1. IL-23 polipeptidą koduojanti mRNR, skirta naudoti taikant vėžio gydymo būdą, kai gydymas yra derinamas su mRNR, koduojančia IL-36-gama polipeptidą.

2. IL-36-gama polipeptidą koduojanti mRNR, skirta naudoti taikant vėžio gydymo būdą, kai gydymas yra derinamas su mRNR, koduojančia IL-23 polipeptidą.

3. mRNR derinys, kur pirmoji mRNR koduoja IL-23 polipeptidą, o antroji mRNR koduoja IL-36-gama polipeptidą.

4. mRNR derinys pagal 3 punktą, papildomai apimantis mRNR, koduojančią OX40L polipeptidą.

5. mRNR derinys pagal 3 arba 4 punktą, skirtas naudoti taikant vėžio gydymo būdą.

6. Naudoti skirta mRNR pagal 1 arba 2 punktą, arba naudoti skirtas derinys pagal 5 punktą, kai gydymas papildomai apima mRNR, koduojančios OX40L polipeptidą, skyrimą.

7. Naudoti skirta mRNR, derinys arba naudoti skirtas derinys pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur į gydymą ir (arba) derinį papildomai įeina kontrolinio taško inhibitoriaus polipeptidas arba mRNR, koduojanti kontrolinio taško inhibitoriaus polipeptidą, kai pasirinktinai kontrolinio taško inhibitoriaus polipeptidas yra anti-PD-1 antikūnas, anti-PDL-1 antikūnas, anti-CTLA4 arba antigeną surišantis tokio antikūno fragmentas, kuris specifiškai jungiasi su PD-1, PD-L1 arba CTLA4, arba jų deriniu, papildomai pasirinktinai, kur kontrolinio taško inhibitoriaus polipeptidas yra parinktas iš anti-PDl antikūnų nivolumabo arba pembrolizumabo, iš anti-PD1-Ll antikūnų atezolizumabo, avelumabo, durvalumabo arba iš anti-CTLA-4 antikūnų tremelimumabo ar ipilimumabo arba jų derinio.

8. Naudoti skirta mRNR, derinys arba naudoti skirtas derinys pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur bent viena iš mRNR yra suformuota taip, kad būtų inkapsuliuota į lipido nanodalelę.

9. Naudoti skirta mRNR, derinys arba naudoti skirtas derinys pagal 8 punktą, kur lipido nanodalelė apima jonizuojantį aminolipidą, kur pasirinktinai lipido nanodalelė apima 20–60 % jonizuojamo aminolipido, 5–25 % fosfolipido, 25–55 % sterolio ir 0,5–15 % PEG modifikuoto lipido molinį santykį, ir (arba) pasirinktinai jonizuojamas aminolipidas yra 18 junginys:

Shape, arrow

Description automatically generated

10. Naudoti skirta mRNR, derinys arba naudoti skirtas derinys pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur mažiausiai dvi mRNR yra sudarytos iš skirtingų kompozicijų.

11. Naudoti skirta mRNR, derinys arba naudoti skirtas derinys pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur visos mRNR yra suformuotos taip, kad būtų inkapsuliuotos į lipido nanodalelę.

12. Naudoti skirta mRNR arba naudoti skirtas derinys pagal bet kurį iš 1, 2 arba 5–10 punktų, kur būdas apima atskirą vienos arba kelių mRNR skyrimą vienu metu arba nuosekliai.

13. Naudoti skirta mRNR, derinys arba naudoti skirtas derinys pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur:

a) mRNR, koduojanti IL-23 polipeptidą,

i) koduoja ir IL-12p40 polipeptidą, ir IL-23p19 polipeptidą, ir (arba)

ii) koduoja IL-12p40 polipeptidą, IL-23p19 polipeptidą ir rišamąją medžiagą, veikiančią tarp IL-12p40 polipeptido ir IL-23p19 polipeptido, kur pasirinktinai jungtukas yra Gly/Ser jungtukas, kur pasirinktinai Gly/Ser jungtukas apima (GnS)m, kai n yra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 arba 20, o m yra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 arba 20, kur papildomai pasirinktinai n yra 6 ir m yra 1, arba papildomai pasirinktinai jungtukas turi aminorūgščių seką, kaip parodyta bet kurioje iš SEQ ID Nr. 136–139, arba

iii) apima nukleotidų seką, koduojančią aminorūgščių seką, parodytą SEQ ID Nr. 1, 3, 4, 5 arba 140, arba bent 70 % arba 80 % identišką joms, arba

iv) apima nukleotidų seką, parodytą SEQ ID Nr. 141, arba bent 70 % arba 80 % identišką tai sekai, arba bent 70 % arba 80 % identišką nukleotidų sekai, parodytai SEQ ID Nr. 141, arba

v) apima nukleotidų seką, parodytą SEQ ID Nr. 142, arba bent 70 % arba 80 % identišką tai sekai, arba bent 70 % arba 80 % identišką nukleotidų sekai, parodytai SEQ ID Nr. 142, ir (arba)

b) mRNR, koduojanti IL-36-gama polipeptidą:

i) apima nukleotidų seką, koduojančią aminorūgščių seką, parodytą SEQ ID Nr. 10, 12 arba 16, arba bent 70 % arba 80 % identišką joms, arba

ii) apima nukleotidų seką, parodytą SEQ ID Nr. 143, arba bent 70 % arba 80 % identišką tai sekai, arba bent 70 % arba 80 % identišką nukleotidų sekai, parodytai SEQ ID Nr. 143, arba

iii) apima nukleotidų seką, parodytą SEQ ID Nr. 144, arba bent 70 % arba 80 % identišką tai sekai, arba bent 70 % arba 80 % identišką nukleotidų sekai, parodytai SEQ ID Nr. 144.

14. Naudoti skirta mRNR, derinys arba naudoti skirtas derinys pagal bet kurį iš 4–13 punktų, kur mRNR, koduojanti OX40L polipeptidą :

i) apima nukleotidų seką, koduojančią aminorūgščių seką, parodytą SEQ ID Nr. 2 ir 21, arba bent 70 % arba 80 % identiška joms, arba

ii) apima nukleotidų seką, parodytą SEQ ID Nr. 145, arba bent 70 % arba 80 % identišką tai sekai, arba bent 70 % arba 80 % identišką nukleotidų sekai, parodytai SEQ ID Nr. 145, arba

iii) apima nukleotidų seką, parodytą SEQ ID Nr. 146, arba bent 70 % arba 80 % identišką tai sekai, arba bent 70 % arba 80 % identišką nukleotidų sekai, parodytai SEQ ID Nr. 146.

15. Naudoti skirta mRNR, derinys arba naudoti skirtas derinys pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur bet kuri iš minėtų mRNR papildomai apima vieną arba daugiau mikroRNR (miR) surišimo vietų, kur pasirinktinai:

a) viena arba daugiau minėtų miR surišimo vietų yra 3' UTR ir (arba)

b) viena arba daugiau minėtų miR surišimo vietų yra miR-122 surišimo vieta, papildomai pasirinktinai miR-122-3p surišimo vieta, miR-122-5p surišimo vieta arba abi, ir (arba)

c) mRNR apima 3' UTR, apimančią bent vieną miR-122-5p surišimo vietą.

16. Naudoti skirta mRNR, derinys arba naudoti skirtas derinys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur viena arba daugiau mRNR apima bent vieną chemiškai modifikuotą nukleozidą, pasirinktinai kur bent vienas chemiškai modifikuotas nukleozidas yra parinktas iš grupės, sudarytos iš pseudouridino, Nl-metilpseudouridino, 5-metilcitozino, 5-metoksiuridino ir jų derinio, papildomai pasirinktinai, kur mažiausiai vienas chemiškai modifikuotas nukleozidas yra Nl-metilpseudouridinas, papildomai pasirinktinai, kur mRNR yra visiškai modifikuota Nl-metilpseudouridino mRNR.

17. Naudoti skirta mRNR arba naudoti skirtas derinys pagal bet kurį iš 1, 2 arba 5–15 punktų, kur:

a) būdas yra naviko dydžio mažinimo arba naviko augimo slopinimo būdas ir (arba)

b) būdas yra T ląstelių proliferacijos indukcijos, T ląstelių infiltracijos į naviką indukcijos, atminties T ląstelių atsako indukcijos, NK ląstelių skaičiaus didinimo būdas, ir (arba)

c) būdas yra:

i) dendritinių ląstelių užpildymo būdas;

ii) dendritinių ląstelių brendimo skatinimo būdas;

iii) antigenus pristatančių ląstelės citokinų ir (arba) chemokinų gamybos būdas;

iv) Thl7 ląstelių išplėtimo arba palaikymo būdas;

v) Th1 sustiprinimo ir (arba) Th9 diferenciacijos būdas, ir

vi) bet koks c punkto i–v papunkčių derinys;

d) būdas yra T ląstelių proliferacijos, T ląstelių išgyvenimo, T ląstelių pritraukimo arba jų derinio aktyvinimo, stimuliavimo, skatinimo arba stiprinimo būdas, ir (arba)

e) būdas yra NK ląstelių proliferacijos, NK ląstelių išgyvenimo, NK ląstelių pritraukimo arba jų derinio aktyvinimo, stimuliavimo, skatinimo arba stiprinimo būdas;

f) būdas yra:

i) T ląstelių ekspansijos ir (arba) funkcijos skatinimo arba stiprinimo būdas;

ii) Thl, Th2 ir (arba) Th9 ląstelių vystymosi skatinimo ir stiprinimo būdas;

iii) Treg vystymosi ir (arba) veiklos stabdymo ar slopinimo būdas;

iv) atminties ląstelių vystymosi ir (arba) veiklos skatinimo arba stiprinimo būdas ir

v) bet koks f punkto i–iv papunkčių derinys;

g) mRNR arba derinio skyrimas tiriamajam sukelia: i) granulocitų lygio padidėjimą viename ar keliuose mėginiuose, paimtuose iš tiriamojo, palyginti su ribiniu lygiu arba palyginti su lygiu po vieno polinukleotido, koduojančio IL-23, IL-36-gama arba OX40L polipeptidą, skyrimo, ii) kryžminių dendritinių ląstelių lygio padidėjimą viename ar keliuose mėginiuose, paimtuose iš tiriamojo, palyginti su ribiniu lygiu arba palyginti su lygiu po vieno polinukleotido, koduojančio IL-23, IL-36-gama arba OX40L polipeptidą, skyrimo, iii) efektorių ir supresorių T ląstelių santykio padidėjimas viename arba keliuose mėginiuose, gautuose iš tiriamojo, palyginti su ribiniu lygiu arba palyginti su santykiu po vieno polinukleotido, koduojančio OX40L polipeptidą, skyrimo, iv) efektorinių atminties T ląstelių lygio padidėjimą viename arba keliuose mėginiuose, gautuose iš tiriamojo, palyginti su ribiniu lygiu arba palyginti su lygiu po vieno polinukleotido, koduojančio OX40L polipeptidą, skyrimo, v) PDL1 ekspresijos lygio padidėjimas viename ar keliuose mėginiuose, gautuose iš tiriamojo, palyginti su ribiniu lygiu arba palyginti su lygiu po vieno polinukleotido, koduojančio IL-23, IL-36-gama arba OX40L polipeptidą, skyrimo, arba vi) jų derinys ir (arba)

h) vienas arba daugiau iš: i) T ląstelių infiltracijos tiriamojo navike, ii) T ląstelių infiltracijos tiriamojo navike ir (arba) iii) tiriamojo atminties T ląstelių atsako yra nukreipti į priešnavikinį imuninį atsaką ir (arba)

i) būdas apima vienos arba daugiau minėtų mRNR intratumorinį įvedimą.