un anticuerpo secundario acoplado con biotina (Anti-ratón-IgG2a Pharmingen). Después de lavar, la placa se incubó con peroxidasa-estreptavidina de rábano picante y posteriormente se midió la conversión del sustrato ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etil-benztiazolin-6-sulfónico) para determinar la inducción de anticuerpos IgG2a. En la figura 19, se muestran los resultados de esta inducción de anticuerpos en la vacunación con una composición farmacéutica inventiva.

f) Detección de anticuerpos dirigidos contra el antígeno superficial de la Hepatitis B (HBsAg):

La detección de una respuesta inmunitaria antígeno específica (respuesta inmunitaria de células B) se llevó a cabo detectaando anticuerpos IgG2a HBsAG específicos. Así, se extrajeron muestras sanguíneas provenientes de ratones vacunados 28 días después de la vacunación y se prepararon sueros. Placas MaxiSorb (Nalgene Nunc International) se recubrieron con el antígeno superficial de Hepatitis B recombinante (HBsAG) (Aldevron, USA) (1 µg/ml). Después de bloquear con 1xPBS conteniendo 0,05% de Tween-20 y 1% de BSA, las placas se incubaron con suero diluido de ratón. Posteriormente, se agregó un anticuerpo secundario acoplado con biotina (Anti-ratón-IgG2a Pharmingen). Después de lavar, la placa se incubó con peroxidasa-estreptavidina de rábano picante y posteriormente se midió la conversión del sustrato ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etil-benzthiazolin-6-sulfónico) para determinar la inducción de anticuerpos IgG2a. En la figura 20, se muestran los resultados de esta inducción de anticuerpos en la vacunación con una composición farmacéutica inventiva.

9. Detección de una respuesta inmunitaria celular antígeno-específica mediante ELISPOT:

a) Detección de una respuesta a células T citotóxicas dirigida contra ovoalbúmina (ejemplo de referencia):

5 días después de la última vacunación, los ratones se sacrificaron, se retiraron los bazos y se aislaron los esplenocitos. Para la detección de INFgamma, se incubó una placa de multiselección con recubrimiento (Millipore) durante la noche con tampón de recubrimiento (tampón carbonato-bicarbonato 0,1 M, pH 9,6, 10,59 g/l Na_2CO_3, 8,4g /l $NaHCO_3$) que comprendía el anticuerpo contra INFγ (BD Pharmingen, Heidelberg, Alemania). Al siguiente día, se agregaron 1 x 10^6 células/pocillo y se re-estimularon con 1 µg/pocillo del péptido relevante (SIINFEKL de ovoalbúmina); péptido irrelevante (Connexin = péptido control) o tampón sin péptido. Después, las células se incubaron durante 24h a 37 ºC. Al siguiente día, las placas se lavaron 3 veces con PBS, una vez con agua y una vez con PBS/0,05% de Tween-20 y después se incubaron con un anticuerpo secundario con biotina durante 11-24h a 4 ºC. Luego, las placas se lavaron con PBS/0,05% Tween-20 y se incubaron durante 2h a temperatura ambiente con fosfatasa alcalina acoplada a estreptavidina en un tampón de bloqueo. Después de lavar con PBS/0,05% de Tween-20, el sustrato (sistema líquido fosfato de 5-bromo-4-cloro-3-indolilo/azul nitrotetrazolio de Sigma Aldrich, Taufkirchen, Alemania) se agregó a la placa y se pudo detectar visualmente la conversión del sustrato. La reacción luego se detuvo mediante lavando de las placas con agua. Las placas secas luego se leyeron con un lector de placas ELISPOT. Para la visualización de los niveles de puntos, los números se corrigieron sustrayendo la imagen de fondo. En la figura 12 se muestran los resultados de esta inducción de células T citotóxicas específicas con la vacunación con una composición farmacéutica inventiva.

b) Detección de una respuesta a células T citotóxicas dirigida contra el virus de la Rabia:

5 días después de la vacunación, los ratones se sacrificaron, se retiraron los bazos y se aislaron los esplenocitos. Para la detección de INFgamma, se incubó durante la noche una placa de multiselección con recubrimiento (Millipore) con tampón de recubrimiento (tampón carbonato/bicarbonato 0,1 M, pH 9,6, 10,59 g/l de Na_2CO_3, 8,4g/l de $NaHCO_3$) comprendiendo el anticuerpo contra INFγ (BD Pharmingen, Heidelberg, Alemania). Al siguiente día, se agregaron 5 x 10^5 células/pocillo y se re-estimularon con el virus inactivado de la Rabia (Rabipur® 1:100 o HDC 1:100)) o tampón sin péptido (BSA). Después, las células se incubaron durante

24h a 37 ºC. Al siguiente día, las placas se lavaron 3 veces con PBS, durante 5 minutos con agua y una vez con PBS/0,05% de Tween-20 y después se incubaron con un anticuerpo secundario acoplado con biotina durante 11-24h a 4 ºC. Luego las placas se lavaron con PBS/0,05% Tween-20 y se incubaron durante 2h a temperatura ambiente con fosfatasa alcalina acoplada con estreptavidina en tampón de bloqueo. Después de lavar con PBS/0,05% Tween-20, se agregó a la placa el sustrato (sistema líquido sustrato fosfato de 5-bromo-4-cloro-3-indolilo/azul nitro tetrazolio de Sigma Aldrich, Taufkirchen, Alemania) y se pudo detectar visualmente la conversión del sustrato. La reacción se detuvo mediante el lavado de las placas con agua. Las placas secas luego se leyeron mediante un lector de placas ELISPOT. Para la visualización de los niveles de puntos, los números se corrigieron sustrayendo el fondo. En la figura 14 se muestran los resultados de esta inducción de células T citotóxicas específicas con la vacunación con una composición farmacéutica inventiva.

c) Detección de una respuesta a células T citotóxicas dirigida contra la gripe porcina (A(H1N1)pdm09):

6 días después de la vacunación, los ratones se sacrificaron, se retiraron los bazos y se aislaron los esplenocitos. Para la detección de INFgamma, se incubó durante la noche una placa de multiselección con recubrimiento (Millipore) con tampón de recubrimiento (tampón carbonato/bicarbonato 0,1 M, pH 9,6, 10,59 g/l de Na_2CO_3, 8,4g/l de $NaHCO_3$) que comprendía el anticuerpo contra INFγ (BD Pharmingen, Heidelberg, Alemania). Al día siguiente, se agregaron 5 x 10^5 células/pocillo y se re-estimularon con el virus inactivado A(H1N1)pdm09 de Influenza A/California/7/09 (NIBSC, UK) (a 10µg/ml) o tampón sin péptido (BSA). Después, las células se incubaron durante 24h a 37 ºC. Al siguiente día, las placas se lavaron 3 veces con PBS, durante 5 minutos con agua y una vez con PBS/0,05% Tween-20 y después se incubaron con un anticuerpo secundario acoplado con biotina durante 11-24h a 4 ºC. Luego las placas se lavaron con PBS/0,05% Tween-20 y se incubaron durante 2h a temperatura ambiente con fosfatasa alcalina acoplada con estreptavidina en tampón de bloqueo. Después de lavar con PBS/0,05% Tween-20, se agregó a la placa el sustrato (sistema líquido sustrato fosfato de 5-bromo-4-cloro-3-indolilo/azul nitro de tetrazolio de Sigma Aldrich, Taufkirchen, Alemania) y se pudo detectar visualmente la conversión del sustrato. La reacción luego se detuvo mediante el lavado de las placas con agua. Las placas secas luego se leyeron mediante un lector de placas ELISPOT. Para la visualización de los niveles de puntos, los números se corrigieron sustrayendo el fondo. En la figura 18, se muestran los resultados de esta inducción de células T citotóxicas específicas con la vacunación con una composición farmacéutica inventiva.

d) Detección de una respuesta a células T citotóxicas dirigida contra la proteína E7 del virus 16 de papiloma humano (HPV16):

8 días después de la vacunación, los ratones se sacrificaron, se retiraron los bazos y se aislaron los esplenocitos. Para la detección de INFgamma, se incubó durante la noche una placa de multiselección con recubrimiento (Millipore) con tampón de recubrimiento (tampón carbonato/bicarbonato 0,1 M, pH 9,6, 10,59 g/l de Na_2CO_3, 8,4g/l de $NaHCO_3$) que comprendía el anticuerpo contra INFγ (BD Pharmingen, Heidelberg, Alemania). Al día siguiente, se agregaron 5 x 10^5 células/pocillo y se re-estimularon con diferentes péptidos derivados de E7 (E7 aa43-77, E748-57, E7 aa49-57) (1 µg/ml), un péptido irrelevante (péptido LacZ H-2 Ld) o tampón sin péptido (DMSO). Después, las células se incubaron durante 24h a 37 ºC. Al siguiente día, las placas se lavaron 3 veces con PBS, durante 5 minutos con agua y una vez con PBS/0,05% Tween-20 y después se incubaron con un anticuerpo secundario acoplado con biotina durante 11-24h a 4 ºC. Luego las placas se lavaron con PBS/0,05% Tween-20 y se incubaron durante 2h a temperatura ambiente con fosfatasa alcalina acoplada con estreptavidina en tampón de bloqueo. Después de lavar con PBS/0,05% Tween-20, se agregó a la placa el sustrato (sistema sustrato líquido fosfato de 5-bromo-4-cloro-3-indolilo/azul nitrotetrazolio de Sigma Aldrich, Taufkirchen, Alemania) y se pudo detectar visualmente la conversión del sustrato. La reacción luego se detuvo mediante el lavado de las placas con agua. Las placas secas luego se leyeron mediante un lector de placas ELISPOT. Para la visualización de los niveles de puntos, los números se corrigieron por sustracción del fondo. En la figura 21 se muestran los resultados de esta inducción de células T citotóxicas específicas con la vacunación con una composición farmacéutica inventiva, incluyendo un antígeno peptídico proveniente de un patógeno asociado a una enfermedad infecciosa para el antígeno peptídico E7aa43-77 no incluido en el complejo con carga polimérica y adicionalmente para el antígeno peptídico E7aa43-77 cuando se incluyó en el complejo de carga polimérica en la figura 22.

e) Detección de una respuesta a células T citotóxicas dirigida contra el antígeno tumoral NY-ESO-1:

7 días después de la vacunación, los ratones se sacrificaron, se retiraron los bazos y se aislaron los esplenocitos. Para la detección de INFgamma, se incubó durante la noche una placa de multiselección con recubrimiento (Millipore) con tampón de recubrimiento (tampón carbonato/bicarbonato 0,1 M, pH 9,6, 10,59 g/l de Na_2CO_3, 8,4g/l de $NaHCO_3$) que comprendía el anticuerpo contra INFγ (BD Pharmingen, Heidelberg, Alemania). Al siguiente día, se agregaron 5 x 10^6 células/pocillo y se re-estimularon con una biblioteca de epítopos de NY-ESO-1 que comprendía los epítopos predichos MHC I y MHC II. Después, las células se

incubaron durante 24h a 37 ºC. Al siguiente día, las placas se lavaron 3 veces con PBS, una vez con agua y una vez con PBS/0,05% Tween-20 y después se incubaron con un anticuerpo secundario acoplado con biotina durante 11-24h a 4 ºC. Luego, las placas se lavaron con PBS/0,05% Tween-20 y se incubaron durante 2h a temperatura ambiente con fosfatasa alcalina acoplada con estreptavidina en tampón de bloqueo. Después de lavar con PBS/0,05% Tween-20, se agregó a la placa el sustrato (sistema sustrato líquido fosfato de 5-bromo-4-cloro-3-indolilo/azul nitro tetrazolio de Aldrich, Taufkirchen, Alemania) y se pudo detectar visualmente la conversión del sustrato. La reacción luego se detuvo mediante el lavado de las placas con agua. Las placas secas luego se leyeron mediante un lector de placas ELISPOT. Para la visualización de los niveles maculares, los números se corrigieron mediante sustracción del fonfo. En la figura 23, se muestran los resultados de esta inducción de células T citotóxicas específicas con la vacunación con una composición farmacéutica inventiva incluyendo al menos un antígeno tumoral.

10. Inoculación de tumores (ejemplo de referencia):

Una semana después de la última vacunación, se implantaron subcutáneamente en los ratones vacunados 1 x 10^6 células E.G7-OVA (células tumorales que expresan establemente ovoalbúmina). El crecimiento tumoral se monitoreó midiendo el tamaño del tumor en 3 dimensiones utilizando un calibrador. En la figura 10 se muestran los resultados de esta inducción una respuesta anti-tumoral con la vacunación con una composición farmacéutica inventiva.

11. Prueba para neutralización de virus:

La detección de la respuesta a anticuerpos neutralizantes de virus (respuesta inmunitaria de células B específicas) se llevó a cabo mediante el ensayo de neutralización de virus. Así, se extrajeron muestras sanguíneas de ratones vacunados 21 días después de la vacunación y se prepararon en suero. Estos sueros se utilizaron en una prueba de neutralización viral con anticuerpos fluorescentes (FAVN) utilizando la cepa para inoculación de virus (CVS) adaptada al cultivo celular del virus de la Rabia como es recomendado por la OIE (Organización Mundial para la Salud Animal) y se describió primero en Cliquet F., Aubert M. & Sagne L. (1998); J. Inmunol. Methods, 212, 79-87. En resumen, se ensayan sueros inactivados por calor como cuadruplicados en diluciones en serie doble como cuadruplicados para el potencial de neutralizar 100 TCID50 (dosis infecciosas de cultivo de tejidos al 50%) de CVS en 50 µl de volumen. Así, se incubaron diluciones séricas con el virus durante 1 hora a 37 ºC (en una incubadora en humedad con un 5% de CO_2) y posteriormente se agregaron células BHK-21 tratadas con tripsina (4 x 10^5 células/ml; 50 µl por pocillo). Los cultivos de células infectadas se incubaron durante 48 horas en una incubadora húmeda a 37 ºC y 5% de CO_2. La infección de las células se analizó después de la fijación de las células utilizando acetona 80% a temperatura ambiente utilizando el conjugado anti-rabia FITC. Las placas se lavaron dos veces con PBS y se retiró el exceso de PBS. Los cultivos celulares se marcaron como positivos o negativos para la presencia del virus de la Rabia. Las células marcadas negativas en los pocillos con sueros tratados representan la neutralización del virus de la Rabia. Cada una de las pruebas FAVN incluía un suero estándar WHO u OIE (suero de referencia positivo) que sirvió como referencia para la estandarización del ensayo. La actividad de neutralización de los sueros de ensayo se calculó con referencia al suero estándar y se muestra como unidades internacionales/ml (IU/ml). En la figura 16, se muestran los resultados de este experimento.

12. Infección de ratones mediante inoculación del virus de la rabia:

37 días después de una inmunización intramuscular individual de ratones utilizando una dosificación de 0,001 veces la dosificación humana de Rabipur® y 3 µg de R722 y 0,81 µg de $CR_{12}C$ (3,7:1 p/p), todos los ratones del experimento se infectaron utilizando 25 veces la LD50 de la cepa CVS del virus de la Rabia intracranealmente (i.c.). Los ratones se monitorearon para síntomas específicos de la enfermedad de la rabia y la variación del peso corporal. En la figura 24, se muestran los resultados de este experimento.

13. Inoculación de tumores con células TC-1 (mención del crecimiento tumoral y supervivencia de los animales en un ámbito terapéutico):

Ocho ratones C57BL/6 por grupo se inocularon en el día 1 con 1 x 10^5 células TC-1 que expresaban la proteína HPV E6 y E7. La vacunación inició en el día 7 después de la inoculación del tumor (volumen tumoral medio 31-48 mm^3). Los ratones se vacunaron intradérmicamente 5 veces (el día 8, 12, 15, 19 y 22) con 5 µg o 50 µg del péptido E7 combinado con 50 µg de $CR_{12}C$/R722 (1:2; p/p). Para comparación, los ratones se inyectaron con los complejos de carga polimérica solos.

El complejo de carga con portador polimérico combinado con el péptido E7aa43-77 de E7 derivado de HPV-16 afectó incluso el crecimiento tumoral en comparación con el complejo de carga con portador polimérico solo

(figuras 25A, 25B y 25C).

El complejo de carga con portador polimérico combinado con el péptido E7 derivado de HPV-16 mejoró en gran medida la supervivencia de los ratones portadores de tumores (tiempo medio de supervivencia de 44,5 días para 50 µg del péptido E7 + 50 µg del complejo de carga con portador polimérico; tiempo medio de supervivencia de 22 días para 5 µg del péptido E7 + 50 µg del complejo de carga con portador polimérico) en comparación con el péptido E7 o 50 del complejo de carga con portador polimérico solo (Figura 26).

14. Inoculación de tumores con células TC-1 (inducción de una respuesta de células T de memoria):

Trece ratones C57BL/6 por grupo se vacunaron intradérmicamente una vez a la semana durante cuatro semanas (los días 0, 7, 14 y 21) con el complejo de carga con portador polimérico formado por el péptido catiónico reticulado con disulfuro $CR_{12}C$ como portador y el ARNis R722 como la carga de ácido nucleico y el péptido E7.

Ocho semanas después de la cuarta vacunación, 5 ratones/grupo se sacrificaron, se aislaron los esplenocitos y se determinó la frecuencia de las células T $CD8^+$ antígeno-específicas mediante tinción pentamérica de HPV y citometría de flujo de acuerdo con el Ejemplo 15.

El complejo de carga con portador polimérico combinado con el péptido E7aa43-77 de E7 derivado de HPV-16 dio por resultado en un aumento estadísticamente significativo de las células T $CD8^+$ antígeno-específicas para los ratones vacunados con 50 µg del péptido de E7 solo ($p=0,0007$ para 5 µg del péptido E7 y $p = 0,0002$ 50 µg del péptido E7; se evaluaron las diferencias estadísticas entre los grupos mediante la prueba T no pareada). Así, la combinación del complejo de carga con portador polimérico combinada con el péptido E7 derivado de HPV-16 induce una respuesta potente de células T $CD8^+$ con memoria (Figura 27).

Ocho semanas después de la cuarta vacunación 8 ratones/grupo se inocularon con 1×10^5 células tumorales TC-1 y se monitoreó el crecimiento de tumores.

El complejo de carga con portador polimérico combinado con el péptido E7 de E7aa43-77 derivado de HPV-16 dio como resultado un drástico retardo del crecimiento de tumores (4 respuestas completas para 5 µg del péptido E7 + 50 µg de 50 µg del complejo de carga con portador polimérico; 7 respondedores completos para 50 µg del péptido E7 + 50 µg de 50 µg del complejo de carga con portador polimérico). Así, la combinación del complejo de carga con portador polimérico combinado con el péptido E7 derivado de HPV-16 indujo una potente respuesta de células T $CD8^+$ de memoria (Figura 28).

15. Detección de respuestas inmunitarias celulares antígeno-específicas mediante tinción con pentámeros:

Se sembraron esplenocitos recién aislados en placas de 96 pocillos (2×10^6 células/pocillo) y se tiñeron con Fc-Block (1:100, anti-CD16/CD32; BD Biosciences). Después de una incubación de 20 minutos, se agregó H-2Db-RAHYNIVTF-pentámero (HPV 16 E7 49-57)-Pentámero-PE (10µl/pocillo) y las células se incubaron durante 30 minutos adicionales a 4 ºC. Después de lavar, las células se tiñeron con los siguientes anticuerpos: CD19-FITC (1:200), CD8-PerCP-Cy5.5 (1:200), KLRG1-PECy7 (1:200), CD44-APC (1:100), CD127-eFluor450 (1:100) (eBioscience) y CD3-APC-Cy7 (1:200) (BD Biosciences). Se utilizó Aqua Dye para distinguir las células vivas/muertas (Invitrogen). Las células se recolectaron utilizando un citómetro de flujo Canto II (Beckton Dickinson). Los datos de la citometría de flujo se analizaron utilizando el software FlowJo (Tree Star, Inc.). Se realizó un análisis estadístico utilizando el software GraphPad Prism, Versión 5.01. Las diferencias estadísticas entre grupos se evaluaron mediante prueba t no pareada con corrección de Welch.

16. Inmunización de gripe estacional y detección de anticuerpos:

Para la inmunización, la vacuna de la gripe estacional Mutagrip® (comprendía cepas inactivadas del virus de Influenza como es recomendado por la WHO; temporada 2011/2012) (4,5, 0,45 y 0,045 µg) se combinó con los complejos de carga polimérica $R722/CR_{12}C$ (en una proporción de 3.7:1 p/p) (5 µg de R722/1.35 µg de $CR_{12}C$) como adyuvante y se inyectó intramuscularmente en ratones hembra Balb/c (8 ratones por grupo). Para comparación, los ratones se inyectaron con Mutagrip® sola.

La detección de una respuesta inmunitaria antígeno-específica (respuesta inmunitaria de células B) se llevó a cabo detectando los títulos de medida de hemaglutinina (HI) del virus de la gripe. Así, se extrajeron muestras sanguíneas provenientes de ratones vacunados 21 días después de la vacunación y los sueros se inactivaron con calor, se incubaron con caolín y se pre-adsorbieron en glóbulos rojos de pollo. Para el análisis de HI, 50 µl

de diluciones dobles de sueros pre-tratados se incubaron con gripe inactivada A/California/7/2009 H1N1 o gripe A/Victoria/210/2009 H3N2 (ambos NIBSC) y 50 µl de 0,5% de glóbulos rojos de pollo. En las figuras 29A y 29B, se muestran los resultados de esta inducción de títulos de HI con la vacunación con una composición farmacéutica inventiva.

La detección de una respuesta inmunitaria antígeno-específica (respuesta inmunitaria de células B) se llevó a cabo detectando anticuerpos IgG2a específicos del virus de la gripe. Así, se extrajeron muestras sanguíneas provenientes de ratones vacunados 21 días después de la vacunación y se prepararon en suero. Placas MaxiSorb (Nalgene Nunc International) se recubrieron con gripe inactivada A/California/7/2009 H1N1 (NIBSC, Potters Bar, UK) a 1 µg/ml. Después de bloquear con 1xPBS que contenía un 0,05% de Tween-20 y 1% de BSA, las placas se incubaron con suero diluido de ratón. Posteriormente, se agregó un anticuerpo secundario acoplado a biotina (Anti-ratón-IgG2a Pharmingen). Después de lavar, la placa se incubó con peroxidasa-estreptavidina de rábano picante y posteriormente se midió la conversión del sustrato ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etil-benztiazolin-6-sulfónico) para determinar la inducción de anticuerpos IgG2a. En la figura 30, se muestran los resultados de esta inducción de anticuerpos en la vacunación con una composición farmacéutica inventiva.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Curevac GmbH

<120> Composición farmacéutica que comprende un complejo de carga con portador polimérico y al menos un antígeno proteínico o peptídico

<130> CU01P123WO1

<150> PCT/EP2012/000420
<151> 2012-01-31

<160> 123

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 9
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 1
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Cys
1 5

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 2
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Cys
1 5 10

<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 3
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Cys
1 5 10

<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>

<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 4
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Cys
1 5 10

<210> 5
<211> 13
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 5
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Cys
1 5 10

<210> 6
<211> 14
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 6
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Cys
1 5 10

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 7
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Cys
1 5 10 15

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 8
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Cys
1 5 10 15

<210> 9

<211> 17
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 9
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Cys

<210> 10
<211> 18
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 10
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Cys

<210> 11
<211> 19
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 11

Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Cys

<210> 12
<211> 20
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 12
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Cys
20

<210> 13

<211> 21
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 13
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Cys
20

<210> 14
<211> 22
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la subfórmula (Ib): Cys {(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x} Cys

<400> 14
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

Arg Arg Arg Arg Arg Cys
20

<210> 15
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 15
gguuuuuuuu uuuuuuuggg 20

<210> 16
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 16
gggggguuuuu uuuuuggggg 20

<210> 17
<211> 40
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 17
gggggguuuuu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uuuuuggggg 40

<210> 18
<211> 39
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 18
gugugugugu guuuuuuuuu uuuuuuugug ugugugugu 39

<210> 19
<211> 39
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 19
gguugguugg uuuuuuuuuu uuuuuuuggu ugguugguu 39

<210> 20
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 20
gggggggggu uugggggggg 20

<210> 21
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 21
gggggggguu uugggggggg 20

<210> 22
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 22
ggggggguuu uuuggggggg 20

<210> 23
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 23
ggggggguuu uuuuggggggg 20

<210> 24
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 24
ggggggguuuu uuuuggggggg 20

<210> 25
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 25
ggggggguuuu uuuuuggggg 20

<210> 26
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 26
ggggggguuuu uuuuuugggg 20

<210> 27
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 27
gggggguuuuu uuuuuugggg 20

<210> 28
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 28
gggggguuuuu uuuuuuuggg 20

<210> 29
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 29
gggguuuuuu uuuuuuuggg 20

<210> 30
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 30
ggggguuuuuu uuuuuuuugg 20

<210> 31
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 31
gguuuuuuuu uuuuuuuugg 20

<210> 32
<211> 20
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 32
guuuuuuuuu uuuuuuuuug 20

<210> 33
<211> 22
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 33
ggggggggggg uuuggggggg gg 22

<210> 34
<211> 22
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 34
ggggggggggu uuuggggggg gg 22

<210> 35
<211> 22
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 35

ggggggggguu uuuugggggg gg 22

<210> 36
<211> 22
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 36
ggggggggguu uuuuuggggg gg 22

<210> 37
<211> 22
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 37
gggggggguuu uuuuuggggg gg 22

<210> 38
<211> 22
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 38
gggggggguuu uuuuuugggg gg 22

<210> 39
<211> 22
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 39
gggggggguuu uuuuuuuggg gg 22

<210> 40
<211> 22
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 40
ggggggguuuu uuuuuuuggg gg 22

<210> 41
<211> 22
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 41
gggggguuuu uuuuuuuugg gg 22

<210> 42
<211> 22
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 42
gggggguuuuu uuuuuuuugg gg 22

<210> 43
<211> 22
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 43
gggggguuuuu uuuuuuuuug gg 22

<210> 44
<211> 22
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 44
ggguuuuuuu uuuuuuuuug gg 22

<210> 45
<211> 22
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 45
gguuuuuuuu uuuuuuuuuu gg 22

<210> 46
<211> 24
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 46
ggggggggggg guuuggggggg gggg 24

<210> 47
<211> 24
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 47
ggggggggggg uuuuggggggg gggg 24

<210> 48
<211> 24
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 48
ggggggggggu uuuuuggggg gggg 24

<210> 49
<211> 24
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 49
ggggggggggu uuuuuugggg gggg 24

<210> 50
<211> 24
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 50
ggggggggguu uuuuuugggg gggg 24

<210> 51
<211> 24
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 51
ggggggggguu uuuuuuuggg gggg 24

<210> 52
<211> 24
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 52
ggggggggguu uuuuuuuugg gggg 24

<210> 53
<211> 24
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 53
ggggggguuu uuuuuuuugg gggg 24

<210> 54
<211> 24
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 54
ggggggguuu uuuuuuuuug gggg 24

<210> 55
<211> 23
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 55
gggggguuuu uuuuuuuuug ggg 23

<210> 56
<211> 24
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 56
gggggguuuu uuuuuuuuuu gggg 24

<210> 57
<211> 24
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 57
gggguuuuuu uuuuuuuuuu gggg 24

<210> 58
<211> 24
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 58
ggguuuuuuu uuuuuuuuuu uggg 24

<210> 59
<211> 32
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 59
guuuuuuuuu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu ug 32

<210> 60
<211> 34
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 60
gguuuuuuuu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uugg 34

<210> 61
<211> 36
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 61
gggguuuuuu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uuuggg 36

<210> 62
<211> 37
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 62
ggggguuuuu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uuuuggg 37

<210> 63
<211> 39
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 63
gggggguuuu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uuuuuuggg 39

<210> 64
<211> 41
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 64
ggggggguuu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uuuuuuuggg g 41

<210> 65
<211> 43
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 65
ggggggguuu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uuuuuuuggg ggg 43

<210> 66
<211> 45
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 66
ggggggggguu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uuuuuuuugg ggggg 45

<210> 67
<211> 47
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 67
ggggggggggu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uuuuuuuuug ggggggg 47

<210> 68
<211> 7
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 68
gguuugg 7

<210> 69
<211> 8
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 69
gguuuugg 8

<210> 70
<211> 9
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 70
gguuuuugg 9

<210> 71
<211> 10
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 71
gguuuuuugg 10

<210> 72
<211> 11
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 72
gguuuuuuug g 11

<210> 73
<211> 12
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 73
gguuuuuuuu gg 12

<210> 74
<211> 13
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 74
gguuuuuuuu ugg 13

<210> 75
<211> 14
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 75
gguuuuuuuu uugg 14

<210> 76
<211> 15
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 76
gguuuuuuuu uuugg 15

<210> 77
<211> 16
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 77
gguuuuuuuu uuuugg 16

<210> 78
<211> 17
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 78
gguuuuuuuu uuuuugg 17

<210> 79
<211> 18
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 79
gguuuuuuuu uuuuuugg 18

<210> 80
<211> 19
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 80
gguuuuuuuu uuuuuuugg 19

<210> 81
<211> 9
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 81
ggguuuggg 9

<210> 82
<211> 10
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 82
ggguuuuggg 10

<210> 83
<211> 11
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 83
ggguuuuugg g 11

<210> 84
<211> 12
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 84
ggguuuuuug gg 12

<210> 85
<211> 13
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 85
ggguuuuuuu ggg 13

<210> 86
<211> 14
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 86
ggguuuuuuu uggg 14

<210> 87
<211> 15
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 87
ggguuuuuuu uuggg 15

<210> 88
<211> 16
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 88
ggguuuuuuu uuuggg 16

<210> 89
<211> 17
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 89
ggguuuuuuu uuuuggg 17

<210> 90
<211> 18
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 90
ggguuuuuuu uuuuuggg 18

<210> 91
<211> 19
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 91
ggguuuuuuu uuuuuuggg 19

<210> 92
<211> 57
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 92
ggguuuuuuu uuuuuuuugg guuuuuuuuu uuuuuugggu uuuuuuuuuu uuuuggg 57

<210> 93
<211> 42
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 93
ggguuuuuuu uuuuuuuugg gggguuuuuu uuuuuuuuug gg 42

<210> 94
<211> 51
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 94
ggguuugggu uuggguuugg guuuggguuu ggguuugggu uuggguuugg g 51

<210> 95
<211> 20
<212> ARN

<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (II)

<400> 95
gguuuuuuuu uuuuuuuggg 20

<210> 96
<211> 57
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (III)

<400> 96
cccuuuuuuu uuuuuuuucc cuuuuuuuuu uuuuuucccu uuuuuuuuuu uuuuccc 57

<210> 97
<211> 51
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (III)

<400> 97
cccuuucccu uucccuuucc cuuucccuuu cccuuucccu uucccuuucc c 51

<210> 98
<211> 42
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (III)

<400> 98
cccuuuuuuu uuuuuuuucc ccccuuuuuu uuuuuuuuuc cc 42

<210> 99
<211> 60
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (IV)

<400> 99
uagcgaagcu cuuggaccua gguuuuuuuu uuuuuuuggg ugcguuccua gaaguacacg 60

<210> 100
<211> 120
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (IV)

<400> 100
uagcgaagcu cuuggaccua gguuuuuuuu uuuuuuuggg ugcguuccua gaaguacacg 60

aucgcuucga gaaccuggau ccaaaaaaaa aaaaaaaccc acgcaaggau cuucaugugc 120

<210> 101
<211> 229
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (IV)

<400> 101
gggagaaagc ucaagcuugg agcaaugccc gcacauugag gaaaccgagu ugcauaucuc 60

agaguauugg cccccgugua gguuauucuu gacagacagu ggagcuuauu cacucccagg 120

auccgagucg cauacuacgg uacuggugac agaccuaggu cgucaguuga ccaguccgcc 180

acuagacgug aguccgucaa agcaguuaga uguuacacuc uauuagauc 229

<210> 102
<211> 547
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (IV)

<400> 102
gggagaaagc ucaagcuugg agcaaugccc gcacauugag gaaaccgagu ugcauaucuc 60

agaguauugg cccccgugua gguuauucuu gacagacagu ggagcuuauu cacucccagg 120

auccgagucg cauacuacgg uacuggugac agaccuaggu cgucaguuga ccaguccgcc 180

acuagacgug aguccgucaa agcaguuaga uguuacacuc uauuagaucu cggauuacag 240

cuggaaggag caggaguagu guucuugcuc uaaguaccga gugugcccaa uacccgauca 300

gcuuauuaac gaacggcucc uccucuuaga cugcagcgua agugcggaau cuggggauca 360

aauuacugac ugccuggauu acccucggac auauaaccuu guagcacgcu guugcuguau 420

aggugaccaa cgcccacucg aguagaccag cucucuuagu ccggacaaug auaggaggcg 480

cggucaaucu acuucuggcu aguuaagaau aggcugcacc gaccucuaua aguagcgugu 540

ccucuag 547

<210> 103
<211> 1083
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (IV)

<400> 103
gggagaaagc ucaagcuugg agcaaugccc gcacauugag gaaaccgagu ugcauaucuc 60

agaguauugg cccccgugua gguuauucuu gacagacagu ggagcuuauu cacucccagg 120

auccgagucg cauacuacgg uacuggugac agaccuaggu cgucaguuga ccaguccgcc 180

acuagacgug aguccgucaa agcaguuaga uguuacacuc uauuagaucu cggauuacag 240

cuggaaggag caggaguagu guucuugcuc uaaguaccga gugugcccaa uacccgauca 300

gcuuauuaac gaacggcucc uccucuuaga cugcagcgua agugcggaau cuggggauca 360

aauuacugac ugccuggauu acccucggac auauaaccuu guagcacgcu guugcuguau 420

aggugaccaa cgcccacucg aguagaccag cucucuuagu ccggacaaug auaggaggcg 480

cggucaaucu acuucuggcu aguuaagaau aggcugcacc gaccucuaua aguagcgugu 540

ccucuagagc uacgcagguu cgcaauaaaa gcguugauua gugugcauag aacagaccuc 600

uuauucggug aaacgccaga augcuaaauu ccaauaacuc uucccaaaac gcguacggcc 660

gaagacgcgc gcuuaucuug uguacguucu cgcacaugga agaaucagcg ggcauggugg 720

uagggcaaua ggggagcugg guagcagcga aaaagggccc cugcgcacgu agcuucgcug 780

uucgucugaa acaacccggc auccguugua gcgaucccgu uaucaguguu auucuugugc 840

gcacuaagau ucauggugua gucgacaaua acagcgucuu ggcagauucu ggucacgugc 900

ccuaugcccg ggcuugugcc ucucaggugc acagcgauac uuaaagccuu caagguacuc 960

gacgugggua ccgauucgug acacuuccua agauuauucc acuguguuag ccccgcaccg 1020

ccgaccuaaa cugguccaau guauacgcau ucgcugagcg gaucgauaau aaaagcuuga 1080

auu 1083

<210> 104
<211> 229
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (IV)

<400> 104
gggagaaagc ucaagcuuau ccaaguaggc uggucaccug uacaacguag ccgguauuuu 60

uuuuuuuuuu uuuuuuuuga ccgucucaag guccaaguua gucugccuau aaaggugcgg 120

auccacagcu gaugaaagac uugugcggua cgguuaaucu ccccuuuuuu uuuuuuuuuu 180

uuuuuaguaa augcgucuac ugaauccagc gaugaugcug gcccagauc 229

<210> 105
<211> 546
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (IV)

<400> 105
gggagaaagc ucaagcuuau ccaaguaggc uggucaccug uacaacguag ccgguauuuu 60

uuuuuuuuuu uuuuuuuuga ccgucucaag guccaaguua gucugccuau aaaggugcgg 120

auccacagcu gaugaaagac uugugcggua cgguuaaucu ccccuuuuuu uuuuuuuuuu 180

uuuuuaguaa augcgucuac ugaauccagc gaugaugcug gcccagaucu ucgaccacaa 240

gugcauauag uagucaucga gggucgccuu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uggcccaguu 300

cugagacuuc gcuagagacu acaguuacag cugcaguagu aaccacugcg gcuauugcag 360

gaaaucccgu ucagguuuuu uuuuuuuuuu uuuuuuccgc ucacuaugau uaagaaccag 420

guggaguguc acugcucucg aggucucacg agagcgcucg auacaguccu uggaagaauc 480

uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uugugcgacg aucacagaga acuucuauuc augcaggucu 540

gcucua 546

<210> 106
<211> 1083
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (IV)

<400> 106
gggagaaagc ucaagcuuau ccaaguaggc uggucaccug uacaacguag ccgguauuuu 60

uuuuuuuuuu uuuuuuuuga ccgucucaag guccaaguua gucugccuau aaaggugcgg 120

auccacagcu gaugaaagac uugugcggua cgguuaaucu ccccuuuuuu uuuuuuuuuu 180

uuuuuaguaa augcgucuac ugaauccagc gaugaugcug gcccagaucu ucgaccacaa 240

gugcauauag uagucaucga gggucgccuu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uggcccaguu 300

cugagacuuc gcuagagacu acaguuacag cugcaguagu aaccacugcg gcuauugcag 360

gaaaucccgu ucagguuuuu uuuuuuuuuu uuuuuuccgc ucacuaugau uaagaaccag 420

guggaguguc acugcucucg aggucucacg agagcgcucg auacaguccu uggaagaauc 480

uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uugugcgacg aucacagaga acuucuauuc augcaggucu 540

gcucuagaac gaacugaccu gacgccugaa cuuaugagcg ugcguauuuu uuuuuuuuuu 600

uuuuuuuuuc cucccaacaa augucgauca auagcugggc uguuggagac gcgucagcaa 660

augccguggc uccauaggac guguagacuu cuauuuuuuu uuuuuuuuuu uuuucccggg 720

accacaaaua auauucuugc uugguugggc gcaagggccc cguaucaggu cauaaacggg 780

uacauguugc acaggcuccu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uucgcugagu uauuccgguc 840

ucaaaagacg gcagacguca gucgacaaca cggucuaaag cagugcuaca aucugccgug 900

uucguguuuu uuuuuuuuuu uuuuuuguga accuacacgg cgugcacugu aguucgcaau 960

ucauagggua ccggcucaga guuaugccuu gguugaaaac ugcccagcau acuuuuuuuu 1020

uuuuuuuuuu uucauauucc caugcuaagc aagggaugcc gcgagucaug uuaagcuuga 1080

auu 1083

<210> 107
<211> 59
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (V)

<400> 107
uagcgaagcu cuuggaccua ccuuuuuuuu uuuuuucccu gcguuccuag aaguacacg 59

<210> 108
<211> 120
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (V)

<400> 108
uagcgaagcu cuuggaccua ccuuuuuuuu uuuuuuuccc ugcguuccua gaaguacacg 60

aucgcuucga gaaccuggau ggaaaaaaaa aaaaaaaggg acgcaaggau cuucaugugc 120

<210> 109
<211> 7
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la fórmula (I):
{(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x}

<400> 109
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la fórmula (I):
{(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x}

<400> 110
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 111
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptidos catiónicos o policatiónicos seleccionados de la fórmula (I):
{(Arg)l;(Lys)m;(His)n;(Orn)o;(Xaa)x}

<400> 111
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 112
<211> 1845
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARNm que codifica para luciferasa

<400> 112

gggagaaagc uugaggaugg aggacgccaa gaacaucaag aagggcccgg cgcccuucua 60

cccgcuggag gacgggaccg ccggcgagca gcuccacaag gccaugaagc gguacgcccu 120

ggugccgggc acgaucgccu ucaccgacgc ccacaucgag gucgacauca ccuacgcgga 180

guacuucgag augagcgugc gccuggccga ggccaugaag cgguacggcc ugaacaccaa 240

ccaccggauc guggugugcu cggagaacag ccugcaguuc uucaugccgg ugcugggcgc 300

ccucuucauc ggcguggccg ucgccccggc gaacgacauc uacaacgagc gggagcugcu 360

gaacagcaug gggaucagcc agccgaccgu gguguucgug agcaagaagg gccugcagaa 420

gauccugaac gugcagaaga agcugcccau cauccagaag aucaucauca uggacagcaa 480

gaccgacuac cagggcuucc agucgaugua cacguucgug accagccacc ucccgccggg 540

cuucaacgag uacgacuucg ucccggagag cuucgaccgg gacaagacca ucgcccugau 600

caugaacagc agcggcagca ccggccugcc gaagggggug gcccugccgc accggaccgc 660

cugcgugcgc uucucgcacg cccgggaccc caucuucggc aaccagauca ucccggacac 720

cgccauccug agcguggugc cguuccacca cggcuucggc auguucacga cccugggcua 780

ccucaucugc ggcuuccggg ugguccugau guaccgguuc gaggaggagc uguuccugcg 840

gagccugcag gacuacaaga uccagagcgc gcugcucgug ccgacccugu ucagcuucuu 900

cgccaagagc acccugaucg acaaguacga ccugucgaac cugcacgaga ucgccagcgg 960

gggcgccccg cugagcaagg aggugggcga ggccguggcc aagcgguucc accucccggg 1020

cauccgccag ggcuacggcc ugaccgagac cacgagcgcg auccugauca cccccgaggg 1080

ggacgacaag ccgggcgccg ugggcaaggu ggucccguuc uucgaggcca agguggugga 1140

ccuggacacc ggcaagaccc ugggcgugaa ccagcggggc gagcugugcg ugcgggggcc 1200

gaugaucaug agcggcuacg ugaacaaccc ggaggccacc aacgcccuca ucgacaagga 1260

cggcuggcug cacagcggcg acaucgccua cugggacgag gacgagcacu ucuucaucgu 1320

cgaccggcug aagucgcuga ucaaguacaa gggcuaccag guggcgccgg ccgagcugga 1380

gagcauccug cuccagcacc ccaacaucuu cgacgccggc guggccgggc ugccggacga 1440

cgacgccggc gagcugccgg ccgcgguggu ggugcuggag cacggcaaga ccaugacgga 1500

gaaggagauc gucgacuacg uggccagcca ggugaccacc gccaagaagc ugcggggcgg 1560

cgugguguuc guggacgagg ucccgaaggg ccugaccggg aagcucgacg cccggaagau 1620

ccgcgagauc cugaucaagg ccaagaaggg cggcaagauc gccguguaag acuaguuaua 1680

agacugacua gcccgauggg ccucccaacg ggcccuccuc cccuccuugc accgagauua 1740

auaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaauauu cccccccccc cccccccccc cccccccccc ucuag 1845

<210> 113
<211> 1857
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARNm que codifica para luciferasa

<400> 113

gggagaaagc uugaggaugg aggacgccaa gaacaucaag aagggcccgg cgcccuucua 60

cccgcuggag gacgggaccg ccggcgagca gcuccacaag gccaugaagc gguacgcccu 120

ggugccgggc acgaucgccu ucaccgacgc ccacaucgag gucgacauca ccuacgcgga 180

guacuucgag augagcgugc gccuggccga ggccaugaag cgguacggcc ugaacaccaa 240

ccaccggauc guggugugcu cggagaacag ccugcaguuc uucaugccgg ugcugggcgc 300

ccucuucauc ggcguggccg ucgccccggc gaacgacauc uacaacgagc gggagcugcu 360

gaacagcaug gggaucagcc agccgaccgu gguguucgug agcaagaagg gccugcagaa 420

gauccugaac gugcagaaga agcugcccau cauccagaag aucaucauca uggacagcaa 480

gaccgacuac cagggcuucc agucgaugua cacguucgug accagccacc ucccgccggg 540

cuucaacgag uacgacuucg ucccggagag cuucgaccgg gacaagacca ucgcccugau 600

caugaacagc agcggcagca ccggccugcc gaagggggug gcccugccgc accggaccgc 660

cugcgugcgc uucucgcacg cccgggaccc caucuucggc aaccagauca ucccggacac 720

cgccauccug agcguggugc cguuccacca cggcuucggc auguucacga cccugggcua 780

ccucaucugc ggcuuccggg ugguccugau guaccgguuc gaggaggagc uguuccugcg 840

gagccugcag gacuacaaga uccagagcgc gcugcucgug ccgacccugu ucagcuucuu 900

cgccaagagc acccugaucg acaaguacga ccugucgaac cugcacgaga ucgccagcgg 960

gggcgccccg cugagcaagg aggugggcga ggccguggcc aagcgguucc accucccggg 1020

cauccgccag ggcuacggcc ugaccgagac cacgagcgcg auccugauca cccccgaggg 1080

ggacgacaag ccgggcgccg ugggcaaggu ggucccguuc uucgaggcca aggugguga 1140

ccuggacacc ggcaagaccc ugggcgugaa ccagcggggc gagcugugcg ugcgggggcc 1200

gaugaucaug agcggcuacg ugaacaaccc ggaggccacc aacgcccuca ucgacaagga 1260

cggcuggcug cacagcggcg acaucgccua cugggacgag gacgagcacu ucuucaucgu 1320

cgaccggcug aagucgcuga ucaaguacaa gggcuaccag guggcgccgg ccgagcugga 1380

gagcauccug cuccagcacc ccaacaucuu cgacgccggc guggccgggc ugccggacga 1440

cgacgccggc gagcugccgg ccgcgguggu ggugcuggag cacggcaaga ccaugacgga 1500

gaaggagauc gucgacuacg uggccagcca ggugaccacc gccaagaagc ugcggggcgg 1560

cgugguguuc guggacgagg ucccgaaggg ccugaccggg aagcucgacg cccggaagau 1620

ccgcgagauc cugaucaagg ccaagaaggg cggcaagauc gccguguaag acuaguuaua 1680

agacugacua gcccgauggg ccucccaacg ggcccuccuc cccuccuugc accgagauua 1740

auaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaauauu ccccccccccc ccccccccccc ccccccccccc ucuagacaau uggaauu 1857

<210> 114
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CpG 2216

<400> 114
ggggggacgat cgtcgggggg 20

<210> 115
<211> 20
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Rico en GU corto

<400> 115
gguuuuuuuu uuuuuuuggg 20

<210> 116
<211> 8
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Péptido derivado de ovalbúmina

<400> 116
Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu
1 5

<210> 117
<211> 386
<212> PRT
<213> Gallus gallus

<400> 117
Met Gly Ser Ile Gly Ala Ala Ser Met Glu Phe Cys Phe Asp Val Phe
1 5 10 15

Lys Glu Leu Lys Val His His Ala Asn Glu Asn Ile Phe Tyr Cys Pro
20 25 30

Ile Ala Ile Met Ser Ala Leu Ala Met Val Tyr Leu Gly Ala Lys Asp
35 40 45

Ser Thr Arg Thr Gln Ile Asn Lys Val Val Arg Phe Asp Lys Leu Pro
50 55 60

Gly Phe Gly Asp Ser Ile Glu Ala Gln Cys Gly Thr Ser Val Asn Val
65 70 75 80

His Ser Ser Leu Arg Asp Ile Leu Asn Gln Ile Thr Lys Pro Asn Asp
85 90 95

Val Tyr Ser Phe Ser Leu Ala Ser Arg Leu Tyr Ala Glu Glu Arg Tyr
100 105 110

Pro Ile Leu Pro Glu Tyr Leu Gln Cys Val Lys Glu Leu Tyr Arg Gly
115 120 125

Gly Leu Glu Pro Ile Asn Phe Gln Thr Ala Ala Asp Gln Ala Arg Glu
130 135 140

Leu Ile Asn Ser Trp Val Glu Ser Gln Thr Asn Gly Ile Ile Arg Asn
145 150 155 160

Val Leu Gln Pro Ser Ser Val Asp Ser Gln Thr Ala Met Val Leu Val
165 170 175

Asn Ala Ile Val Phe Lys Gly Leu Trp Glu Lys Ala Phe Lys Asp Glu
180 185 190

Asp Thr Gln Ala Met Pro Phe Arg Val Thr Glu Gln Glu Ser Lys Pro
195 200 205

Val Gln Met Met Tyr Gln Ile Gly Leu Phe Arg Val Ala Ser Met Ala
210 215 220

Ser Glu Lys Met Lys Ile Leu Glu Leu Pro Phe Ala Ser Gly Thr Met
225 230 235 240

Ser Met Leu Val Leu Leu Pro Asp Glu Val Ser Gly Leu Glu Gln Leu
245 250 255

Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr Ser Ser Asn
260 265 270

Val Met Glu Glu Arg Lys Ile Lys Val Tyr Leu Pro Arg Met Lys Met
275 280 285

Glu Glu Lys Tyr Asn Leu Thr Ser Val Leu Met Ala Met Gly Ile Thr
290 295 300

Asp Val Phe Ser Ser Ser Ala Asn Leu Ser Gly Ile Ser Ser Ala Glu
305 310 315 320

Ser Leu Lys Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
325 330 335

Glu Ala Gly Arg Glu Val Val Gly Ser Ala Glu Ala Gly Val Asp Ala
340 345 350

Ala Ser Val Ser Glu Glu Phe Arg Ala Asp His Pro Phe Leu Phe Cys
355 360 365

Ile Lys His Ile Ala Thr Asn Ala Val Leu Phe Phe Gly Arg Cys Val
370 375 380

Ser Pro
385

<210> 118
<211> 35
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> HPV16 E7 aa43-77

<400> 118
Gly Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys

1 5 10 15

Cys Lys Cys Asp Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val
20 25 30

Asp Ile Arg
35

<210> 119
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> HPV16 E7 aa48-57

<400> 119
Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe
1 5 10

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> HPV16 E7 aa49-57 (H-2 Db)

<400> 120
Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe
1 5

<210> 121
<211> 180
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> NY-ESO.1

<400> 121
Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp
1 5 10 15

Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
20 25 30

Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
35 40 45

Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
50 55 60

His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala
65 70 75 80

Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe
85 90 95

Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
100 105 110

Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
115 120 125

Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln

130 135 140

Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
145 150 155 160

Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
165 170 175

Gly Gln Arg Arg
180

<210> 122
<211> 547
<212> ARN
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la fórmula (IV)

<400> 122
gggagaaagc ucaagcuuau ccaaguaggc uggucaccug uacaacguag ccgguauuuu 60

uuuuuuuuuu uuuuuuuuga ccgucucaag guccaaguua gucugccuau aaaggugcgg 120

auccacagcu gaugaaagac uugugcggua cgguuaaucu ccccuuuuuu uuuuuuuuuu 180

uuuuuaguaa augcgucuac ugaauccagc gaugaugcug gcccagaucu ucgaccacaa 240

gugcauauag uagucaucga gggucgccuu uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uggcccaguu 300

cugagacuuc gcuagagacu acaguuacag cugcaguagu aaccacugcg gcuauugcag 360

gaaaucccgu ucagguuuuu uuuuuuuuuu uuuuuuccgc ucacuaugau uaagaaccag 420

guggaguguc acugcucucg aggucucacg agagcgcucg auacaguccu uggaagaauc 480

uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu uugugcgacg aucacagaga acuucuauuc augcaggucu 540

gcucuag 547

<210> 123
<211> 20
<212> ADN
<213> artificial

<220>
<223> CpG-ADN

<400> 123
tccatgacgt tcctgacgtt 20

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que incluye:

(A) un complejo de carga portador polimérico, que comprende:
  a) un portador polimérico que comprende componentes catiónicos reticulados con disulfuro, preferentemente formados por componentes catiónicos reticulados con disulfuro, como portador; y
  b) al menos de una molécula de ácido nucleico como carga, donde la al menos una molécula de ácido nucleico es ARN, y

(B) al menos un antígeno proteico o peptídico que se selecciona del grupo consistente en:
  i) un antígeno de un patógeno asociado a una enfermedad infecciosa;
  ii) un antígeno asociado a la alergia o a una enfermedad alérgica;
  iii) un antígeno asociado a una enfermedad autoinmune; y
  iv) un antígeno asociado a un cáncer o enfermedad tumoral,

o un fragmento, variante y/o derivado de dicho antígeno proteico o peptídico, donde el al menos un antígeno proteico o peptídico es un componente individual y donde el al menos un antígeno proteico o peptídico no es el péptido SIINFEKL de ovoalbúmina o derivado de ovoalbúmina,
donde los componentes catiónicos reticulados con disulfuro son
péptidos catiónicos seleccionados de péptidos según la subfórmula (Ia)

$$\{(Arg)_l ;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$$

o péptidos catiónicos de péptidos según la subfórmula (Ib)

$$Cys_1 \{(Arg)_l ;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\} Cys_2$$

donde, en (Ia) y (Ib)
l + m + n + o + x = 3-100, y
l, m, n, u o, independientemente entre sí es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 y 91-100 con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
x es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, con la condición de que el contenido total de Xaa' no exceda el 90% de todos los aminoácidos del péptido catiónico;
Xaa es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales, excepto de Arg, Lys, His u Orn; y
Xaa' es cualquier aminoácido seleccionado de aminoácidos naturales (= de origen natural) o no naturales excepto Arg, Lys, His, Orn o Cys e
y es cualquier número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 y 81-90, con la condición de que el contenido total de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) y Orn (Ornitina) represente al menos el 10% de todos los aminoácidos del oligopéptido y donde Cys_1 y Cys_2 son cisteínas proximales o terminales a $(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho antígeno proteínico o peptídico proviene de un patógeno seleccionado de la lista consistente en: virus de la Rabia, virus de la Hepatitis B, virus del papiloma humano (hPV), Bacillus anthracis, virus sincitial respiratorio (RSV), virus de Herpes simplex (HSV), virus de la Influenza y Mycobacterium tuberculosis.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, donde dicho antígeno proteínico o peptídico se selecciona de la lista consistente en:

- Hemaglutinina (HA), Neuraminidasa (NA), Nucleoproteína (NP), proteína M1, proteína M2, proteína NS1, proteína NS2 (proteína NEP: proteína de exportación nuclear), proteína PA, proteína PB1 (proteína de polimerasa básica 1), proteína PB1-F2 y proteína PB2 del virus de la Influenza;
- nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), proteína de matriz (M), glucoproteína (G) y Polimerasa de ARN viral (L), en cada caso del virus de la Rabia;
- antígeno superficial de Hepatitis B (HBsAg), antígeno núcleo de Hepatitis B (HbcAg), ADN polimerasa del virus de la Hepatitis B, proteína HBx, proteína de superficie media preS2, proteína S grande,

proteína viral VP1, proteína viral VP2, proteína viral VP3 y proteína viral VP4, en cada caso del virus de Hepatitis B;

- proteína E1, proteína E2, proteína E3, proteína E4, proteína E5, proteína E6, proteína E7, proteína E8, proteína L1 y proteína L2, en cada caso del virus de papiloma humano (hPV);
- antígeno protector (PA), factor del edema (EF), factor letal (LF) y proteínas homólogas de capa S (SLH), en cada caso de Bacillus anthracis;
- proteína de fusión (F), proteína con nucleocápside (N), fosfoproteína (P), proteína de matriz (M), glucoproteína (G), proteína grande (L; ARN polimerasa), proteína 1 no estructural (NS1), proteína 2 no estructural (NS2), proteína hidrofóbica pequeña (SH), factor de alargamiento M2-1 y proteína para la regulación de transcripción M2-2, en cada caso de virus sincitial respiratorio (RSV);
- glucoproteína L (UL1), uracil-ADN glucosidasa UL2, proteína UL3, proteína UL4, proteína de replicación de ADN UL5, proteína portal UL6, proteína para maduración de viriones UL7, ADN helicasa UL8, proteína de unión al origen de replicación UL9, glucoproteína M (UL10), proteína de UL11, exonucleasa alcalina UL12, proteína quinasa de serina-treonina UL13, proteína de tegumento UL14, terminasa (UL15), proteína de tegumento UL16, proteína UL17, proteína VP23 con cápside (UL18), proteína VP5 con cápside grande (UL19), proteína de membrana UL20, proteína de tegumento UL21, glucoproteína H (UL22), timidina quinasa UL23, proteína UL24, proteína UL25, proteína P40 con cápside (UL26, VP24, VP22A), glucoproteína B (UL27), proteína ICP18.5 (UL28), proteína de unión a ADN grande ICP8 (UL29), ADN polimerasa UL30, proteína de matriz nuclear, UL31, glucoproteína UL32 con envoltura, proteína UL33, proteína de membrana nuclear interna UL34, proteína VP26 con cápside (UL35), proteína UL36 de tegumento grande, proteína UL37 de ensamble a cápside, proteína VP19C (UL38), ribonucleótido reductasa (subunidad grande) UL39, ribonucleótido reductasa (subunidad pequeña) UL40, proteína VHS de interrupción de la proteína de tegumento/huésped viriónico (UL41), factor de procesabilidad de la ADN polimerasa UL42, proteína de membrana UL43, glucoproteína C (UL44), proteína de membrana UL45, proteínas VP11/12 de tegumento (UL46), proteína VP13/14 de tegumento (UL47), proteína de maduración de viriones VP16 (UL48, Alfa-TIF), proteína UL49 con envoltura, dUTP difosfatasa UL50, proteína UL51 de tegumento, proteína del complejo de ADN helicasa/primasa UL52, glucoproteína K (UL53), proteína de regulación transcripcional IE63 (ICP27, UL54), proteína UL55, proteína UL56, proteína de replicación viral ICP22 (IE68, US1), proteína US2, proteína quinasa de serina/treonina US3, glucoproteína G (US4), glucoproteína J (US5), glucoproteína D (US6), glucoproteína I (US7), glucoproteína E (US8), proteína US9 de tegumento, proteína US10 con cápside/tegumento, proteína Vmw21 (US11), proteína ICP47 (IE12, US12), activador transcripcional grande ICP4 (IE175, RS1), ligasa de E3 ubiquitina ICP0 (IE110), proteína 1 relacionada con latencia (LRP1), proteína 2 relacionada con latencia (LRP2), factor de neurovirulencia RL1 (ICP34.5) y la transcripción asociada con latencia (LAT), en cada caso del virus de Herpes simplex (HSV); o
- proteína ESAT-6, proteína ESX-1, proteína CFP10, proteína TB10.4, proteína MPT63, proteína MPT64, proteína MPT83, proteína MTB12, proteína MTB8, proteína AG85A, proteína AG85B, proteínas tipo Rpf, proteína KATG, proteína PPE18, proteína MTB32, proteína MTB39, Cristalina, proteína HSP65, proteína PST-S y proteína HBHA, antígeno filtrado de 10 kDa EsxB, serina proteasa PepA, proteína de unión a fibronectina D FbpD, proteína secretada MPT51, lipoproteína de unión a fosfato periplásmico PSTS1 (PBP-1), lipoproteína de unión a fosfato periplásmico PSTS3 (PBP-3, Phos-1), proteína de la familia PPE PPE14, proteína de la familia PPE PPE68, proteína MTB72F, chaperona molecular DnaK, lipoproteína de superficie celular MPT83, lipoproteína P23, proteína permeasa del sistema de transporte de fosfato PstA, antígeno de 14 kDa, proteína C de unión a fibronectina FbpC1, alanina deshidrogenasa TB43 y glutamina sintetasa 1, en cada caso de Mycobacterium tuberculosis.

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho antígeno proteínico o peptídico está asociado con una alergia o una enfermedad alérgica y se deriva de una fuente seleccionada de la lista consistente en: polen de césped, polen de árbol, polen de flor, polen de hierba, ácaro del polvo, moho, animales, alimentos y venenos de insecto.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho antígeno proteínico o peptídico está asociado a una enfermedad autoinmune y se selecciona de la lista consistente en:

- proteína mielina básica (MBP), proteína proteolipídica (PLP) y glucoproteína de mielina oligodendrocítica (MOG), en cada caso asociadas a esclerosis múltiple (MS);
- CD44, preproinsulina, proinsulina, insulina, ácido glutámico decaroxilasa (GAD65), antígeno 2 de insulinoma similar a tirosina fosfatasa (IA2), transportador de zinc ((ZnT8) y proteína 60 de choque térmico (HSP60), en cada caso asociado a diabetes Tipo I;
- proteína de unión al interfotorreceptor retinoide (IRBP) asociada a uveitis autoinmune;
- receptor de acetilcolina AchR y receptor del factor-1 de crecimiento similar a insulina (IGF-1R), en

cada caso asociados a Myasthenia gravis;
- proteína M de estreptococos beta-hemolíticos (pseudo-autoantígeno) asociada a fiebre reumática;
- factor inhibidor de la migración de macrófagos asociado a artritis;
- complejo Ro/La RNP, alfa- y beta-fodrina, autoantígeno células de isletes, poli(ADP)ribosa polimerasa (PARP), NuMA, NOR-90, autoantígeno Ro60 y antígeno p27, en cada caso asociados a el síndrome de Sjögren;
- autoantígeno Ro60, lipoproteínas de baja densidad, antígenos Sm del complejo de ribonucleoproteína nuclear pequeña U-1 (B/B', D1, D2, D3, E, F, G) y ribonucleoproteínas RNP, en cada caso asociados a lupus eritematoso;
- oxLDL, beta(2)GPI, HSP60/65 y oxLDL/beta(2)GPI, en cada caso asociados a aterosclerosis;
- receptor beta(1)-adrenérgico cardíaco asociado a cardiomiopatía dilatada idiopática (DCM);
- histidil-ARNt sintetasa (HisRS) asociada a miositis;
- topoisomerasa I asociada a escleroderma;
- IL-17; o
- proteínas de choque térmico.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho antígeno proteínico o peptídico está asociado a un cáncer o a una enfermedad tumoral y se selecciona de la lista consistente en: p53, CA125, EGFR, Her2/neu, hTERT, PAP, MAGE-A1, MAGE-A3, mesotelina, MUC-1, NY-ESO-1, GP100, MART-1, tirosinasa, PSA, PSCA, PSMA VEGF, VEGFR1, VEGFR2, Ras, CEA y WT1.

7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicho complejo de carga portador polimérico es para su uso como adyuvante.

8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde dicha molécula de ácido nucleico como carga es un ARN inmunoestimulante.

9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicha molécula de ácido nucleico como carga es un ARNm.

10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde los componentes catiónicos del portador polimérico y la molécula de ácido nucleico carga comprendidos en el complejo de carga portador polimérico se proporciona en una proporción N/P en el rango de 0,1-20 o en el rango de 0,1-5 o en el rango de 0,1-1 o en el rango de 0,5-0,9.

11. Kit o un kit de partes que comprende:

a) un complejo de carga portador polimérico como se define según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10; y
b) al menos un antígeno proteínico o peptídico o fragmento, variante y/o derivado del mismo como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o kit o kit de partes según la reivindicación 11 para su uso como vacuna.

13. Complejo de carga portador polimérico como se define según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 para su uso en terapia en combinación con al menos un antígeno proteínico o peptídico o un fragmento, variante y/o derivado del mismo como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

14. Antígeno proteínico o peptídico o fragmento, variante y/o derivado del mismo como se define según de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en terapia en combinación con un complejo de carga con portador polimérico como se define según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10.

15. Complejo de carga portador polimérico para su uso según la reivindicación 13 en la terapia de; o antígeno proteínico o peptídico o fragmento, variante y/o derivado del mismo para su uso según la reivindicación 14 en la terapia de:
(i) una enfermedad infecciosa;
(ii) una alergia o una enfermedad alérgica;
(iii) una enfermedad autoinmune; o
(iv) un cáncer o una enfermedad tumoral.

16. Envase farmacéutico que incluye:

(A) un complejo de carga portador polimérico como se define según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10; y

(B) instrucciones que describen el uso de dicho complejo de carga portador polimérico en la terapia en combinación con al menos un antígeno proteínico o peptídico o fragmento, variante y/o derivado del mismo como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

donde el envase farmacéutico comprende además al menos un antígeno proteínico o peptídico o fragmento, variante y/o derivado del mismo como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6

17. Envase farmacéutico según la reivindicación 16, donde dichas instrucciones describen además el uso en la terapia de:

(i) una enfermedad infecciosa;

(ii) una alergia o una enfermedad alérgica;

(iii) una enfermedad autoinmune; o

(iv) un cáncer o una enfermedad tumoral.

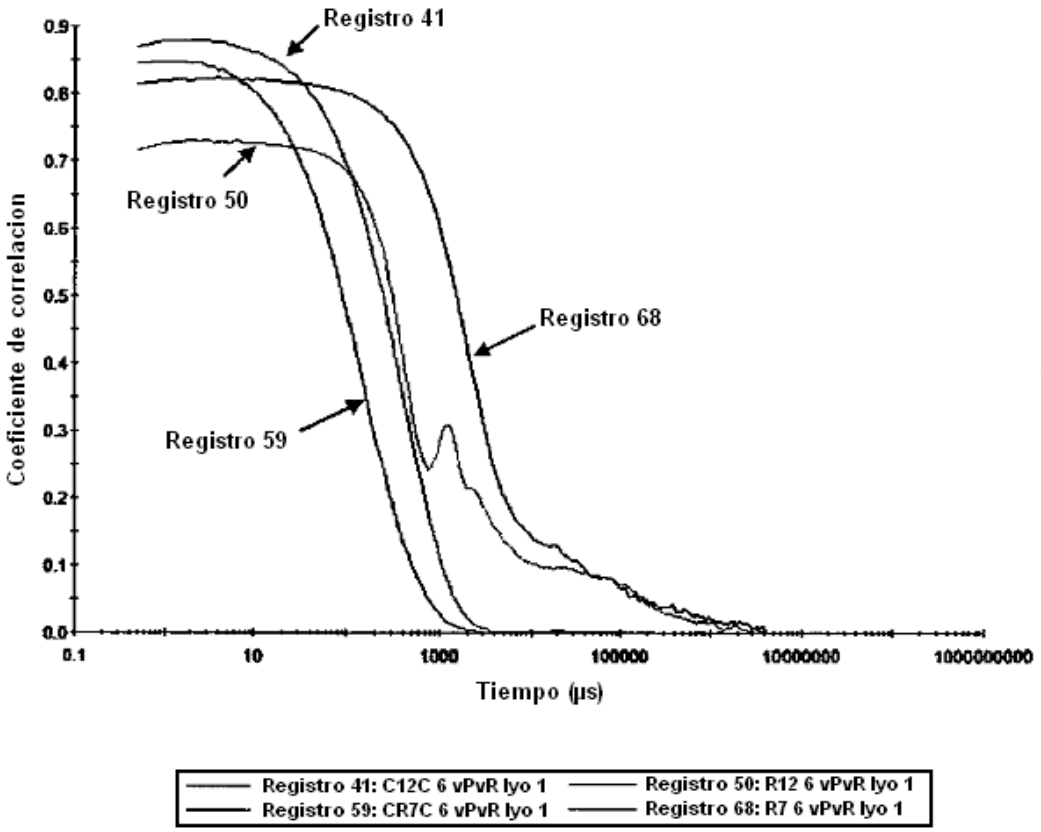
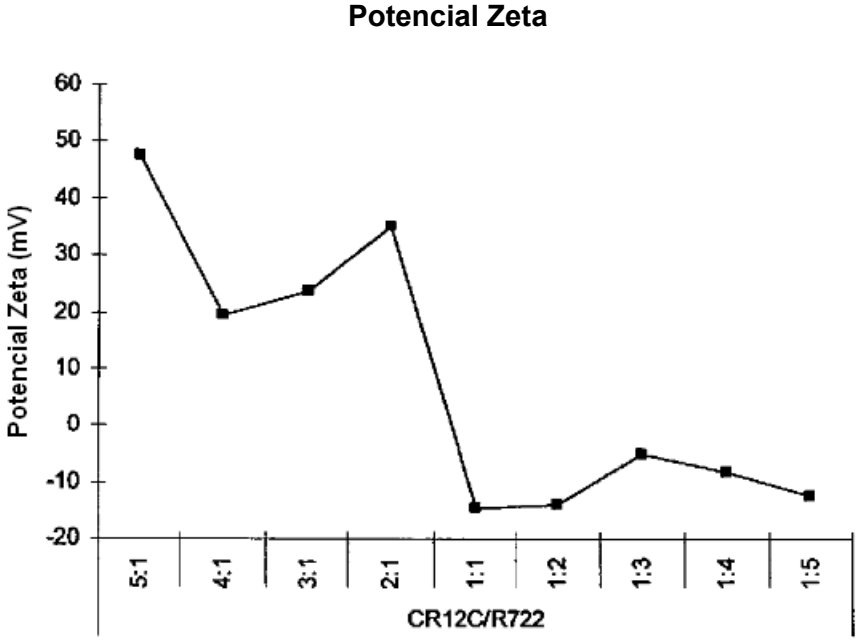

Datos del coeficiente de correlación
Registro 41
Registro 50
Registro 68
Registro 59
Coeficiente de correlacion
Tiempo (µs)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
0.1
10
1000
100000
10000000
1000000000
Registro 41: C12C 6 vPvR lyo 1
Registro 50: R12 6 vPvR lyo 1
Registro 59: CR7C 6 vPvR lyo 1
Registro 68: R7 6 vPvR lyo 1

Fig. 1



Componente catiónico/ ácido nucleico	Proporción (p/p)	PZ mV
$CR_{12}C/R722$	5:1	47,5
$CR_{12}C/R722$	4:1	19,6
$CR_{12}C/R722$	3:1	23,8
$CR_{12}C/R722$	2:1	35
$CR_{12}C/R722$	1:1	-14,5
$CR_{12}C/R722$	1:2	-14
$CR_{12}C/R722$	1:3	-5,16
$CR_{12}C/R722$	1:4	-8,07
$CR_{12}C/R722$	1:5	-12,4

Fig. 2

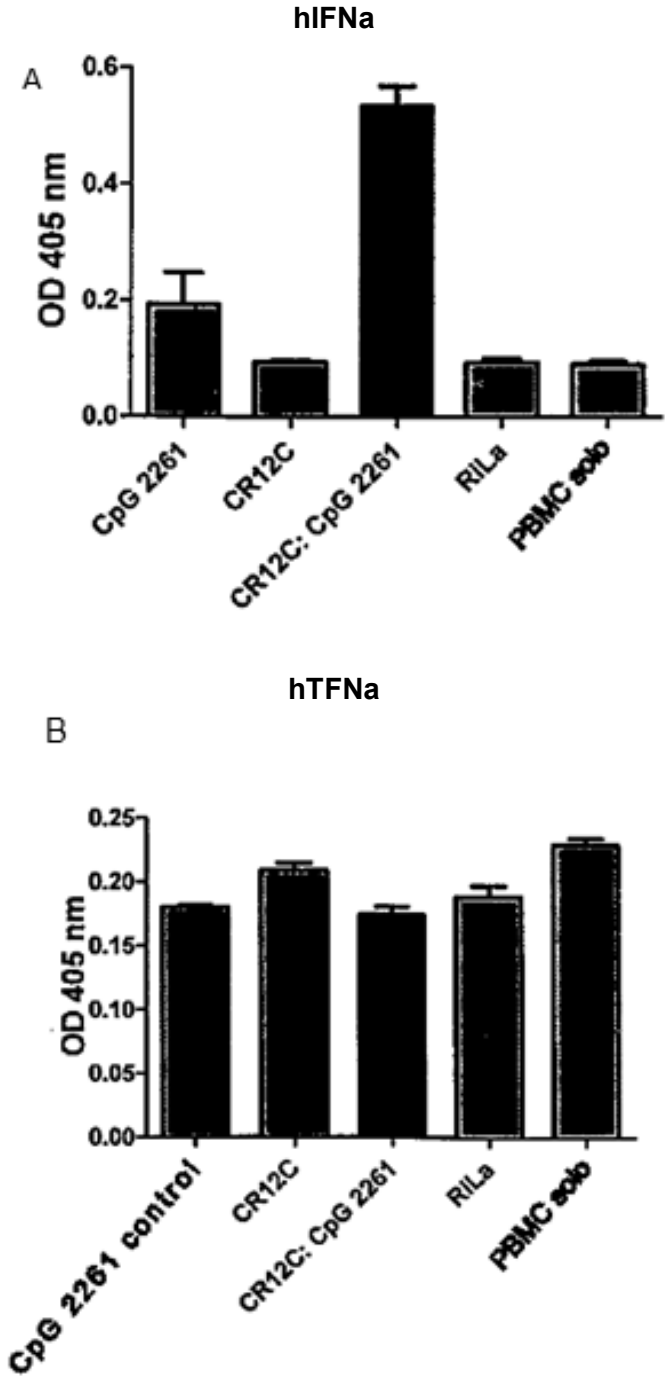

hIFNa
A
OD 405 nm
0.6
0.4
0.2
0.0
CpG 2261
CR12C
CR12C: CpG 2261
RILa
PBMC solo
hTFNa
B
OD 405 nm
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
CpG 2261 control
CR12C
CR12C: CpG 2261
RILa
PBMC solo

Fig. 3

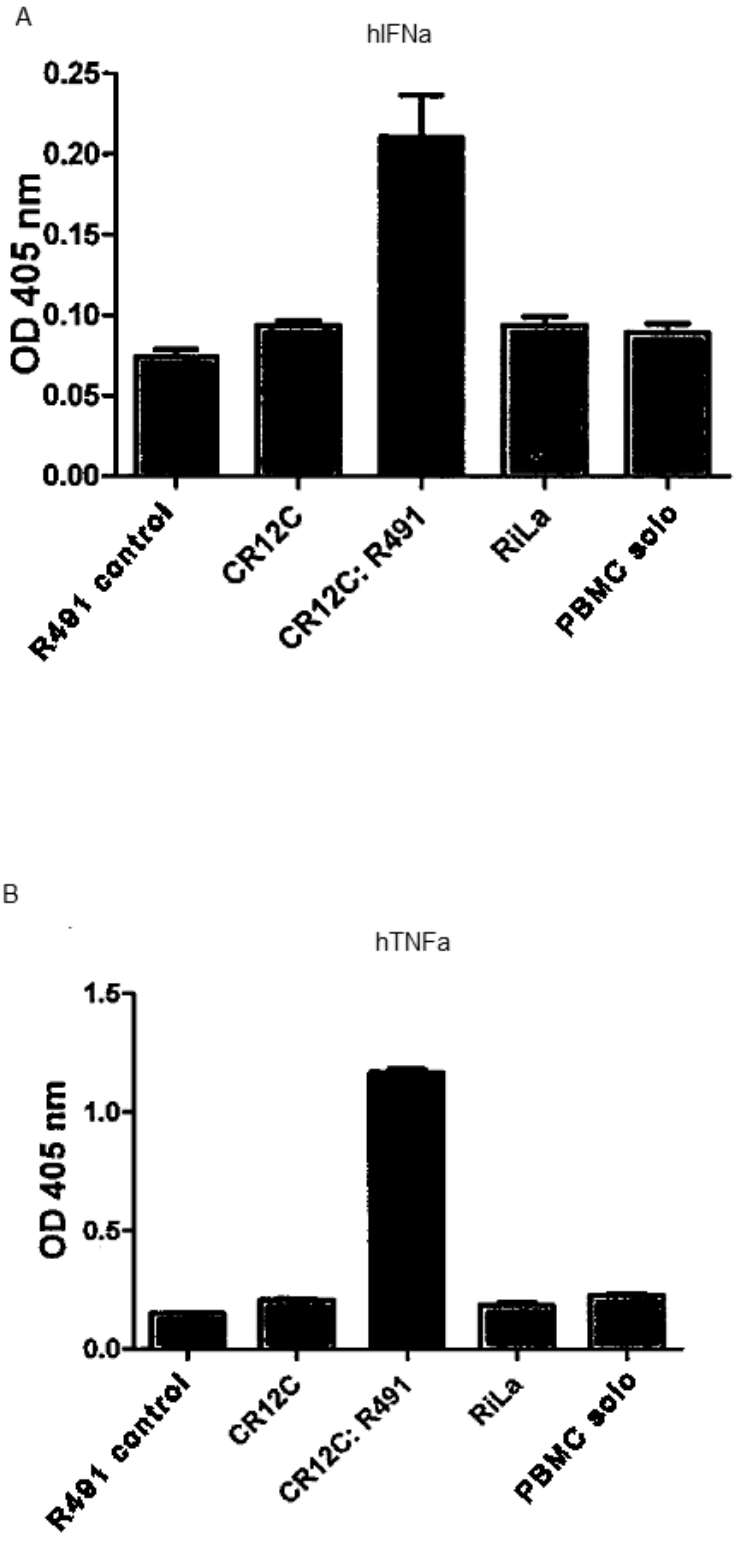

A
hIFNa
OD 405 nm
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
R491 control
CR12C
CR12C: R491
RiLa
PBMC solo
B
hTNFa
OD 405 nm
1.5
1.0
0.5
0.0
R491 control
CR12C
CR12C: R491
RiLa
PBMC solo

Fig. 4

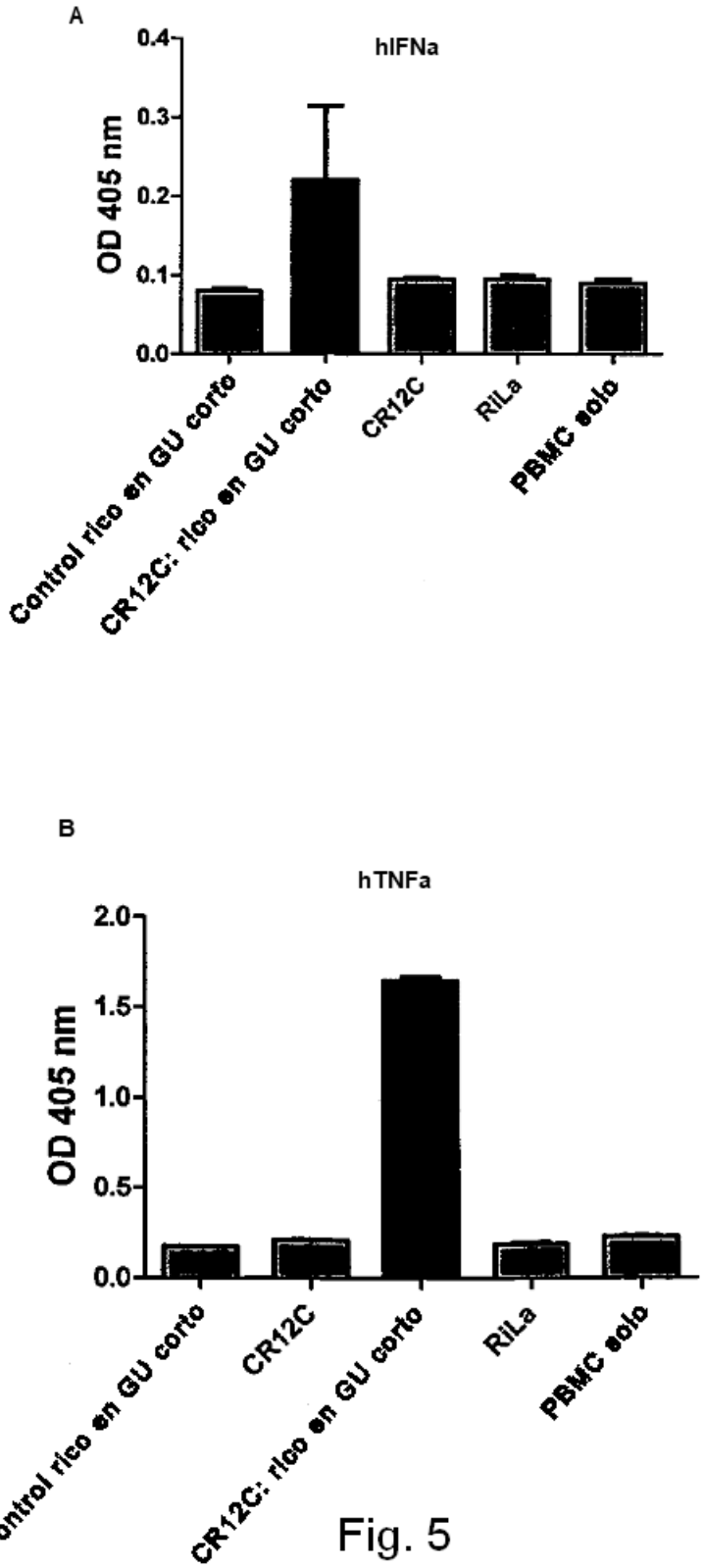

A
hIFNa
OD 405 nm
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
Control rico en GU corto
CR12C: rico en GU corto
CR12C
RiLa
PBMC solo
B
hTNFa
OD 405 nm
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Control rico en GU corto
CR12C
CR12C: rico en GU corto
RiLa
PBMC solo

Fig. 5

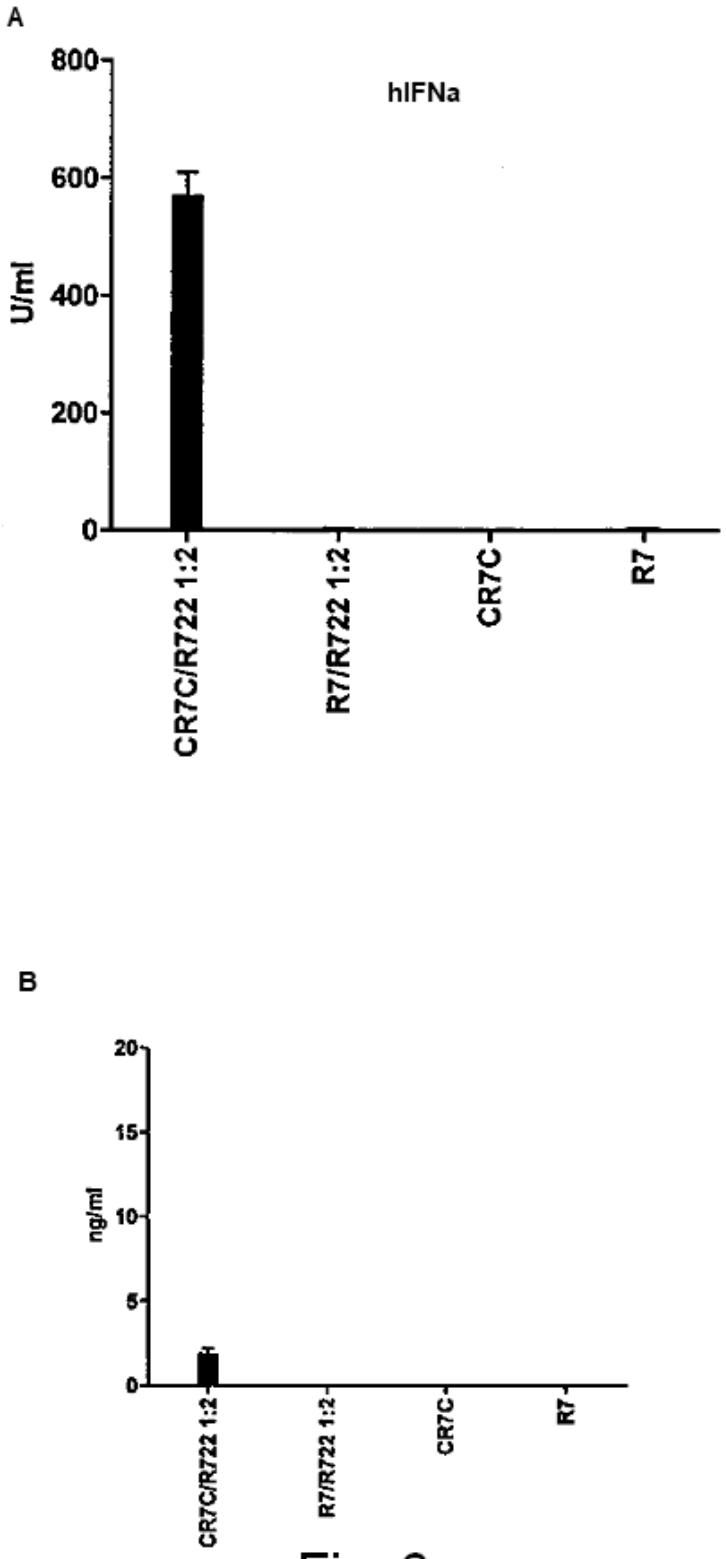

A
hIFNa
U/ml
800
600
400
200
0
CR7C/R722 1:2
R7/R722 1:2
CR7C
R7
B
ng/ml
20
15
10
5
0
CR7C/R722 1:2
R7/R722 1:2
CR7C
R7

Fig. 6

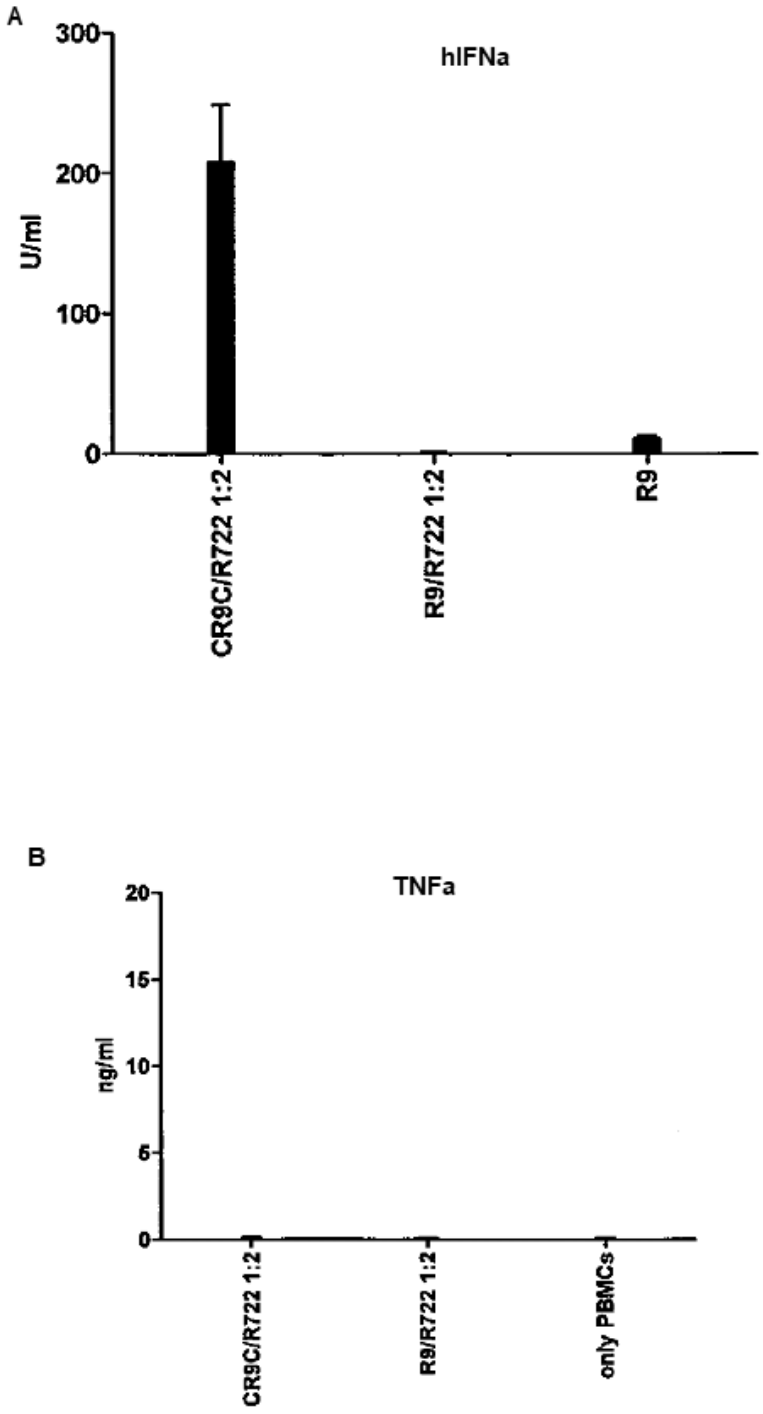
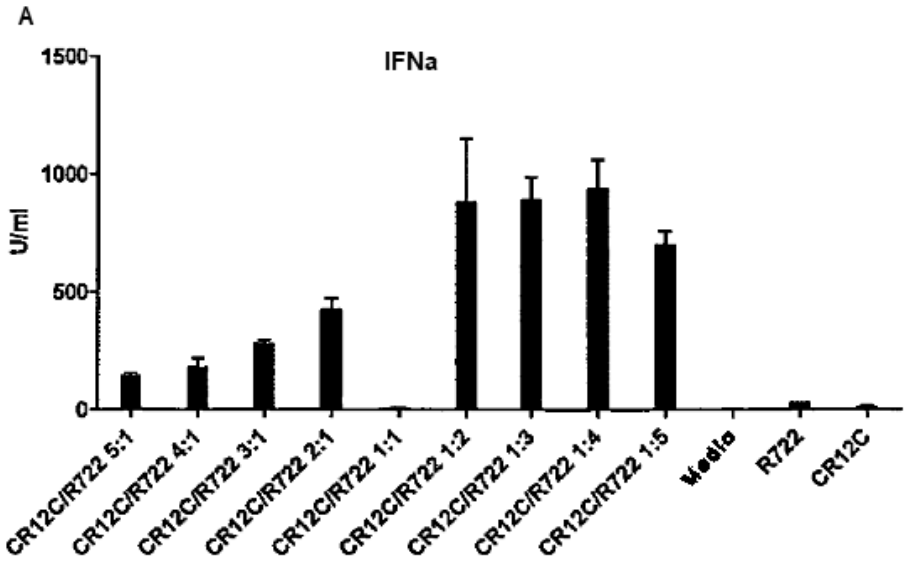

A
hIFNa
U/ml
300
200
100
0
CR9C/R722 1:2
R9/R722 1:2
R9
B
TNFa
ng/ml
20
15
10
5
0
CR9C/R722 1:2
R9/R722 1:2
only PBMCs

Fig. 7


A
IFNa
1500
1000
500
0
U/ml
CR12C/R722 5:1
CR12C/R722 4:1
CR12C/R722 3:1
CR12C/R722 2:1
CR12C/R722 1:1
CR12C/R722 1:2
CR12C/R722 1:3
CR12C/R722 1:4
CR12C/R722 1:5
Medio
R722
CR12C

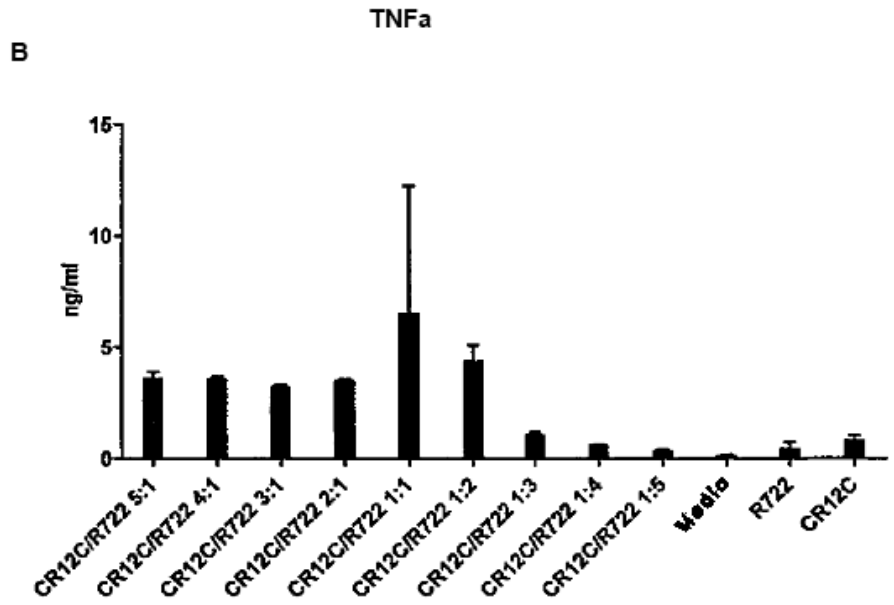

TNFa
B
15
10
5
0
ng/ml
CR12C/R722 5:1
CR12C/R722 4:1
CR12C/R722 3:1
CR12C/R722 2:1
CR12C/R722 1:1
CR12C/R722 1:2
CR12C/R722 1:3
CR12C/R722 1:4
CR12C/R722 1:5
Medio
R722
CR12C

Fig. 8

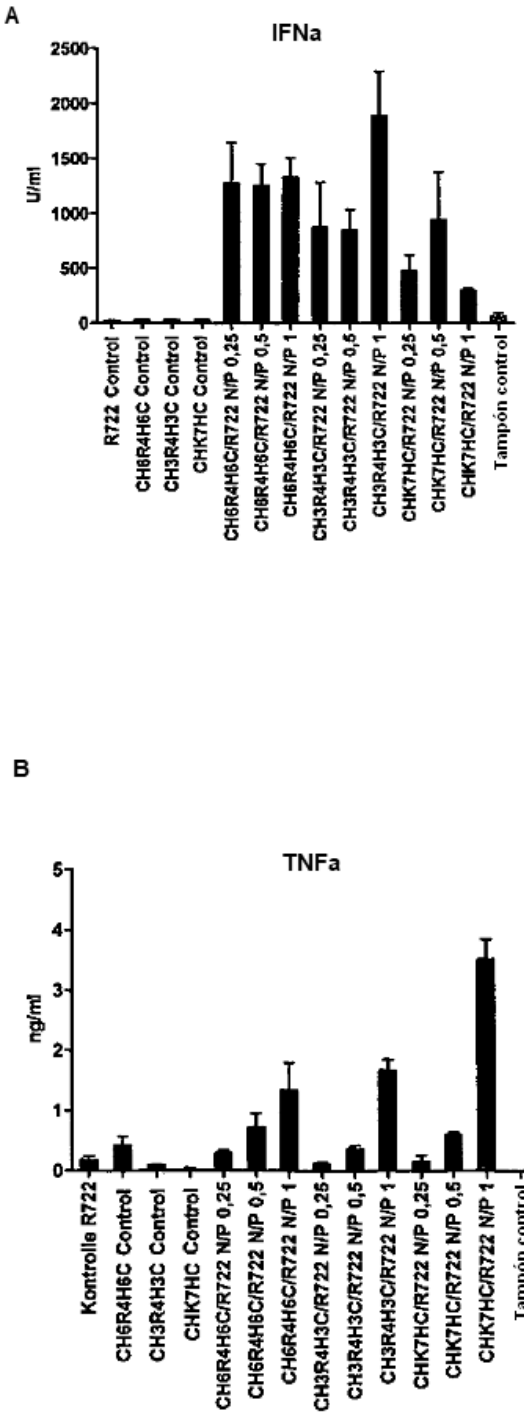

A
IFNa
U/ml
2500
2000
1500
1000
500
0
R722 Control
CH6R4H6C Control
CH3R4H3C Control
CHK7HC Control
CH6R4H6C/R722 N/P 0,25
CH6R4H6C/R722 N/P 0,5
CH6R4H6C/R722 N/P 1
CH3R4H3C/R722 N/P 0,25
CH3R4H3C/R722 N/P 0,5
CH3R4H3C/R722 N/P 1
CHK7HC/R722 N/P 0,25
CHK7HC/R722 N/P 0,5
CHK7HC/R722 N/P 1
Tampón control
B
TNFa
ng/ml
5
4
3
2
1
0
Kontrolle R722
CH6R4H6C Control
CH3R4H3C Control
CHK7HC Control
CH6R4H6C/R722 N/P 0,25
CH6R4H6C/R722 N/P 0,5
CH6R4H6C/R722 N/P 1
CH3R4H3C/R722 N/P 0,25
CH3R4H3C/R722 N/P 0,5
CH3R4H3C/R722 N/P 1
CHK7HC/R722 N/P 0,25
CHK7HC/R722 N/P 0,5
CHK7HC/R722 N/P 1
Tampón control

Fig. 9

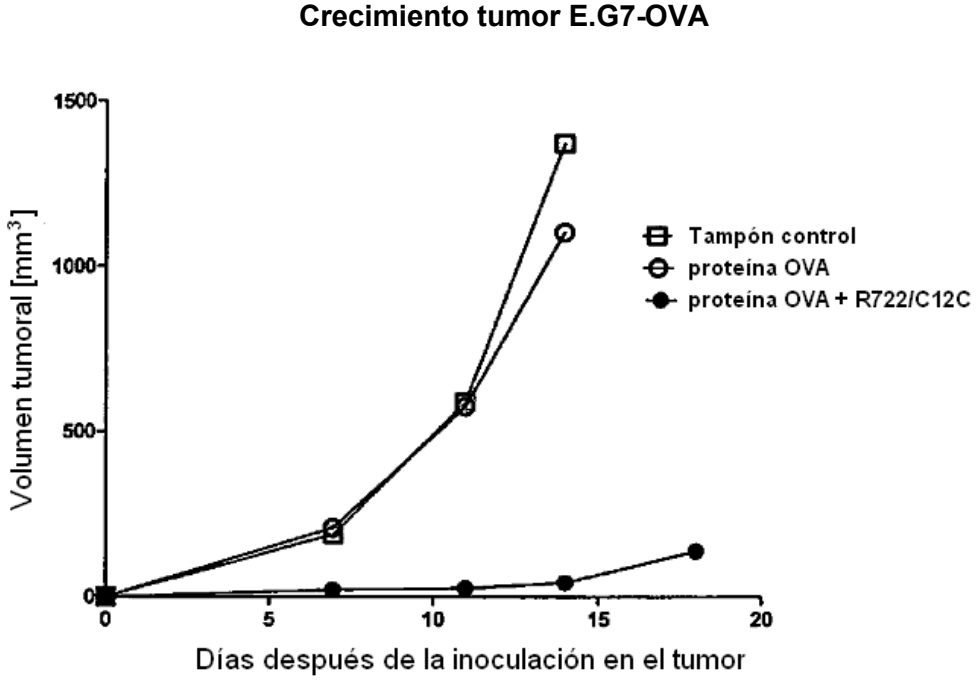

Crecimiento tumor E.G7-OVA
Volumen tumoral [mm3]
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
Días después de la inoculación en el tumor
Tampón control
proteína OVA
proteína OVA + R722/C12C

Fig. 10

Inducción de anticuerpos específicos de OVA IgG2a

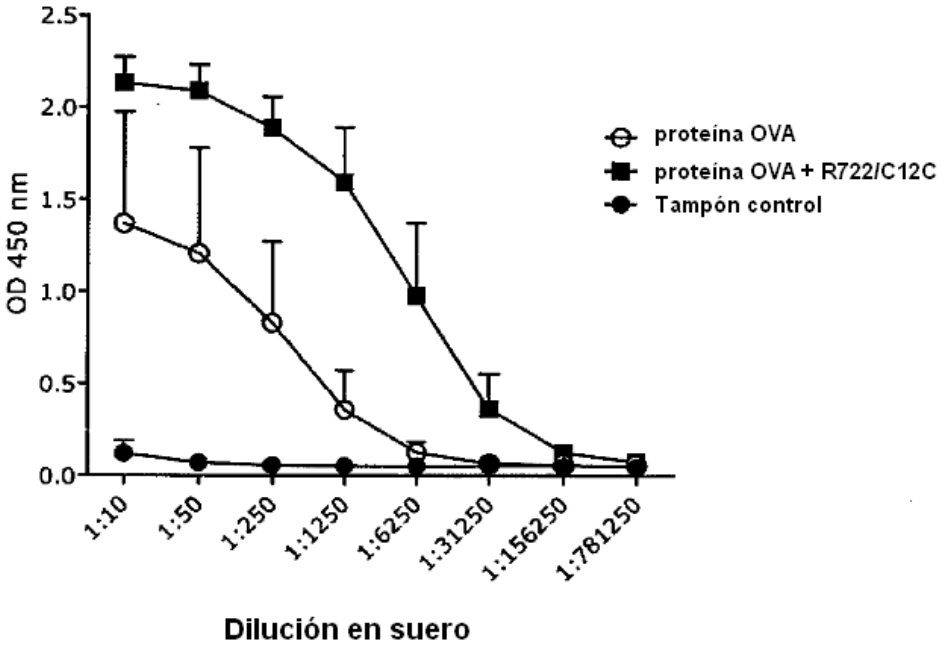


Fig. 11

Secreción de IFN-γ en esplenocitos tras estimulación con el péptido SIINFEKL específico MHC I

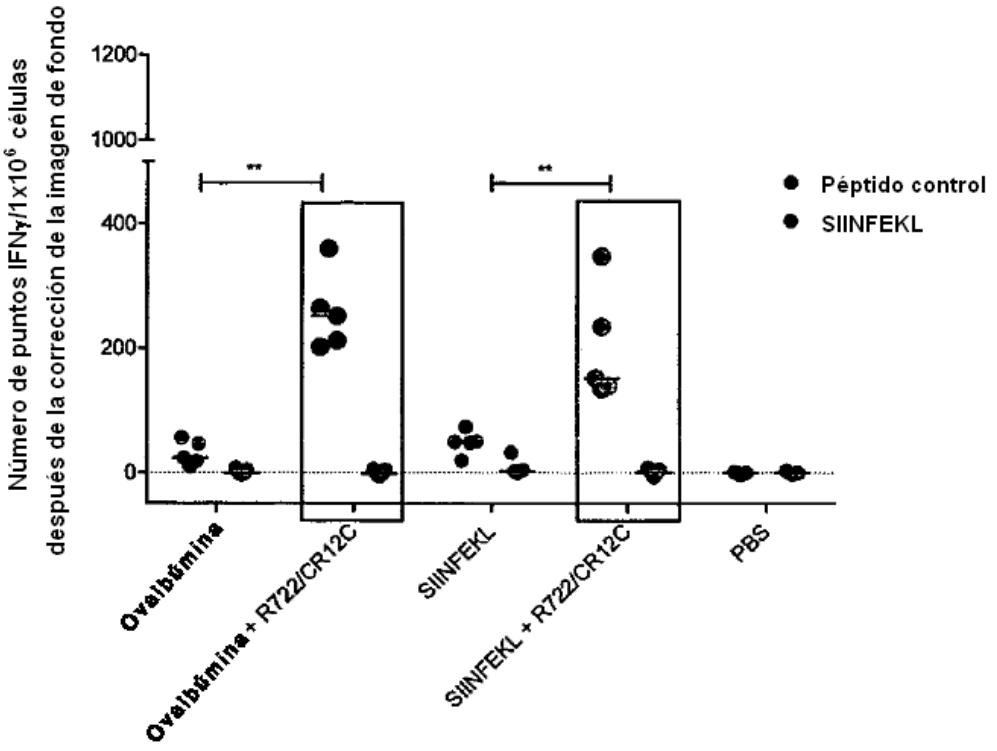


Fig. 12

Inducción de anticuerpos IgG total tras vacunación con Rabipur

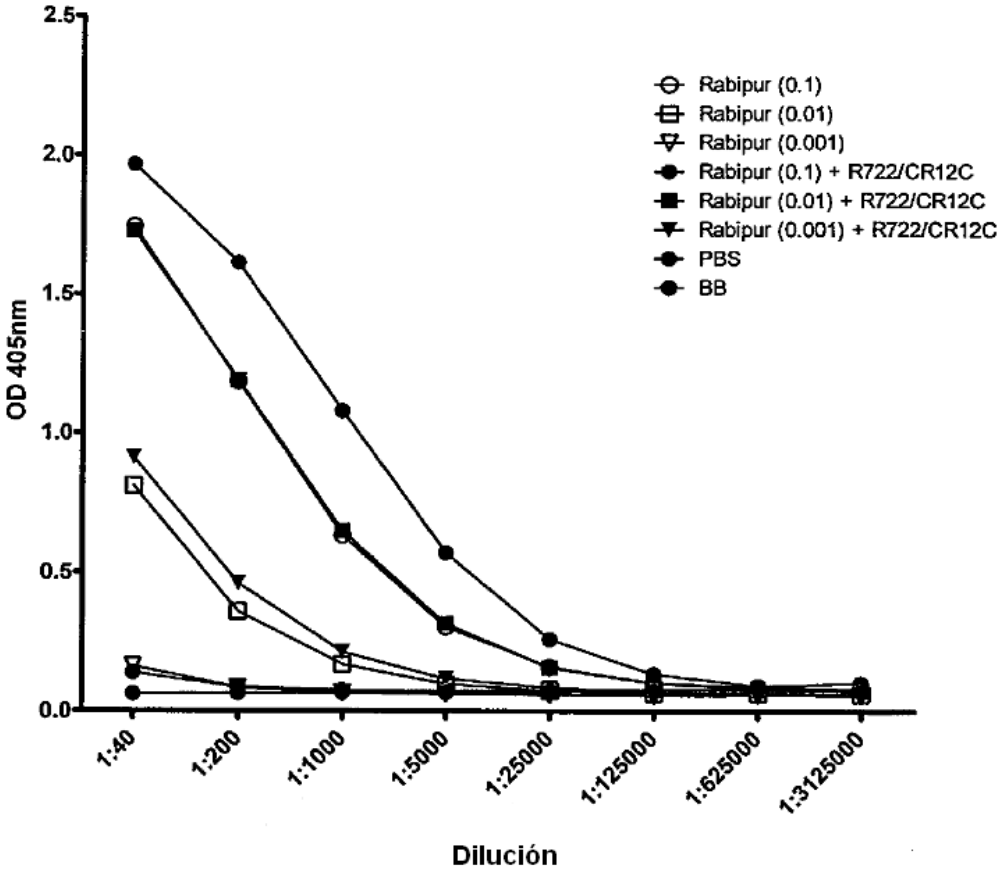


Fig. 13

Inducción de células T específicas de antígeno dirigidas contra el virus de la rabia

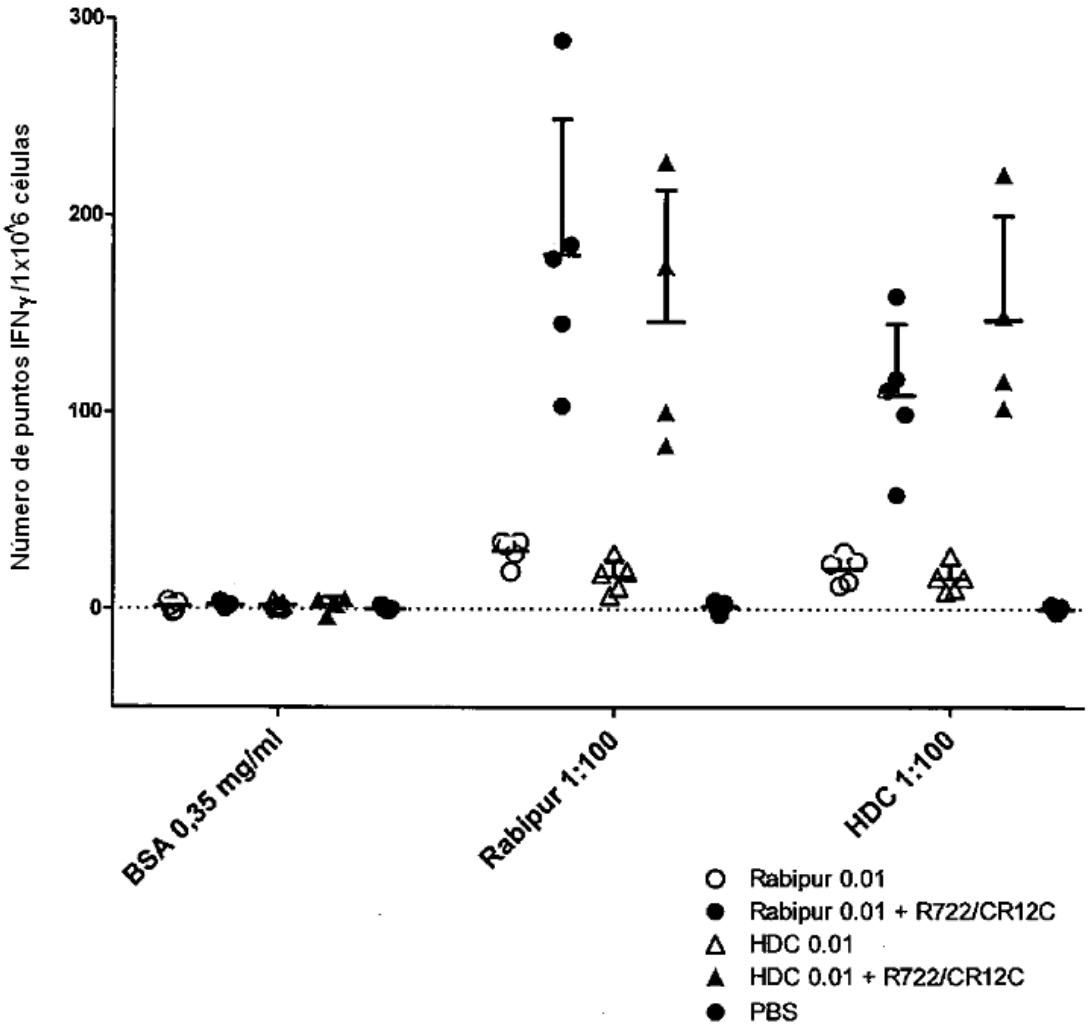


Fig. 14

Inducción de anticuerpos IgG total tras vacunación con Rabipur®

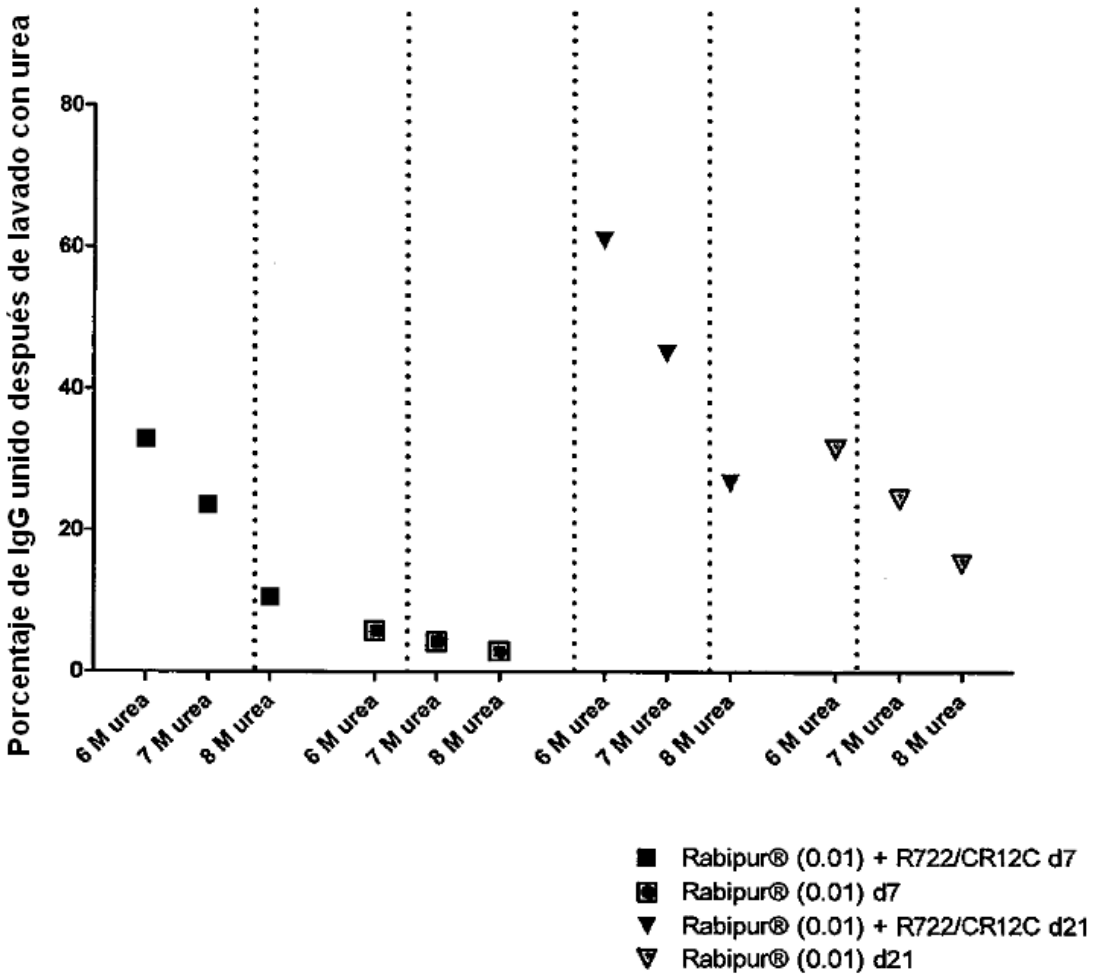


Fig. 15

Neutralización viral tras vacunación con la vacuna de la rabia

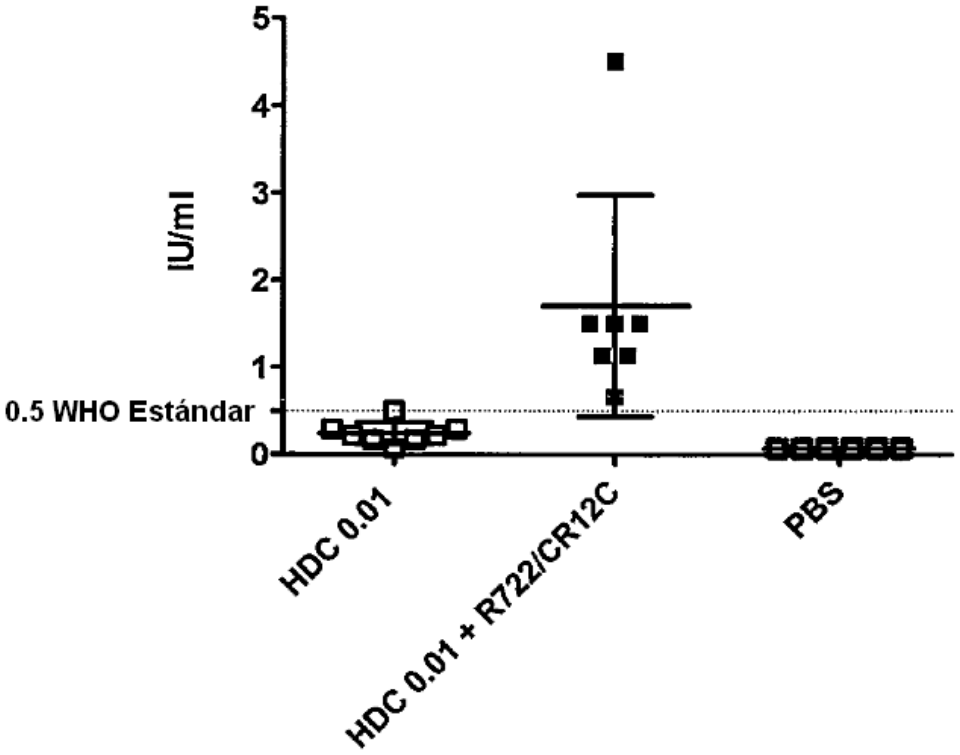


Fig. 16

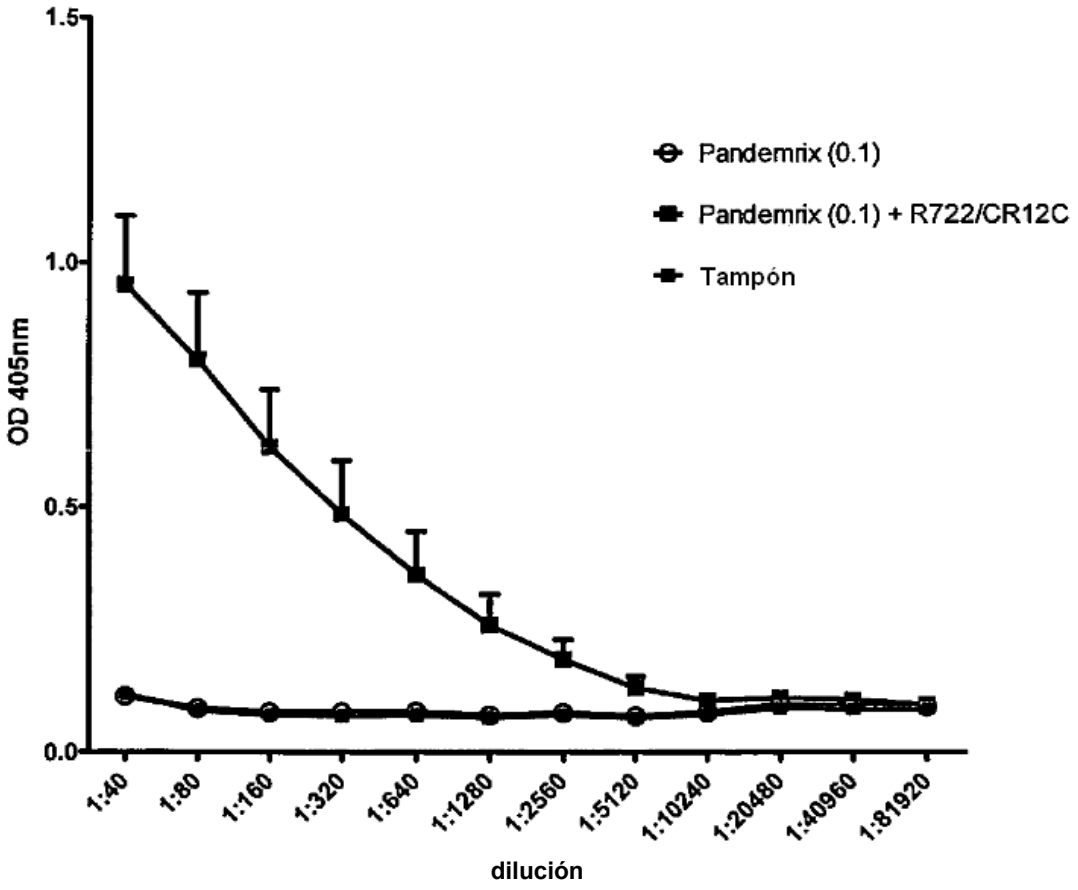

Inducción de anticuerpos tras vacunación contra la gripe porcina A(H1N1)pdm09IgG2a
1.5
1.0
0.5
0.0
OD 405nm
Pandemrix (0.1)
Pandemrix (0.1) + R722/CR12C
Tampón
1:40
1:80
1:160
1:320
1:640
1:1280
1:2560
1:5120
1:10240
1:20480
1:40960
1:81920
dilución

Fig. 17

Inducción de células T citotóxicas específicas de A(H1N1)pdm09IgG2a tras vacunación contra la gripe porcina

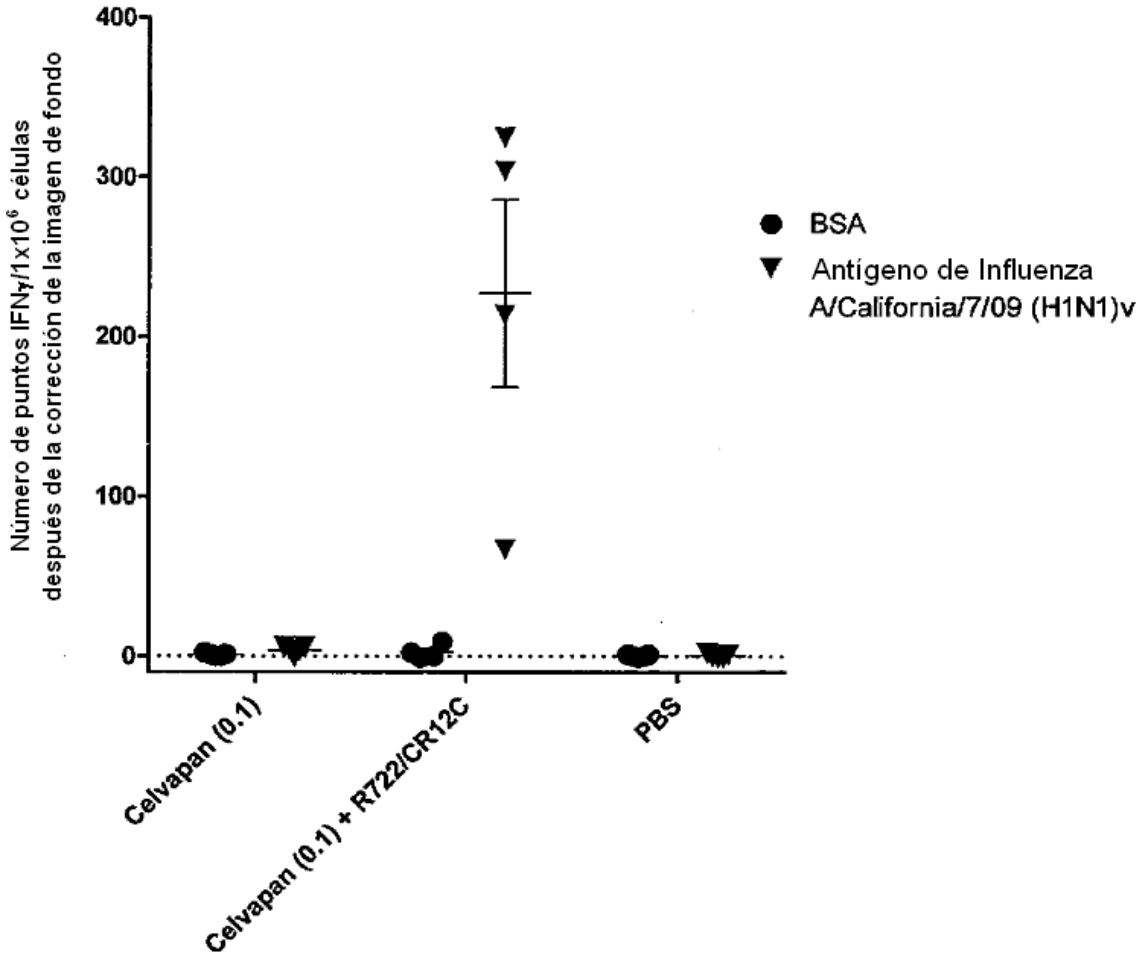


Fig. 18

Inducción de anticuerpos IgG2a tras vacunación contra la gripe estacional

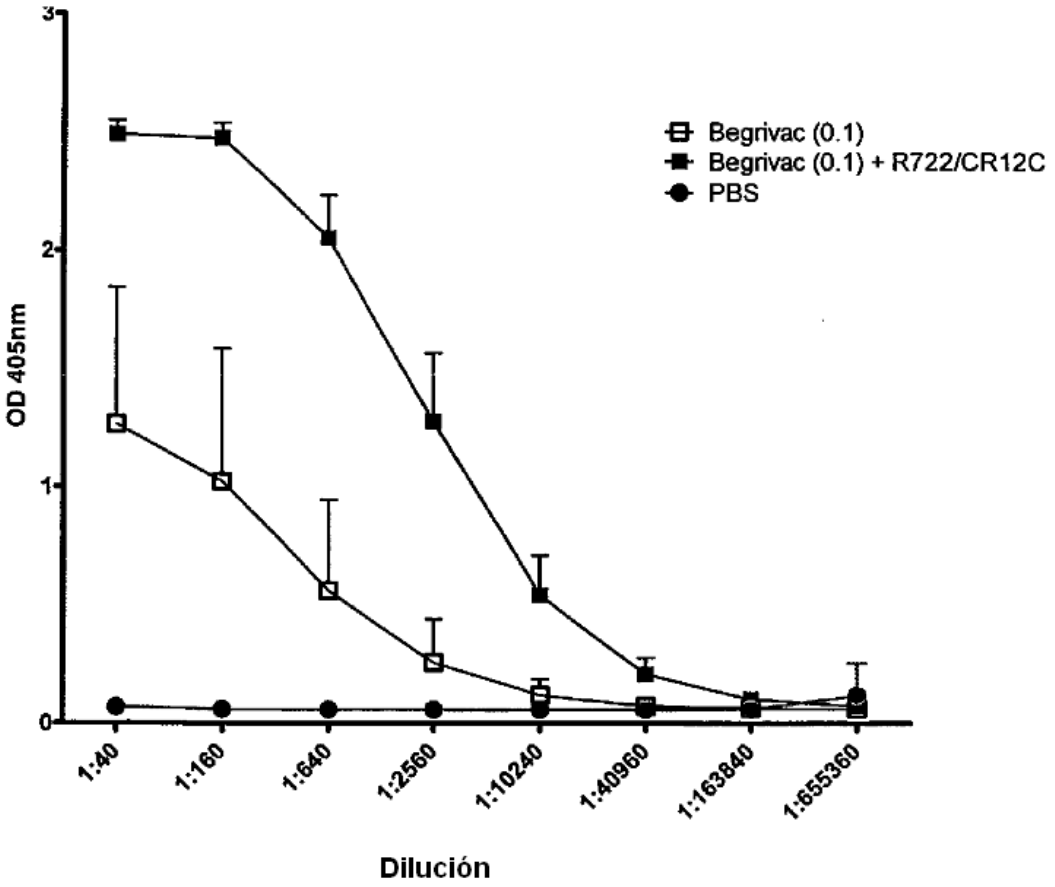


Fig. 19

Inducción de anticuerpos IgG2a contra HBsAg tras vacunación con la vacuna de la hepatitis B

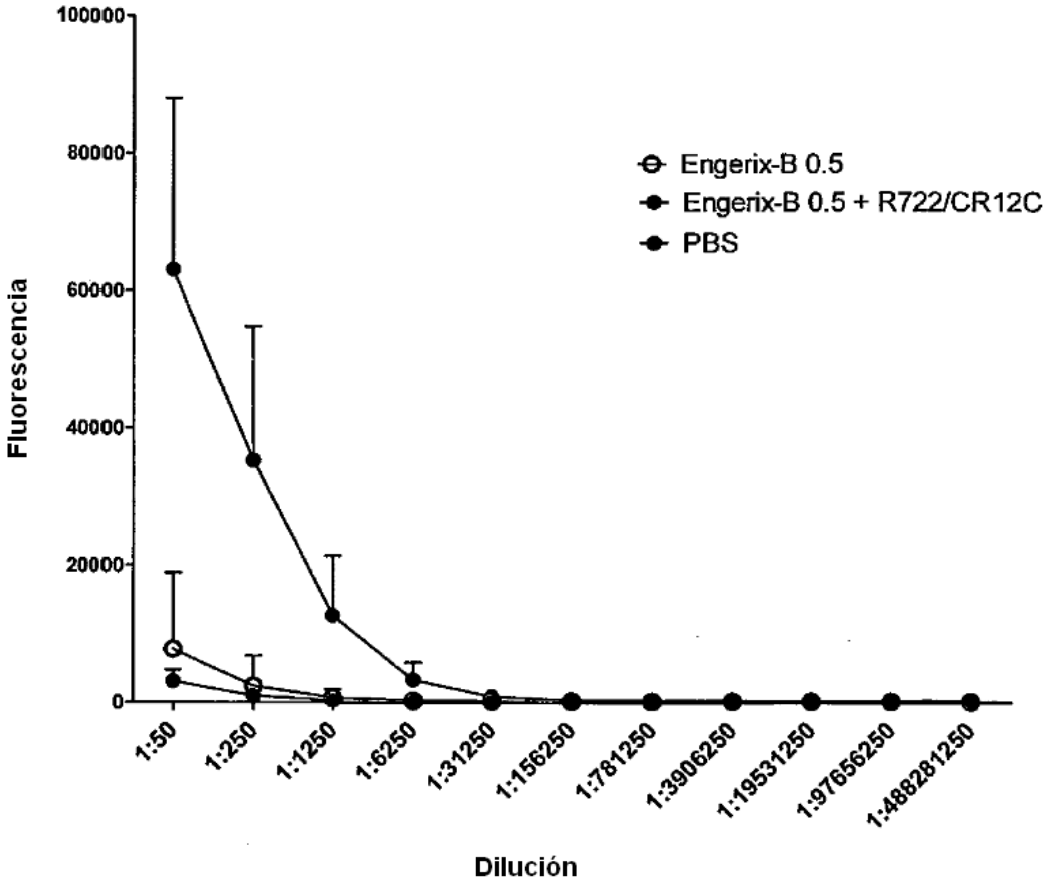


Fig. 20

Inducción de células T citotóxicas específicas de HPV16 E7 tras vacunación con péptidos HPV

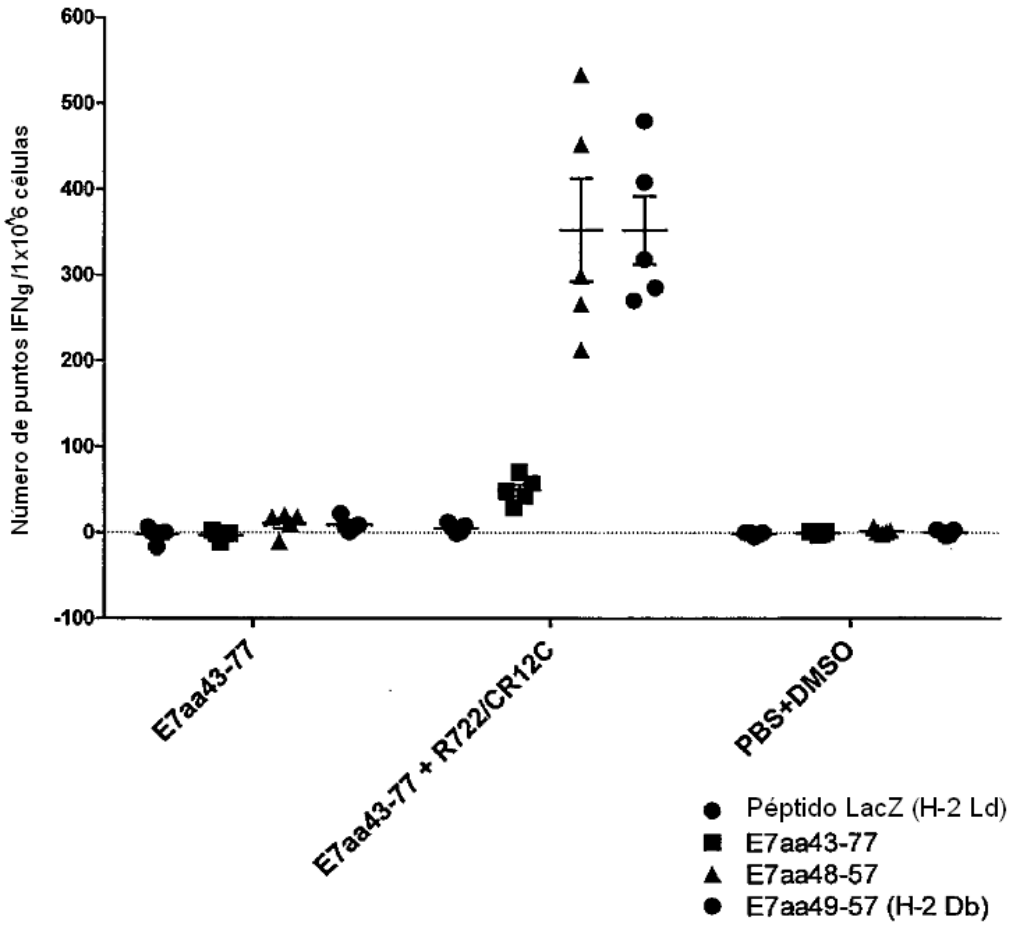


Fig. 21

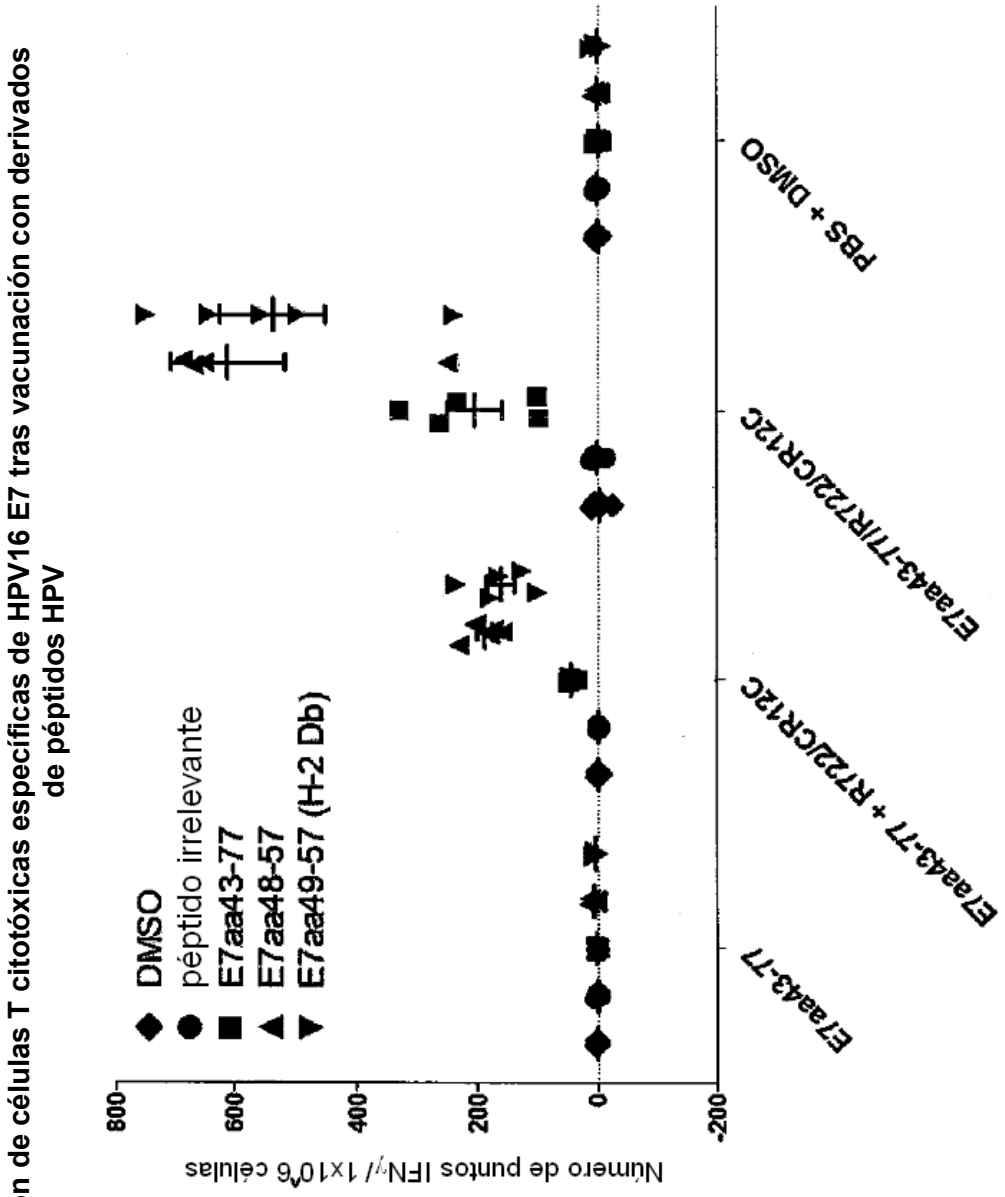

Inducción de células T citotóxicas específicas de HPV16 E7 tras vacunación con derivados de péptidos HPV
DMSO
péptido irrelevante
E7aa43-77
E7aa48-57
E7aa49-57 (H-2 Db)
Número de puntos IFNγ/ 1x10^6 células
800
600
400
200
0
-200
E7aa43-77
E7aa43-77 + R72QCR12C
E7aa43-77R72QCR12C
PBS + DMSO

Fig. 22

Inducción de células T citotóxicas específicas de NY-ESO-1 tras vacunación con proteína NY-ESO-1

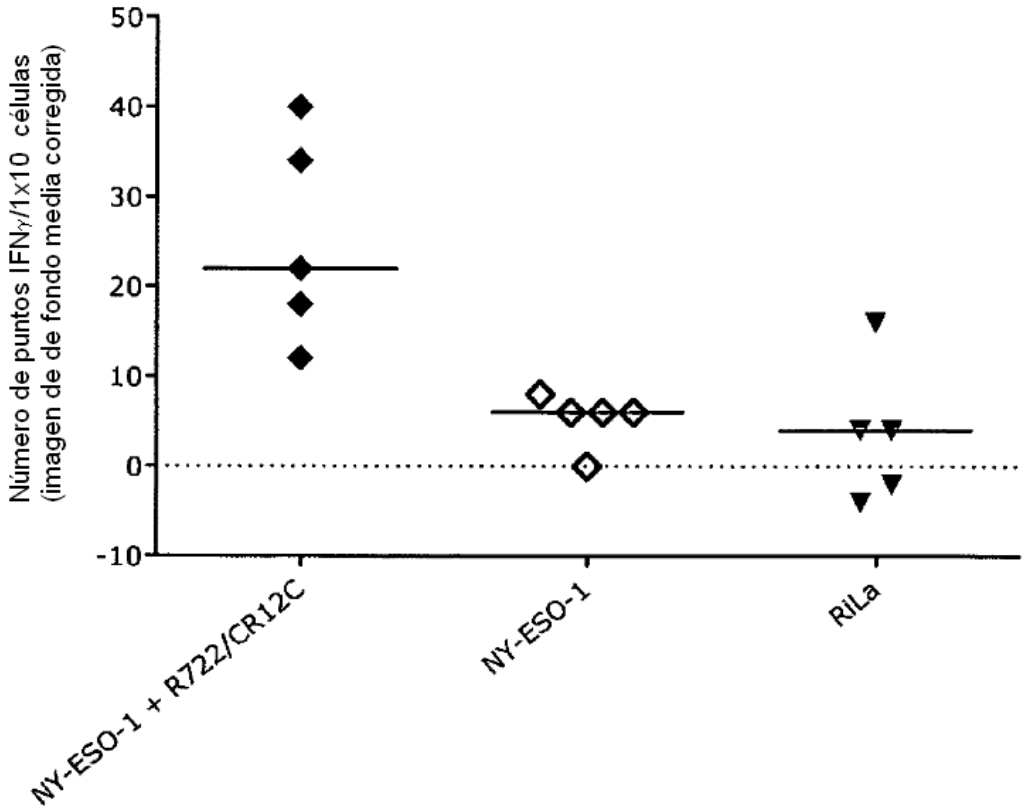


Fig. 23

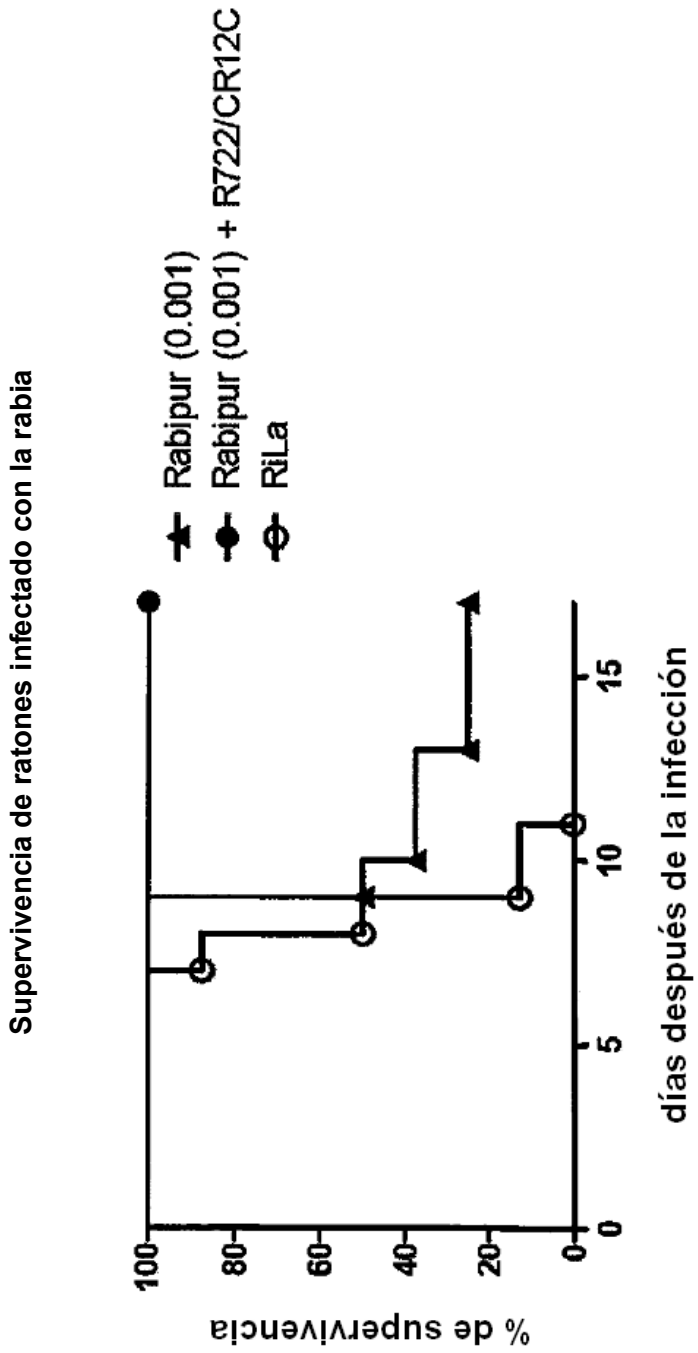
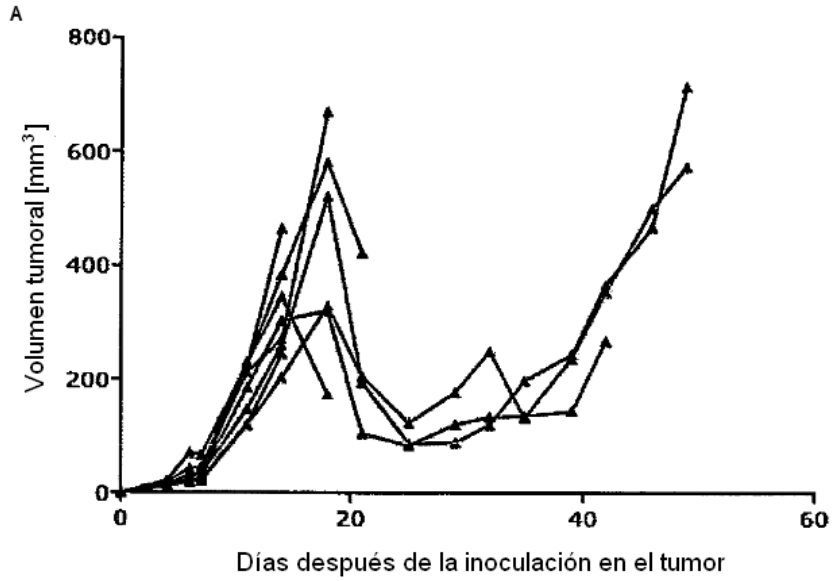

Supervivencia de ratones infectado con la rabia
Rabipur (0.001)
Rabipur (0.001) + R722/CR12C
RiLa
% de supervivencia
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
días después de la infección

Fig. 24

5 µg péptido E7 + 50 µg R722/CRC12C



50 µg péptido E7 largo + 50 µg R722/CRC12C

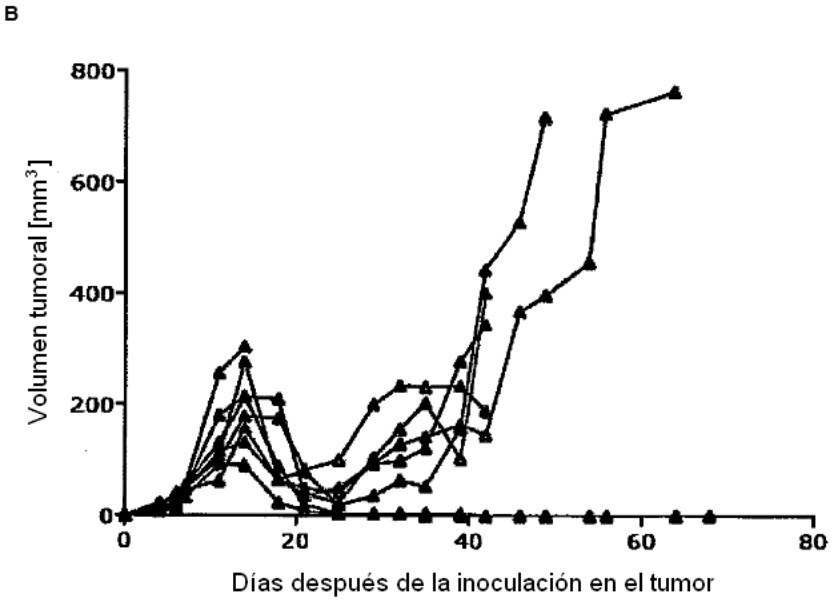


Fig. 25

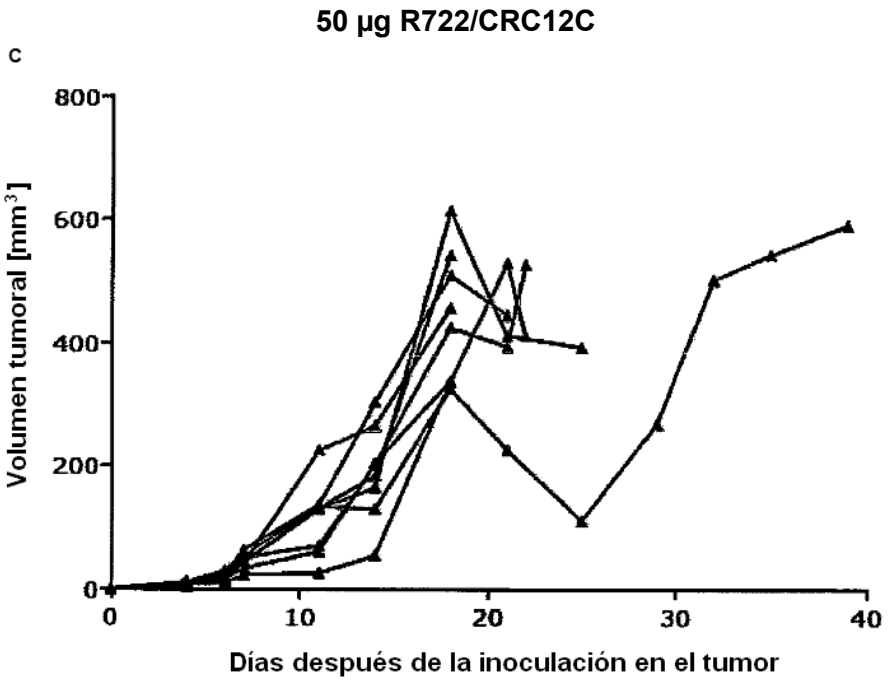

50 µg R722/CRC12C
c
800
600
400
200
0
Volumen tumoral [mm3]
0
10
20
30
40
Días después de la inoculación en el tumor

Fig. 25

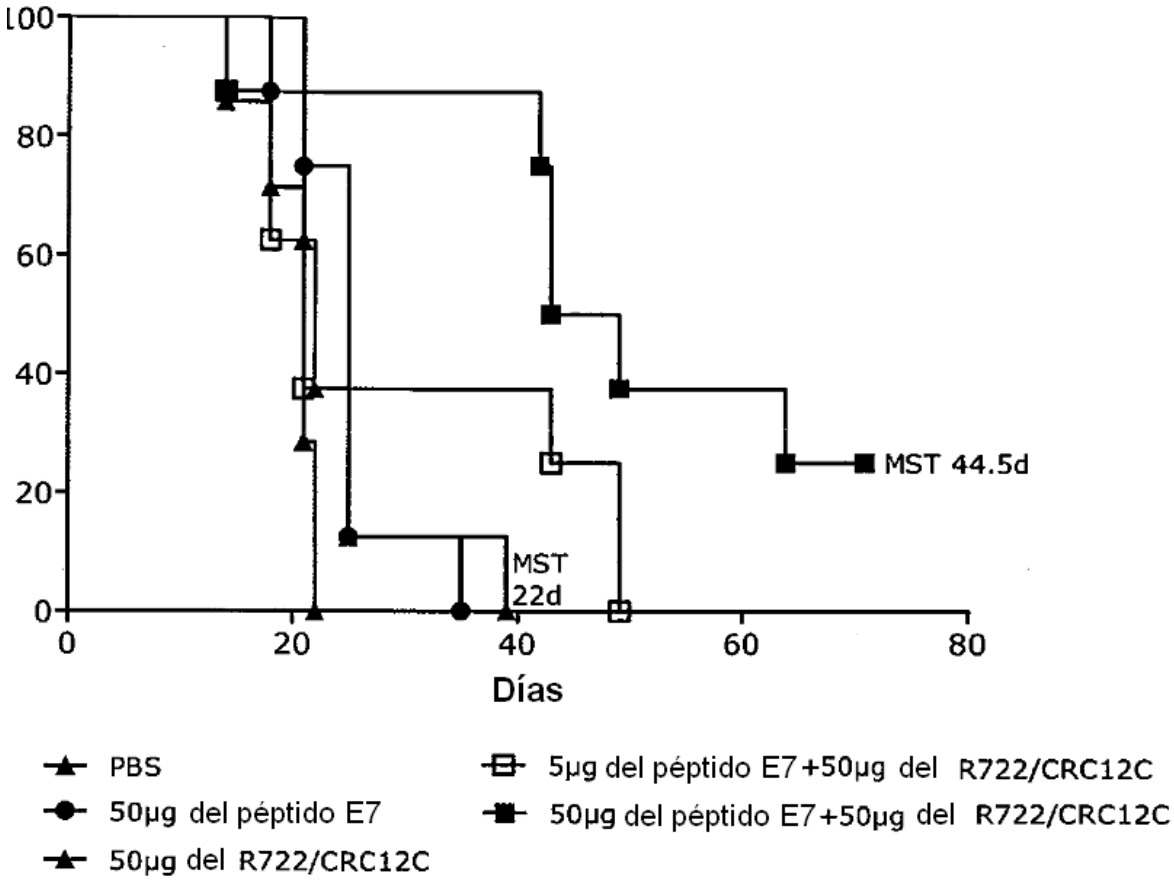

Supervivencia de ratones con tumor TC-1
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
Días
MST 44.5d
MST
22d
PBS
50µg del péptido E7
50µg del R722/CRC12C
5µg del péptido E7+50µg del R722/CRC12C
50µg del péptido E7+50µg del R722/CRC12C

Fig. 26

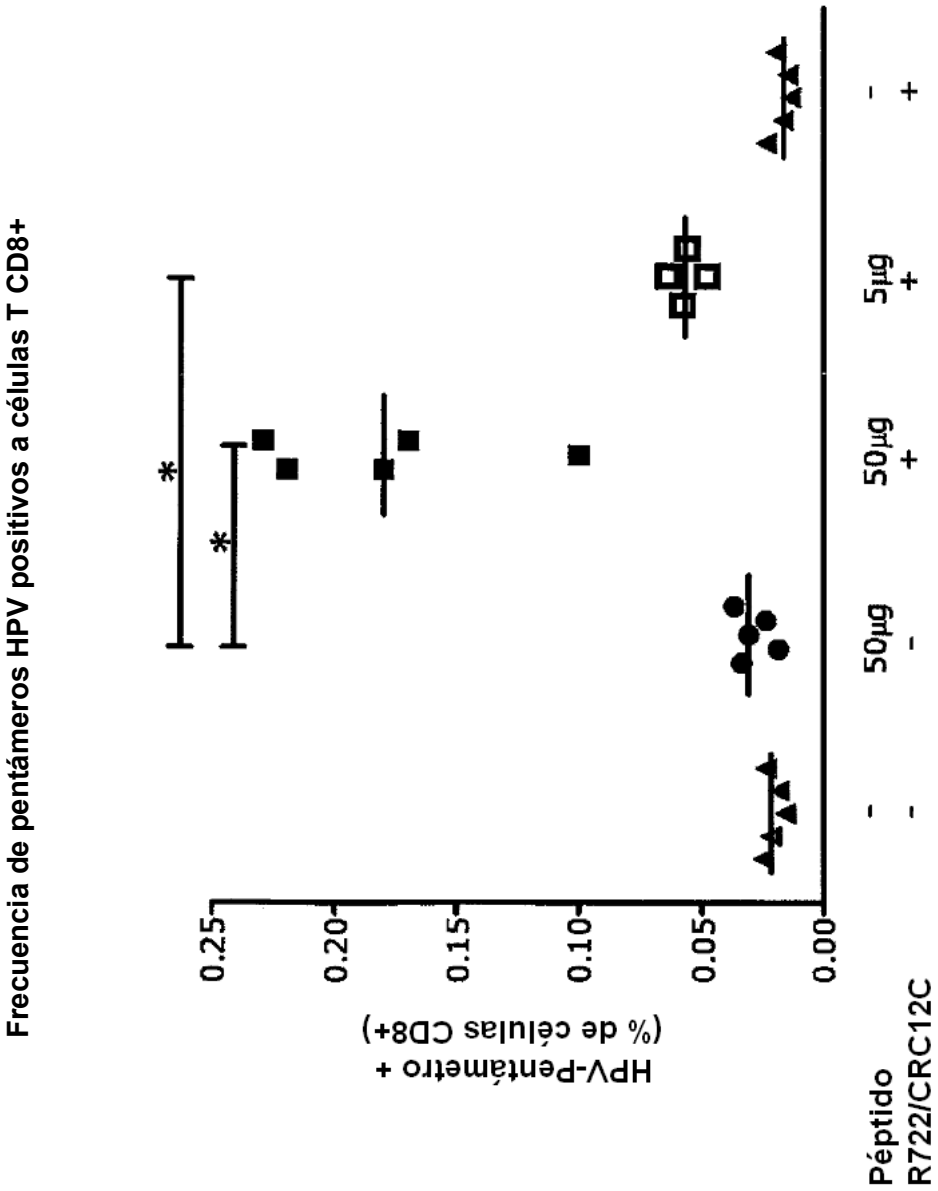

Frecuencia de pentámeros HPV positivos a células T CD8+
HPV-Pentámetro +
(% de células CD8+)
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
*
*
Péptido
R722/CRC12C
-
-
50µg
-
-
50µg
+
+
5µg
+
-
+

Fig. 27

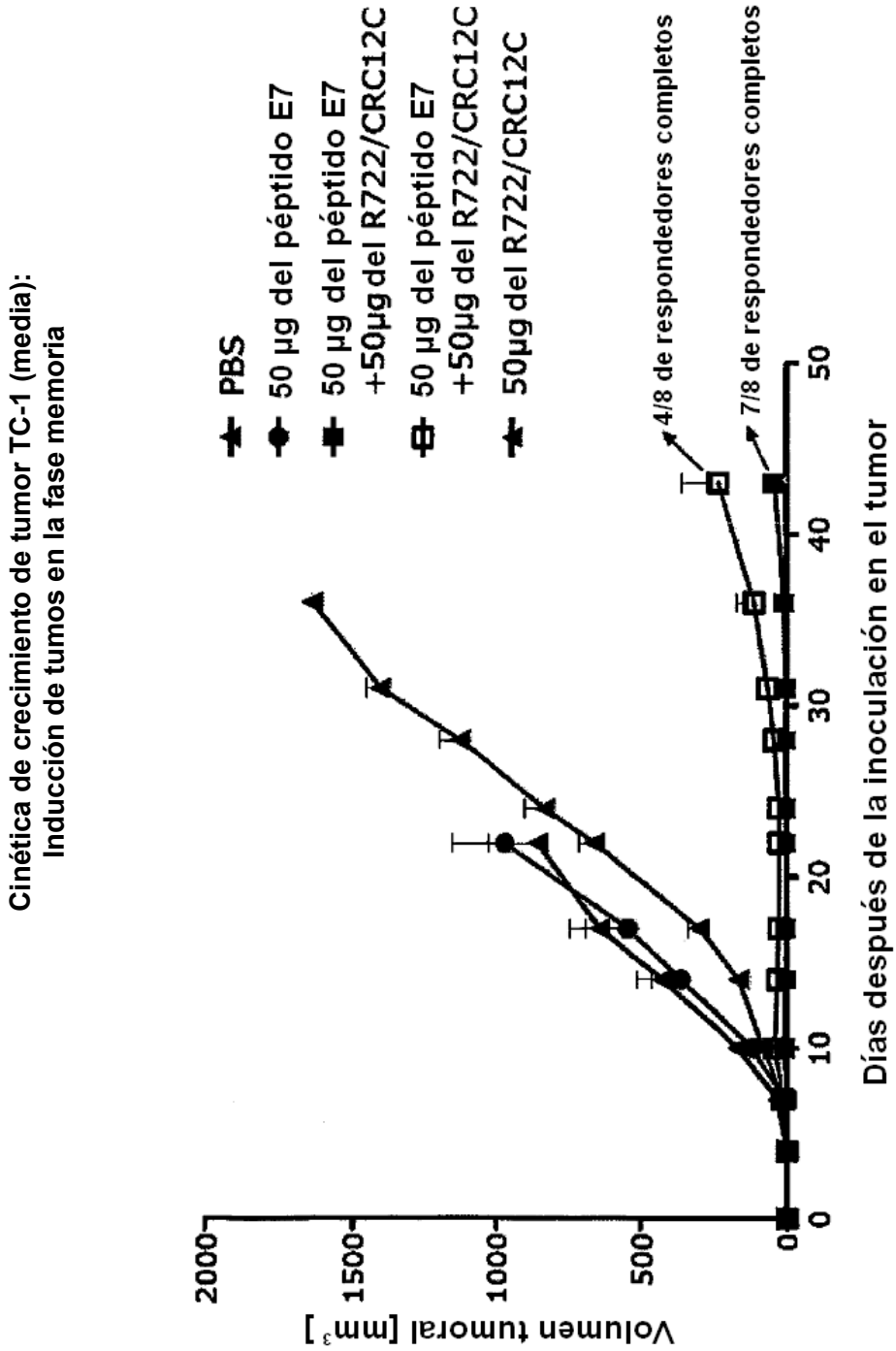
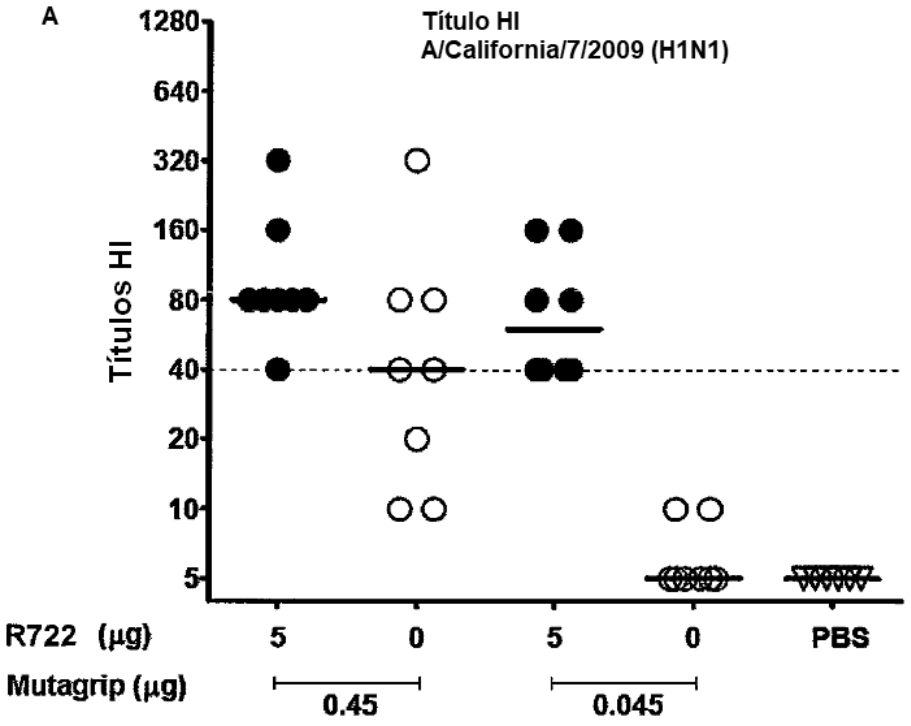

Cinética de crecimiento de tumor TC-1 (media):
Inducción de tumos en la fase memoria
PBS
50 µg del péptido E7
50 µg del péptido E7 +50µg del R722/CRC12C
50 µg del péptido E7 +50µg del R722/CRC12C
50µg del R722/CRC12C
4/8 de respondedores completos
7/8 de respondedores completos
Volumen tumoral [mm³]
Días después de la inoculación en el tumor
0
500
1000
1500
2000
0
10
20
30
40
50

Fig. 28


A
Título HI
A/California/7/2009 (H1N1)
Títulos HI
1280
640
320
160
80
40
20
10
5
R722 (µg)
5
0
5
0
PBS
Mutagrip (µg)
0.45
0.045

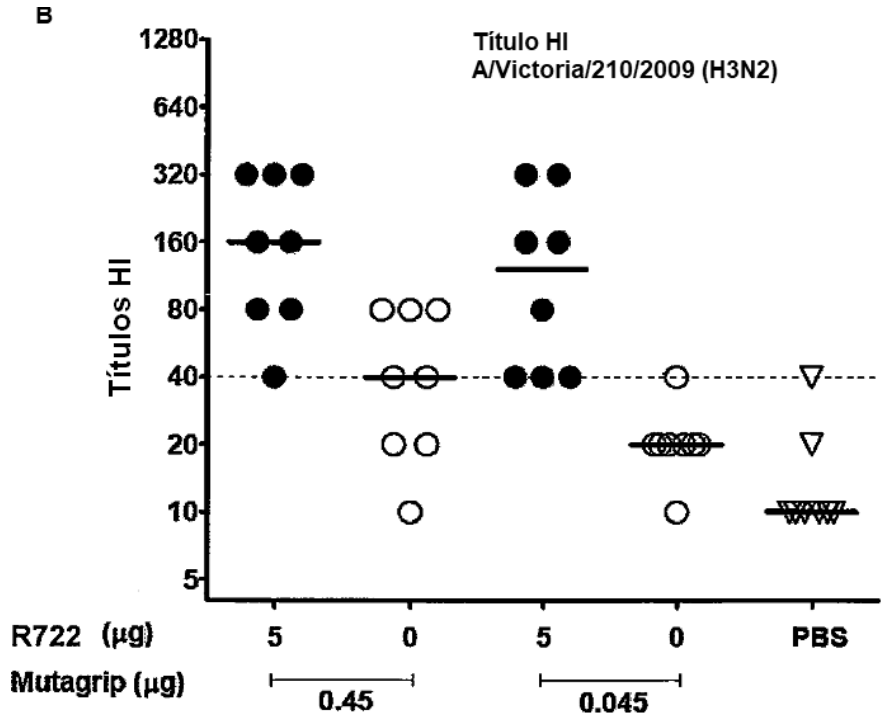

B
Título HI
A/Victoria/210/2009 (H3N2)
Títulos HI
1280
640
320
160
80
40
20
10
5
R722 (µg)
5
0
5
0
PBS
Mutagrip (µg)
0.45
0.045

Fig. 29

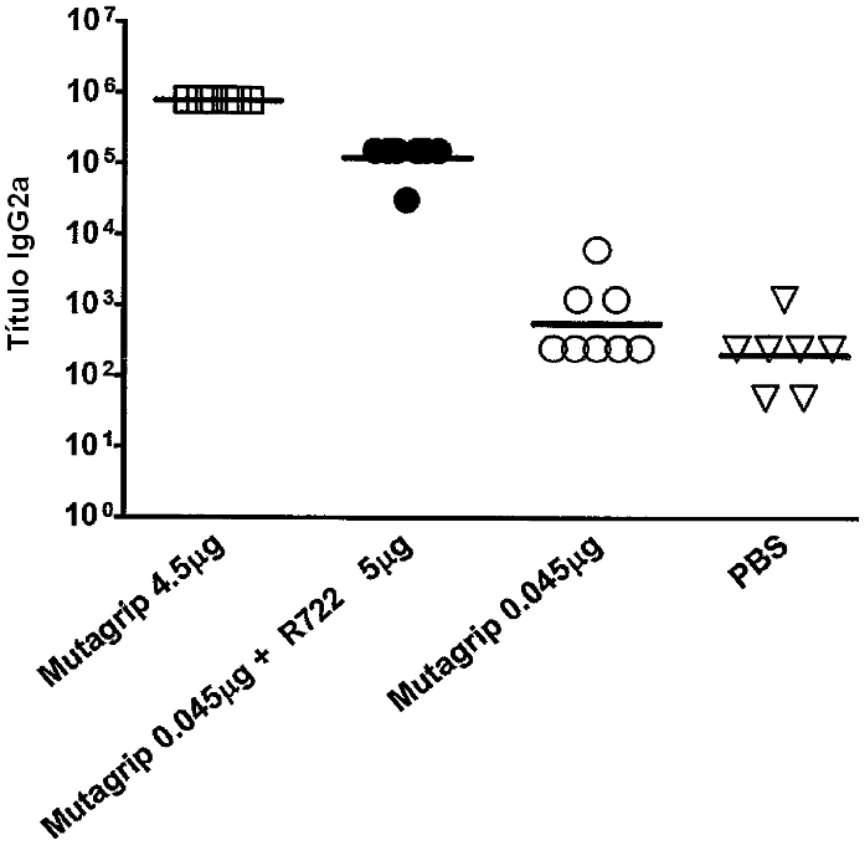

Título IgG2a
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
Mutagrip 4.5µg
Mutagrip 0.045µg + R722
5µg
Mutagrip 0.045µg
PBS

Fig. 30