

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45027 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 38/20; A61K 9/51; C12N 15/67; C07K 14/54; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **28.02.2023**

- 
- (21) N° Dépôt : **45027**
- (22) Date de Dépôt : **18.05.2017**
- (30) Données de Priorité : **18.05.2016 US 201662338483 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/033422 18.05.2017**
- (71) Demandeur(s) : **ModernaTX, Inc., 200 Technology Square Cambridge, MA 02139 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **HOGÉ, Stephen ; BENENATO, Kerry ; PRESNYAK, Vladimir ; FREDERICK, Joshua ; HEWITT, Susannah ; BAI, Ailin ; MCFADYEN, Iain ; KUMARASINGHE, Ellalahewage Sathyajith**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17726458.7**

- 
- (54) Titre : **POLYNUCLÉOTIDES CODANT POUR L'INTERLEUKINE 12 (IL-12) ET LEURS UTILISATIONS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des polynucléotides comprenant un cadre de lecture ouvert de nucléosides liés codant pour l'interleukine 12 (IL-12) humaine, des fragments fonctionnels de ceux-ci, et des protéines de fusion comprenant IL-12. Dans certains modes de réalisation, le cadre de lecture ouvert est optimisé en séquence. Dans des modes de réalisation particuliers, l'invention concerne des polynucléotides à séquence optimisée comprenant des nucléotides codant pour la séquence polypeptidique de l'IL-12 humaine, ou des séquences ayant une identité de séquence élevée avec ces polynucléotides à séquence optimisée.

REVENDICATIONS

1. Composition destinée à une utilisation dans un procédé de réduction de la taille d'une tumeur ou d'inhibition de la croissance d'une tumeur chez un sujet en ayant besoin, dans laquelle

(a) la composition comprend un ARNm codant pour un polypeptide d'IL-12, dans laquelle l'ARNm comprend un cadre de lecture ouvert (« ORF ») codant pour un polypeptide de sous-unité p40 d'interleukine 12 (« IL12B ») et un polypeptide de sous-unité p35 d'interleukine 12 (« IL12A »),

(b) l'ARNm est formulé sous forme d'une nanoparticule lipidique qui comprend un lipide cationique, un phospholipide, un stérol et un lipide modifié par du PEG, et

(c) le procédé comprend l'administration au sujet d'une quantité efficace de ladite composition par voie intratumorale.

2. Composition destinée à une utilisation selon la revendication 1, comprenant en outre l'administration au sujet d'une quantité efficace d'une composition comprenant un ARNm comprenant un ORF codant pour un polypeptide inhibiteur de point de contrôle ou d'une quantité efficace d'une composition comprenant un polypeptide inhibiteur de point de contrôle, dans laquelle éventuellement

(a) le polypeptide inhibiteur de point de contrôle inhibe PD1, PD-L1, CTLA-4, ou une combinaison de ceux-ci ; et/ou

(b) le polypeptide inhibiteur de point de contrôle comprend un anticorps,

dans laquelle en outre éventuellement l'anticorps est un anticorps anti-CTLA-4 ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à CTLA-4, un anticorps anti-PD1 ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à PD1, un anticorps anti-PD-L1 ou un

fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à PD-L1, ou une combinaison de ceux-ci ; dans laquelle, en outre éventuellement, l'anticorps anti-PD-L1 est l'atézolizumab, l'avélumab ou le durvalumab ; l'anticorps anti-CTLA-4 est le trémélimumab ou l'ipilimumab ; l'anticorps anti-PD-1 est le nivolumab ou le pembrolizumab ; et/ou

(c) la composition selon la revendication 1 seule, ou en combinaison avec la composition comprenant un ARNm comprenant un ORF codant pour un polypeptide inhibiteur de point de contrôle ou la composition comprenant un polypeptide inhibiteur de point de contrôle active les lymphocytes T chez le sujet.

3. Composition destinée une utilisation dans un procédé de (i) activation des lymphocytes T chez un sujet en ayant besoin, (ii) augmentation d'un rapport effecteur à suppresseur des lymphocytes T dans une tumeur d'un sujet en ayant besoin, (iii) augmentation du nombre de cellules Natural Killer (NK) activées chez un sujet en ayant besoin, et/ou (vi) augmentation des cellules dendritiques à présentation croisée dans une tumeur d'un sujet en ayant besoin, dans laquelle

(a) la composition comprend un ARNm codant pour un polypeptide d'IL-12, dans laquelle l'ARNm comprend un ORF codant pour un polypeptide d'IL12B et un polypeptide d'IL12A,

(b) l'ARNm est formulé sous forme d'une nanoparticule lipidique qui comprend un lipide cationique, un phospholipide, un stérol et un lipide modifié par du PEG, et

(c) le procédé comprend l'administration au sujet d'une quantité efficace de ladite composition par voie intratumorale.

4. Composition destinée à une utilisation selon la revendication 2(c) ou 3, dans laquelle l'activation des

lymphocytes T comprend l'induction de la prolifération des lymphocytes T ; et/ou dans laquelle l'activation des lymphocytes T comprend l'induction d'une infiltration de lymphocytes T dans la tumeur ou l'augmentation du nombre de lymphocytes T infiltrant la tumeur ; et/ou dans laquelle l'activation des lymphocytes T comprend l'induction d'une réponse des lymphocytes T mémoires ; et/ou dans laquelle les lymphocytes T activés comprennent des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>, ou les deux.

5. Composition destinée à une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle

(a) l'administration de la composition seule ou en combinaison avec une composition comprenant un ARNm comprenant un ORF codant pour un polypeptide inhibiteur de point de contrôle ou une composition comprenant un polypeptide inhibiteur de point de contrôle augmente un rapport effecteur à suppresseur des lymphocytes T dans la tumeur, dans laquelle éventuellement le rapport effecteur à suppresseur des lymphocytes T est un rapport des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> : lymphocytes T régulateurs (Treg), dans laquelle en outre éventuellement le rapport CD8<sup>+</sup> : Treg est d'au moins 10, d'au moins 20, d'au moins 30, d'au moins 40, d'au moins 50, d'au moins 60, d'au moins 70, d'au moins 80, d'au moins 90, d'au moins 100, d'au moins 110, d'au moins 120, d'au moins 130, d'au moins 140 ou d'au moins 150 ; et/ou

(b) l'administration de la composition augmente en outre le nombre de cellules NK activées chez le sujet, dans laquelle éventuellement le nombre de cellules NK activées est augmenté d'au moins environ deux fois, d'au moins environ trois fois, d'au moins environ quatre fois, d'au moins environ cinq fois, d'au moins environ six fois, d'au moins environ sept fois, d'au moins environ huit fois, d'au moins environ neuf fois ou d'au moins environ dix fois ; et/ou les cellules NK activées

augmentées sont maintenues pendant au moins environ un jour, au moins environ deux jours, au moins environ trois jours, au moins environ quatre jours, au moins environ cinq jours, au moins environ six jours, au moins environ sept jours, au moins environ huit jours, au moins environ neuf jours, au moins environ dix jours, au moins environ 11 jours, au moins environ 12 jours, au moins environ 13 jours ou au moins environ 14 jours ; et/ou

(c) l'administration de la composition augmente les cellules dendritiques à présentation croisée dans la tumeur du sujet, dans laquelle éventuellement les cellules dendritiques à présentation croisée sont des cellules CD103<sup>+</sup>.

6. Composition destinée à une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle l'administration de la composition réduit la taille d'une tumeur distale ou inhibe la croissance d'une tumeur distale chez le sujet.

7. Composition destinée à une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle le polypeptide d'IL12B et le polypeptide d'IL12A sont fusionnés directement ou par un acide nucléique codant pour un segment de liaison, dans laquelle éventuellement

(i) le polypeptide d'IL12B est situé à l'extrémité 5' du polypeptide d'IL12A ou du segment de liaison, ou

(ii) le polypeptide d'IL12A est situé à l'extrémité 5' du polypeptide d'IL12B ou du segment de liaison ; et/ou

(iii) le polypeptide d'IL12B comprend une séquence d'acides aminés identique à au moins 80 %, au moins 90 %, au moins 95 %, ou au moins 98 % aux acides aminés 23 à 328 de SEQ ID NO: 48, dans laquelle la séquence d'acides aminés a une activité d'IL12B ; et/ou

(iv) le polypeptide d'IL12A comprend une séquence d'acides

aminés identique à au moins 80 %, au moins 90 %, au moins 95 %, ou au moins 98 % aux acides aminés 336 à 532 de SEQ ID NO: 48, dans laquelle la séquence d'acides aminés a une activité d'IL12A ; et/ou

(v) l'ARNm comprend une séquence nucléotidique codant pour un peptide signal, dans laquelle éventuellement le peptide signal est un peptide signal d'IL12B ; et/ou le peptide signal comprend une séquence d'acides aminés identique à au moins environ 80 %, au moins 90 %, au moins 95 %, ou au moins 98 % aux acides aminés 1 à 22 de SEQ ID NO: 48 ; et/ou

(vi) l'ORF code pour un polypeptide d'IL12B lié de manière opérationnelle via un segment de liaison à un polypeptide d'IL12A ; et/ou

(vii) l'ORF code pour un peptide signal d'IL12B, un polypeptide d'IL12B, un segment de liaison et un polypeptide d'IL12A ; et/ou

(viii) le segment de liaison comprend un segment de liaison Gly/Ser, dans laquelle éventuellement le segment de liaison Gly/Ser comprend  $(G_nS)_m$ , dans laquelle n vaut 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 ou 20 et m vaut 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 ou 20, dans laquelle en outre éventuellement le segment de liaison Gly/Ser comprend  $(G_nS)_m$ , et dans laquelle n vaut 6 et m vaut 1.

8. Composition destinée à une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle

(a) le polypeptide d'IL12 comprend une séquence d'acides aminés identique à au moins 80 %, au moins 90 %, au moins 95 %, ou au moins 98 % à SEQ ID NO: 48 ;

(b) l'ARNm comprend une séquence nucléotidique identique à au moins 60 %, au moins 70 %, au moins 80 %, au moins 90 %, au moins 95 %, au moins 98 %, ou au moins 99 % à une séquence nucléotidique choisie dans le groupe constitué par SEQ ID NO: 5 à 44, 236 et 237 ;

(c) l'ARNm comprend une séquence nucléotidique identique à au moins 60 %, au moins 70 %, au moins 80 %, au moins 90 %, au moins 95 %, au moins 98 %, ou au moins 99 % à SEQ ID NO: 236 ou 237 ; et/ou

(d) l'ARNm comprend un ORF comprenant au moins un nucléoside chimiquement modifié, dans laquelle éventuellement

(i) l'au moins un nucléoside modifié chimiquement est choisi dans le groupe constitué par la pseudouridine, la N1-méthylpseudouridine, la 5-méthylcytosine, la 5-méthoxyuridine et une combinaison de celles-ci ;

(ii) les nucléosides dans l'ORF sont modifiés chimiquement par au moins 10 %, au moins 20 %, au moins 30 %, au moins 40 %, au moins 50 %, au moins 60 %, au moins 70 %, au moins 80 %, au moins 90 %, au moins 95 %, au moins 99 %, ou 100 % ; et/ou

(iii) les nucléosides chimiquement modifiés dans l'ORF sont choisis dans le groupe constitué par l'uridine, l'adénine, la cytosine, la guanine et toute combinaison de celles-ci.

9. Composition destinée à une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle

(a) les nucléosides d'uridine dans l'ORF sont modifiés chimiquement par au moins 10 %, au moins 20 %, au moins 30 %, au moins 40 %, au moins 50 %, au moins 60 %, au moins 70 %, au moins 80 %, au moins 90 %, au moins 95 %, au moins 99 %, ou 100 % ;

(b) les nucléosides d'adénosine dans l'ORF sont modifiés chimiquement par au moins 10 %, au moins 20 %, au moins 30 %, au moins 40 %, au moins 50 %, au moins 60 %, au moins 70 %, au moins 80 %, au moins 90 %, au moins 95 %, au moins 99 %, ou 100 % ;

(c) les nucléosides de cytidine dans l'ORF sont modifiés chimiquement par au moins 10 %, au moins 20 %, au moins 30 %, au moins 40 %, au moins 50 %, au moins 60 %, au moins 70 %, au moins 80 %, au moins 90 %, au moins 95 %, au moins 99 %, ou

100 % ;

(d) les nucléosides de guanosine dans l'ORF sont modifiés chimiquement par au moins 10 %, au moins 20 %, au moins 30 %, au moins 40 %, au moins 50 %, au moins 60 %, au moins 70 %, au moins 80 %, au moins 90 %, au moins 95 %, au moins 99 %, ou 100 % ; et/ou

(e) l'ARNm comprend un site de liaison au miARN, dans laquelle éventuellement

(i) le site de liaison au miARN est un site de liaison au miR-122 ; et/ou

(ii) le site de liaison au miARN est un site de liaison au miR-122-3p ou au miR-122-5p, ou

(iii) le site de liaison au miARN comprend une séquence nucléotidique identique à au moins 80 %, au moins 85 %, au moins 90 %, au moins 95 %, ou 100 % à aacgccauua ucacacuaaa ua (SEQ ID NO: 51), dans laquelle le site de liaison au miARN se lie à miR-122 ; ou

(iv) le site de liaison au miARN comprend une séquence nucléotidique identique à au moins 80 %, au moins 85 %, au moins 90 %, au moins 95 %, ou 100 % à uggaguguga caaugguguu ug (SEQ ID NO: 53), dans laquelle le site de liaison au miARN se lie à miR-122 ; ou

(v) le site de liaison au miARN comprend une séquence nucléotidique identique à au moins 80 %, au moins 85 %, au moins 90 %, au moins 95 %, ou 100 % à caaacaccou ugucacacuc ca (SEQ ID NO: 54), dans laquelle le site de liaison au miARN se lie à miR-122.

10. Composition destinée à une utilisation selon une quelconque revendication précédente, dans laquelle l'ARNm

(a) comprend une région non traduite en 5' (UTR), dans laquelle éventuellement l'UTR en 5' comprend une séquence d'acides nucléiques identique à au moins 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou 100 % à une séquence répertoriée dans le

tableau 3 ; et/ou

(b) comprend une région non traduite en 3' (UTR), dans laquelle éventuellement l'UTR en 3' comprend une séquence d'acides nucléiques identique à au moins 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou 100 % à une séquence répertoriée dans le tableau 4A ou 4B, et/ou l'ARNm comprend un site de liaison au miARN dans l'UTR en 3', dans laquelle en outre éventuellement le polynucléotide comprend une séquence d'espacement nucléotidique fusionnée au site de liaison au miARN dans laquelle en outre éventuellement la séquence d'espacement nucléotidique comprend au moins 10 nucléotides, au moins 20 nucléotides, au moins 30 nucléotides, au moins 40 nucléotides, au moins 50 nucléotides, au moins 60 nucléotides, au moins 70 nucléotides, au moins 80 nucléotides, au moins 90 nucléotides ou au moins 100 nucléotides ; et/ou

(c) comprend une structure de coiffe terminal en 5' ; dans laquelle éventuellement la structure de coiffe terminale en 5' est un Cap0, Cap1, ARCA, inosine, N1-méthyl-guanosine, 2'fluoro-guanosine, 7-déaza-guanosine, 8-oxo-guanosine, 2-amino-guanosine, LNA-guanosine, 2-azidoguanosine, Cap2, Cap4, 5' methylG cap, ou un analogue de ceux-ci, et/ou

(d) comprend une queue polyA en 3' ; et/ou

(e) comprend au moins deux, au moins trois, au moins quatre, au moins cinq, au moins six, au moins sept, au moins huit, au moins neuf ou au moins dix sites de liaison au miARN ; et/ou

(f) comprend un ORF à codons optimisés ; et/ou

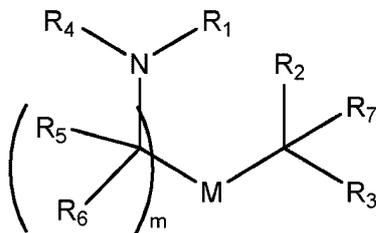
(g) est un polynucléotide transcrit *in vitro* (IVT) et/ou est circulaire.

11. Composition destinée à une utilisation selon une quelconque revendication précédente, dans laquelle la nanoparticule lipidique comprend

(a) le lipide choisi dans le groupe constitué par DLin-DMA, DLin-K-DMA, 98N12-5, C12-200, DLin-MC3-DMA, DLin-KC2-DMA,

DODMA, PLGA, PEG, PEG-DMG, les lipides pégylés, les lipides d'alcools aminés, KL22 et leurs combinaisons ; ou

(b) un composé ayant la formule (I)



(I),

ou un sel ou un stéréoisomère de celui-ci, dans laquelle  $R_1$  est choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{5-20}$ , un alcényle en  $C_{5-20}$ ,  $-R^*YR''$ ,  $-YR''$ , et  $-R''M'R'$  ;

$R_2$  et  $R_3$  sont choisis indépendamment dans le groupe constitué par H, un alkyle en  $C_{1-14}$ , un alcényle en  $C_{2-14}$ ,  $-R^*YR''$ ,  $-YR''$ , et  $-R^*OR''$ , ou  $R_2$  et  $R_3$ , ensemble avec l'atome auquel ils sont liés, forment un hétérocycle ou un carbocycle ;

$R_4$  est choisi dans le groupe constitué par un carbocycle en  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_nQ$ ,  $-(CH_2)_nCHQR$ ,  $-CHQR$ ,  $-CQ(R)_2$  et un alkyle en  $C_{1-6}$  non substitué, où Q est choisi parmi un carbocycle, un hétérocycle,  $-OR$ ,  $-O(CH_2)_nN(R)_2$ ,  $-C(O)OR$ ,  $-OC(O)R$ ,  $-CX_3$ ,  $-CX_2H$ ,  $-CXH_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R)_2$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-N(R)C(O)R$ ,  $-N(R)S(O)_2R$ ,  $-N(R)C(O)N(R)_2$ ,  $-N(R)C(S)N(R)_2$  et  $-C(R)N(R)_2C(O)OR$ , et chaque n est choisi indépendamment parmi 1, 2, 3, 4 et 5 ;

chaque  $R_5$  est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{1-3}$ , un alcényle en  $C_{2-3}$  et H ;

chaque  $R_6$  est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{1-3}$ , un alcényle en  $C_{2-3}$  et H ;

M et M' sont choisis indépendamment parmi  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(S)S-$ ,  $-SC(S)-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-P(O)(OR')O-$ ,  $-S(O)_2-$ , un groupe aryle et un groupe hétéroaryle ;

$R_7$  est choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{1-3}$ , un alcényle en  $C_{2-3}$  et H ;

chaque R est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{1-3}$ , un alcényle en  $C_{2-3}$  et H ;

chaque R' est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en C<sub>1-18</sub>, un alcényle en C<sub>2-18</sub>, -R\*YR'', -YR'' et H ;  
chaque R'' est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en C<sub>3-14</sub> et un alcényle en C<sub>3-14</sub> ;

chaque R\* est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en C<sub>1-12</sub> et un alcényle en C<sub>2-12</sub> ;

chaque Y est indépendamment un carbocycle en C<sub>3-6</sub> ;

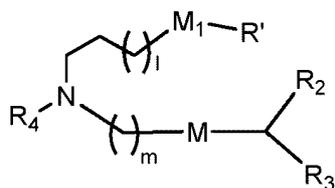
chaque X est indépendamment choisi dans le groupe constitué par F, Cl, Br et I ; et

m est choisi parmi 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13 ; et

à condition que lorsque R<sub>4</sub> est -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Q, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHQR, -CHQR ou -CQ(R)<sub>2</sub>, alors (i) Q n'est pas -N(R)<sub>2</sub> lorsque n vaut 1, 2, 3, 4 ou 5, ou (ii) Q n'est pas un hétérocycloalkyle à 5, 6 ou 7 chaînons lorsque n vaut 1 ou 2 ;

dans laquelle éventuellement

(i) le composé est de formule (IA) :



(IA),

ou un sel ou un stéréoisomère de celui-ci, dans laquelle

l est choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5 ;

m est choisi parmi 5, 6, 7, 8 et 9 ;

M<sub>1</sub> est une liaison ou M' ;

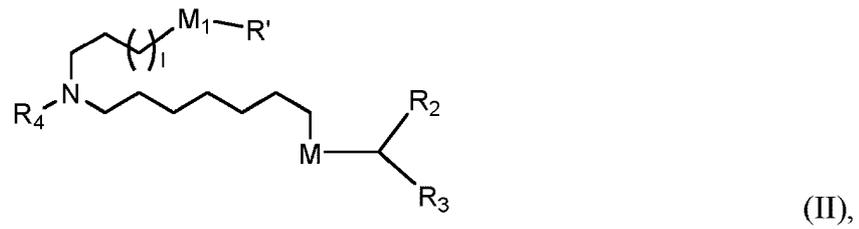
R<sub>4</sub> est un alkyle en C<sub>1-3</sub> non substitué, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Q, dans laquelle n vaut 1, 2, 3, 4 ou 5 et Q est OH, -NHC(S)N(R)<sub>2</sub>, ou -NHC(O)N(R)<sub>2</sub> ;

M et M' sont choisis indépendamment parmi -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, un groupe aryle, et un groupe hétéroaryle ; et

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont choisis indépendamment dans le groupe constitué par H, un alkyle en C<sub>1-14</sub> et un alcényle en C<sub>2-14</sub>,

dans laquelle de préférence m vaut 5, 7, ou 9 ; ou

(ii) le composé est de formule (II) :



ou un sel ou un stéréoisomère de celui-ci, dans laquelle  
1 est choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5 ;

M<sub>1</sub> est une liaison ou M' ;

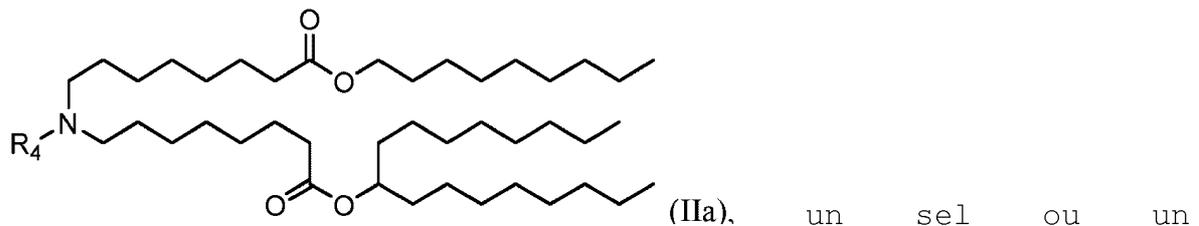
R<sub>4</sub> est un alkyle en C<sub>1-3</sub> non substitué, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Q, dans laquelle n vaut 2, 3 ou 4 et Q est OH, -NHC(S)N(R)<sub>2</sub>, ou -NHC(O)N(R)<sub>2</sub> ;

M et M' sont choisis indépendamment parmi -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, un groupe aryle, et un groupe hétéroaryle ; et

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont choisis indépendamment dans le groupe constitué par H, un alkyle en C<sub>1-14</sub> et un alcényle en C<sub>2-14</sub> ; ou

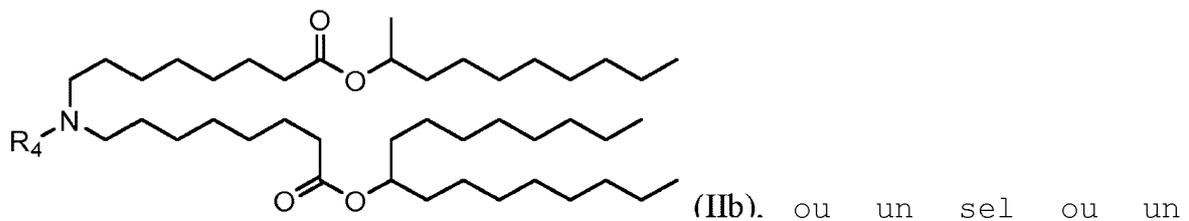
(iii) le composé est choisi parmi le composé 1 au composé 147, et les sels et stéréoisomères de ceux-ci ; ou

(iv) le composé est de formule (IIa),



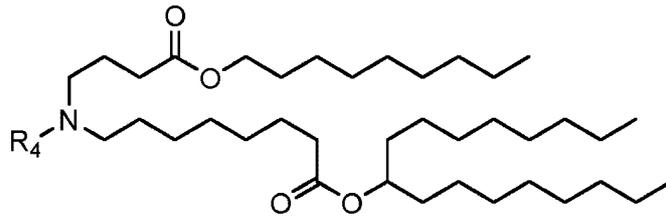
stéréoisomère de celui-ci ; ou

(v) le composé est de formule (IIb),

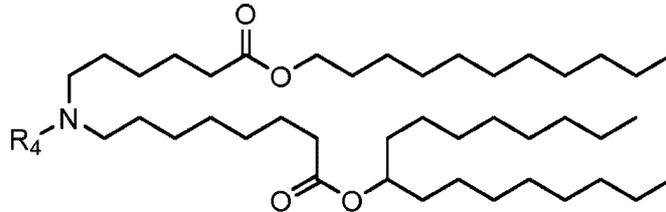


stéréoisomère de celui-ci ; ou

(vi) le composé répond à la formule (IIc) ou (IIe),



(IIc),

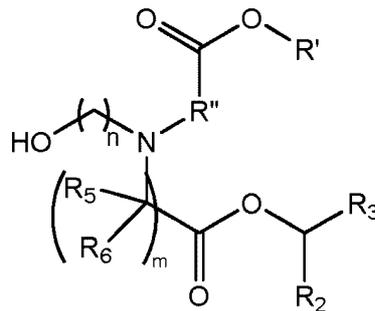


(IIe),

ou un sel ou un stéréoisomère de celui-ci ; ou

(vii)  $R_4$  dans la formule I est choisi parmi  $-(CH_2)_nQ$  et  $-(CH_2)_nCHQR$ , dans laquelle  $Q$ ,  $R$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus en (b) ou (b)(i) ; ou

(viii) le composé est de formule (IIId),



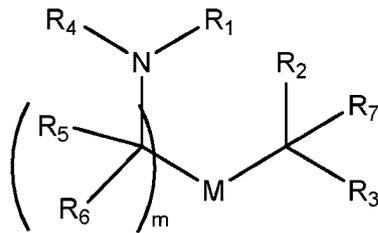
(IIId),

ou un sel ou un stéréoisomère de celui-ci,

dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont choisis indépendamment dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{5-14}$  et un alcényle en  $C_{5-14}$ ,  $n$  est choisi parmi 2, 3 et 4, et  $R'$ ,  $R''$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $m$  sont tels que définis ci-dessus en (b) ou (b)(i), dans laquelle éventuellement  $R_2$  est un alkyle en  $C_8$ , et/ou  $R_3$  est un alkyle en  $C_5$ , un alkyle en  $C_6$ , un alkyle en  $C_7$ , un alkyle en  $C_8$  ou un alkyle en  $C_9$ , et/ou  $m$  vaut 5, 7 ou 9, et/ou chaque  $R_5$  est H, dans laquelle éventuellement en outre chaque  $R_6$  est H.

12. Composition destinée à une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la

nanoparticule lipidique comprend un composé ayant la formule (I)



(I),

ou un sel ou un stéréoisomère de celui-ci, dans laquelle  $R_1$  est choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{5-30}$ , un alcényle en  $C_{5-20}$ ,  $R^*YR''$ ,  $YR''$ , et  $-R''M'R'$  ;

$R_2$  et  $R_3$  sont choisis indépendamment dans le groupe constitué par H, un alkyle en  $C_{1-14}$ , un alcényle en  $C_{2-14}$ ,  $-R^*YR''$ ,  $YR''$ , et  $R^*OR''$ , ou  $R_2$  et  $R_3$ , ensemble avec l'atome auquel ils sont liés, forment un hétérocycle ou un carbocycle ;

$R_4$  est choisi dans le groupe consistant en un carbocycle en  $C_{3-6}$ ,  $(CH_2)_nQ$ ,  $-(CH_2)_nCHQR$ ,  $-CHQR$ ,  $CQ(R)_2$  et un alkyle en  $C_{1-6}$  non substitué, où Q est choisi parmi un carbocycle, un hétérocycle, OR,  $O(CH_2)_nN(R)_2$ ,  $C(O)OR$ ,  $OC(O)R$ ,  $CX_3$ ,  $CX_2H$ ,  $CXH_2$ , CN,  $-N(R)_2$ ,  $C(O)N(R)_2$ ,  $N(R)C(O)R$ ,  $N(R)S(O)_2R$ ,  $N(R)C(O)N(R)_2$ ,  $-N(R)C(S)N(R)_2$ ,  $-N(R)R_8$ ,  $-O(CH_2)_nOR$ ,  $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$ ,  $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$ ,  $-OC(O)N(R)_2$ ,  $-N(R)C(O)OR$ ,  $-N(OR)C(O)R$ ,  $-N(OR)S(O)_2R$ ,  $-N(OR)C(O)OR$ ,  $-N(OR)C(O)N(R)_2$ ,  $-N(OR)C(S)N(R)_2$ ,  $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$ ,  $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$ ,  $-C(=NR_9)N(R)_2$ ,  $-C(=NR_9)R$ ,  $-C(O)N(R)OR$  et  $C(R)N(R)_2C(O)OR$ , et chaque n est choisi indépendamment parmi 1, 2, 3, 4, et 5 ;

chaque  $R_5$  est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{1-3}$ , un alcényle en  $C_{2-3}$  et H ;

chaque  $R_6$  est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{1-3}$ , un alcényle en  $C_{2-3}$  et H ;

M et M' sont choisis indépendamment parmi  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)N(R')$ ,  $-N(R')C(O)-$ ,  $-(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-(S)S-$ ,  $-S-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-P(O)(OR')O-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S-S-$ , un groupe aryle et un groupe hétéroaryle ;

$R_7$  est choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{1-3}$ ,

un alcényle en C<sub>2-3</sub> et H ;

R<sub>8</sub> est choisi dans le groupe constitué par un carbocycle et un hétérocycle en C<sub>3-6</sub> ;

R<sub>9</sub> est choisi dans le groupe constitué par H, CN, NO<sub>2</sub>, un alkyle en C<sub>1-6</sub>, -OR, -S(O)<sub>2</sub>R, -S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, un alcényle en C<sub>2-6</sub>, un carbocycle et un hétérocycle en C<sub>3-6</sub> ;

chaque R est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en C<sub>1-3</sub>, un alcényle en C<sub>2-3</sub> et H ;

chaque R' est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en C<sub>1-18</sub>, un alcényle en C<sub>2-18</sub>, -R\*YR'', -YR'' et H ;

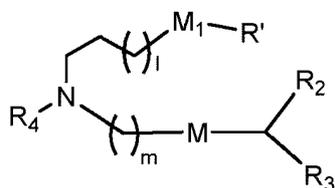
chaque R'' est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en C<sub>3-14</sub> et un alcényle en C<sub>3-14</sub> ;

chaque R\* est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en C<sub>1-12</sub> et un alcényle en C<sub>2-12</sub> ;

chaque Y est indépendamment un carbocycle en C<sub>3-6</sub> ;

chaque X est choisi indépendamment dans le groupe constitué par F, Cl, Br et I ; et m est choisi parmi 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13 ; et

à condition que lorsque R<sub>4</sub> est -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Q, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHQR, -CHQR ou -CQ(R)<sub>2</sub>, alors (i) Q n'est pas -N(R)<sub>2</sub> lorsque n vaut 1, 2, 3, 4 ou 5, ou (ii) Q n'est pas un hétérocycloalkyle à 5, 6 ou 7 chaînons lorsque n vaut 1 ou 2 ; dans laquelle éventuellement (a) l'agent de délivrance comprend le composé de formule (IA) :



(IA),

ou un sel ou un stéréoisomère de celui-ci, dans laquelle

l est choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5 ;

m est choisi parmi 5, 6, 7, 8 et 9 ;

M<sub>1</sub> est une liaison ou M' ;

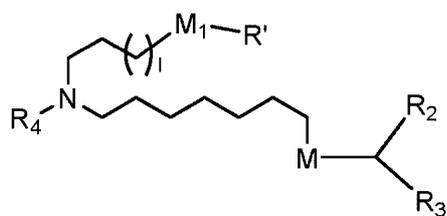
$R_4$  est un alkyle en  $C_{1-3}$  non substitué, ou  $(CH_2)_nQ$ , dans laquelle  $Q$  est  $OH$ ,  $NHC(S)N(R)_2$ , ou  $-NHC(O)N(R)_2$ ,  $-NHC(O)N(R)_2$ ,  $-N(R)C(O)R$ ,  $-N(R)S(O)_2R$ ,  $-N(R)R_8$ ,  $-NHC(=NR_9)N(R)_2$ ,  $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$ ,  $-OC(O)N(R)_2$ ,  $-N(R)C(O)OR$ , un hétéroaryle ou un hétérocycloalkyle ;

$M$  et  $M'$  sont choisis indépendamment parmi  $-(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)N(R')$ ,  $-P(O)(OR')O-$ ,  $-S-S-$ , un groupe aryle, et un groupe hétéroaryle ; et

$R_2$  et  $R_3$  sont choisis indépendamment dans le groupe constitué par  $H$ , un alkyle en  $C_{1-14}$  et un alcényle en  $C_{2-14}$  ;

dans laquelle en outre éventuellement  $m$  vaut 5, 7, ou 9 ;  
et/ou

(b) le composé est de formule (II)



(II),

ou un sel ou un stéréoisomère de celui-ci, dans laquelle  $l$  est choisi parmi 1, 2, 3, 4 et 5 ;

$M_1$  est une liaison ou  $M'$  ;

$R_4$  est un alkyle en  $C_{1-3}$  non substitué, ou  $(CH_2)_nQ$ , dans laquelle  $n$  vaut 2, 3 ou 4, et  $Q$  est  $OH$ ,  $NHC(S)N(R)_2$ , ou  $-NHC(O)N(R)_2$ ,  $-N(R)C(O)R$ ,  $-N(R)S(O)_2R$ ,  $-N(R)R_8$ ,  $-NHC(=NR_9)N(R)_2$ ,  $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$ ,  $-OC(O)N(R)_2$ ,  $-N(R)C(O)OR$ , un hétéroaryle ou un hétérocycloalkyle ;

$M$  et  $M'$  sont choisis indépendamment parmi  $-(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)N(R')$ ,  $-P(O)(OR')O-$ ,  $-S-S-$ , un groupe aryle et un groupe hétéroaryle ; et

$R_2$  et  $R_3$  sont choisis indépendamment dans le groupe constitué par  $H$ , un alkyle en  $C_{1-14}$  et un alcényle en  $C_{2-14}$  ; et/ou

(c)  $M_1$  est  $M'$ , dans laquelle éventuellement  $M$  et  $M'$  sont indépendamment  $-C(O)O-$  ou  $-OC(O)-$  ; et/ou

(d) dans laquelle  $l$  vaut 1, 3, ou 5 ; et/ou

(e) le composé est choisi dans le groupe constitué par le composé 1 au composé 232, des sels et stéréoisomères de ceux-ci, et de toute combinaison de ceux-ci.

13. Composition destinée à une utilisation selon une quelconque revendication précédente, dans laquelle

(a) le phospholipide est choisi dans le groupe constitué par

la 1,2-dilinoléoyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine (DLPC),

la 1,2-dimyristoyl-*sn*-glycéro-phosphocholine (DMPC),

la 1,2-dioléoyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine (DOPC),

la 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine (DPPC),

la 1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine (DSPC),

la 1,2-diundécanyol-*sn*-glycéro-phosphocholine (DUPC),

la 1-palmitoyl-2-oléoyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine (POPC),

la 1,2-di-O-octadécényl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine (18:0 Diether PC),

la 1-oléoyl-2-cholestérylhémisuccinoyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine (OChemsPC),

la 1-hexadécyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine (C16 Lyso PC),

la 1,2-dilinoléoyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine,

la 1,2-diarachidonoyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine,

la 1,2-didocosahexaénoyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine,

la 1,2-dioléoyl-*sn*-glycéro-3-phosphoéthanolamine (DOPE),

la 1,2-diphytanoyl-*sn*-glycéro-3-phosphoéthanolamine (ME 16:0 PE),

la 1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro-3-phosphoéthanolamine,

la 1,2-dilinoléoyl-*sn*-glycéro-3-phosphoéthanolamine,

la 1,2-dilinolénoyl-*sn*-glycéro-3-phosphoéthanolamine,

la 1,2-diarachidonoyl-*sn*-glycéro-3-phosphoéthanolamine,

la 1,2-didocosahexaénoyl-*sn*-glycéro-3-phosphoéthanolamine,

un sel de sodium de 1,2-dioléoyl-*sn*-glycéro-3-phospho-*rac*-(1-glycérol) (DOPG), la sphingomyéline et des mélanges de ceux-ci ;

ou dans laquelle le phospholipide est choisi dans le groupe

constitué par

la 1-myristoyl-2-palmitoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (14:0-16:0 PC, MPPC),

la 1-myristoyl-2-stéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (14:0-18:0 PC, MSPC),

la 1-palmitoyl-2-acétyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (16:0-02:0 PC),

la 1-palmitoyl-2-myristoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (16:0-14:0 PC, PMPC),

la 1-palmitoyl-2-stéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (16:0-18:0 PC, PSPC),

la 1-palmitoyl-2-oléoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (16:0-18:1 PC POPC),

la 1-palmitoyl-2-linoléoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (16:0-18:2 PC, PLPC),

la 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (16:0-20:4 PC),

la 1-palmitoyl-2-docosahexaénoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (14:0-22:6 PC),

la 1-stéaroyl-2-myristoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (18:0-14:0 PC, SMPC),

la 1-stéaroyl-2-palmitoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (18:0-16:0 PC, SPPC),

la 1-stéaroyl-2-oléoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (18:0-18:1 PC, SOPC),

la 1-stéaroyl-2-linoléoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (18:0-18:2 PC),

la 1-stéaroyl-2-arachidonoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (18:0-20:4 PC),

la 1-stéaroyl-2-docosahexaénoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (18:0-22:6 PC),

la 1-oléoyl-2-myristoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (18:1-14:0 PC, OMPC),

la 1-oléoyl-2-palmitoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (18:1-16:0

PC, OPPC),

la 1-oléoyl-2-stéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (18:1-18:0 PC, OSPC),

la 1-palmitoyl-2-oléoyl-sn-glycéro-3-phosphoéthanolamine (16:0-18:1 PE, POPE),

la 1-palmitoyl-2-linoléoyl-sn-glycéro-3-phosphoéthanolamine (16:0-18:2 PE),

la 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycéro-3-phosphoéthanolamine (16:0-20:4 PE),

la 1-palmitoyl-2-docosahexaénoyl-sn-glycéro-3-phosphoéthanolamine (16:0-22:6 PE),

la 1-stéaroyl-2-oléoyl-sn-glycéro-3-phosphoéthanolamine (18:0-18:1 PE),

la 1-stéaroyl-2-linoléoyl-sn-glycéro-3-phosphoéthanolamine (18:0-18:2 PE),

la 1-stéaroyl-2-arachidonoyl-sn-glycéro-3-phosphoéthanolamine (18:0-20:4 PE),

la 1-stéaroyl-2-docosahexaénoyl-sn-glycéro-3-phosphoéthanolamine (18:0-22:6 PE),

la 1-oléoyl-2-cholestérylhémisuccinoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (OChemSPC), et toute combinaison de celles-ci ; et/ou

(b) le stérol est choisi dans le groupe constitué par le cholestérol, le fécostérol, le sitostérol, l'ergostérol, le campestérol, le stigmastérol, le brassicastérol, la tomatidine, l'acide ursolique, l'alpha-tocophérol et des mélanges de ceux-ci ; et/ou

(c) le lipide PEG est choisi dans le groupe constitué par une phosphatidyléthanolamine modifiée par un PEG, un acide phosphatidique modifié par un PEG, un céramide modifié par un PEG, une dialkylamine modifiée par un PEG, un diacylglycérol modifié par un PEG, un dialkylglycérol modifié par un PEG, et des mélanges de ceux-ci ; et/ou

(d) la nanoparticule lipidique comprend un lipide cationique

choisi dans le groupe constitué par la 3-(didodécylamino)-N1,N1,4-tridodécyl-1-pipérazineéthanamine (KL10),

la N1-[2-(didodécylamino)éthyl]-N1,N4,N4-tridodécyl-1,4-pipérazinediéthanamine (KL22),

le 14,25-ditridécyl-15,18,21,24-tétraaza-octatriacontane (KL25),

le 1,2-dilinoléyloxy-N,N-diméthylaminopropane (DLin-DMA),

le 2,2-dilinoléyl-4-diméthylaminométhyl-[1,3]-dioxolane (DLin-K-DMA),

le 4-(diméthylamino)butanoate d'heptatriaconta-6,9,28,31-tétraén-19-yle (DLin-MC3-DMA),

le 2,2-dilinoléyl-4-(2-diméthylaminométhyl)-[1,3]-dioxolane (DLin-KC2-DMA),

le 1,2-dioléyloxy-N,N-diméthylaminopropane (DODMA),

la 2-({8-[(3 $\beta$ )-cholest-5-én-3-yloxy]octyl}oxy)-N,N-diméthyl-3-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-dién-1-yloxy]propan-1-amine (Octyl-CLinDMA),

la (2R)-2-({8-[(3 $\beta$ )-cholest-5-én-3-yloxy]octyl}oxy)-N,N-diméthyl-3-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-dién-1-yloxy]propan-1-amine (Octyl-CLinDMA (2R)), et

la (2S)-2-({8-[(3 $\beta$ )-cholest-5-én-3-yloxy]octyl}oxy)-N,N-diméthyl-3-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-dién-1-yloxy]propan-1-amine (Octyl-CLinDMA (2S)) ; et/ou

(e) la nanoparticule lipidique comprend un composé d'amine quaternaire, dans laquelle éventuellement le composé d'amine quaternaire est choisi dans le groupe constitué par le 1,2-dioléoyl-3-triméthylammonium-propane (DOTAP),

le chlorure de N-[1-(2,3-dioléoyloxy)propyl]-N,N,N-triméthylammonium (DOTMA),

le chlorure de 1-[2-(oléoyloxy)éthyl]-2-oléyl-3-(2-hydroxyéthyl)imidazolinium (DOTIM),

le trifluoroacétate de 2,3-dioléyloxy-N-[2(sperminecarboxamido)éthyl]-N,N-diméthyl-1-propanaminium (DOSPA),

le bromure de N,N-distéaryl-N,N-diméthylammonium (DDAB),  
le bromure de N-(1,2-dimyristyloxyprop-3-yl)-N,N-diméthyl-N-hydroxyéthyl ammonium (DMRIE),  
le bromure de N-(1,2-dioléoyloxyprop-3-yl)-N,N-diméthyl-N-hydroxyéthyl ammonium (DORIE),  
le chlorure de N,N-dioléyl-N,N-diméthylammonium (DODAC),  
la 1,2-dilauroyl-sn-glycéro-3-éthylphosphocholine (DLePC),  
le 1,2-distéaroyl-3-triméthylammonium-propane (DSTAP),  
le 1,2-dipalmitoyl-3-triméthylammonium-propane (DPTAP),  
le 1,2-dilinoléoyl-3-triméthylammonium-propane (DLTAP),  
le 1,2-dimyristoyl-3-triméthylammonium-propane (DMTAP),  
la 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-éthylphosphocholine (DSePC),  
la 1,2-dipalmitoyl-sn-glycéro-3-éthylphosphocholine (DPePC),  
la 1,2-dimyristoyl-sn-glycéro-3-éthylphosphocholine (DMePC),  
la 1,2-dioléoyl-sn-glycéro-3-éthylphosphocholine (DOePC),  
la 1,2-di-(9Z-tétradécénoyl)-sn-glycéro-3-éthylphosphocholine (14:1 EPC),  
la 1-palmitoyl-2-oléoyl-sn-glycéro-3-éthylphosphocholine (16:0-18:1 EPC), et toute combinaison de ceux-ci.

14. Composition destinée à une utilisation selon une quelconque revendication précédente, dans laquelle

(a) l'administration traite un cancer,

dans lequel éventuellement le cancer est choisi dans le groupe constitué par le cancer corticosurrénalien, le cancer avancé, le cancer anal, l'anémie aplasique, le cancer des voies biliaires, le cancer de la vessie, le cancer des os, les métastases osseuses, les tumeurs cérébrales, le cancer du cerveau, le cancer du sein, le cancer infantile, le cancer d'origine primaire inconnue, la maladie de Castleman, le cancer du col de l'utérus, le cancer du colon/rectal, le cancer de l'endomètre, le cancer de l'œsophage, les tumeurs de la famille d'Ewing, le cancer de l'œil, le cancer de la vésicule biliaire, les tumeurs carcinoïdes gastro-

intestinales, les tumeurs stromales gastro-intestinales, la maladie trophoblastique gestationnelle, la maladie de Hodgkin, le sarcome de Kaposi, le carcinome à cellules rénales, le cancer du larynx et de l'hypopharynx, la leucémie lymphoïde aiguë, la leucémie myéloïde aiguë, la leucémie lymphoïde chronique, la leucémie myéloïde chronique, la leucémie myélomonocytaire chronique, le cancer du foie, le carcinome hépatocellulaire (CHC), le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du poumon à petites cellules, la tumeur carcinoïde pulmonaire, le lymphome de la peau, le mésothéliome malin, le myélome multiple, le syndrome myélodysplasique, le cancer des fosses nasales et des sinus paranasaux, le cancer du nasopharynx, le neuroblastome, le lymphome non hodgkinien, le cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx, l'ostéosarcome, le cancer de l'ovaire, le cancer du pancréas, le cancer du pénis, les tumeurs hypophysaires, le cancer de la prostate, le rétinoblastome, le rhabdomyosarcome, le cancer des glandes salivaires, le sarcome des tissus mous adultes, le cancer de la peau à cellules basales et squameuses, le mélanome, le cancer de l'intestin grêle, le cancer de l'estomac, le cancer des testicules, le cancer de la gorge, le cancer du thymus, le cancer de la thyroïde, le sarcome utérin, le cancer du vagin, le cancer de la vulve, la macroglobulinémie de Waldenstrom, la tumeur de Wilms, les cancers secondaires causés par le traitement du cancer et toute combinaison de ceux-ci ; et/ou

(b) la composition est administrée par un dispositif comprenant une pompe, un patch, un réservoir de médicament, un dispositif à aiguille courte, un dispositif à aiguille unique, un dispositif à aiguilles multiples, un dispositif à micro-aiguille, un dispositif d'injection à jet, un dispositif d'administration de poudre/particule balistique, un cathéter, une lumière, une cryosonde, une canule, une microcanule ou des dispositifs utilisant de la chaleur, de l'énergie RF, du

courant électrique ou toute combinaison de ceux-ci ; et/ou

(c) la quantité efficace est comprise entre environ 0,10 mg/kg et environ 1 000 mg/kg ; et/ou

(d) le sujet est un être humain.

15. Nanoparticule lipidique comprenant un ARNm codant pour un polypeptide d'IL12 humain, dans laquelle l'ARNm comprend un ORF codant pour un polypeptide d'IL12B humain lié de manière opérationnelle à un polypeptide d'IL12A humain, et la nanoparticule lipidique comprend un lipide cationique, un phospholipide, un stérol et un lipide modifié par du PEG.

16. Nanoparticule lipidique selon la revendication 15, dans laquelle

(a) le polypeptide d'IL12B est lié de manière opérationnelle au polypeptide d'IL12A par un segment de liaison peptidique ; et/ou

(b) le polypeptide d'IL12B est situé à l'extrémité 5' du polypeptide d'IL12A ou du segment de liaison peptidique ; ou

(c) le polypeptide d'IL12A est situé à l'extrémité 5' du polypeptide d'IL12B ou du segment de liaison peptidique ; et/ou

(d) le segment de liaison peptidique comprend un segment de liaison Gly/Ser, dans laquelle éventuellement le segment de liaison Gly/Ser comprend  $(G_nS)_m$ , dans laquelle n vaut 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 ou 20 et m vaut 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 ou 20, dans laquelle en outre éventuellement le segment de liaison Gly/Ser comprend  $(G_nS)_m$ , et dans laquelle n vaut 6 et m vaut 1 ; et/ou

(e) l'ORF code pour un peptide signal, dans laquelle éventuellement le peptide signal est un peptide signal d'IL12B humain ; et/ou

(f) le polypeptide d'IL12B humain comprend une séquence d'acides aminés présentée dans les acides aminés 23 à 328 de

SEQ ID NO: 48 ; et/ou

(g) le polypeptide d'IL12A humain comprend une séquence d'acides aminés présentée dans les acides aminés 336 à 532 de SEQ ID NO: 48 ; et/ou

(h) le polypeptide d'IL12B humain comprend une séquence d'acides aminés présentée dans les acides aminés 1 à 22 de SEQ ID NO: 48 ; et/ou

(i) le polypeptide d'IL12 humain comprend une séquence d'acides aminés présentée dans SEQ ID NO: 48 ; et/ou

(j) l'ARNm comprend un site de liaison au miARN, éventuellement un site de liaison au miR-122, en outre éventuellement un site de liaison au miR-122-3p ou au miR-122-5p ; en outre éventuellement un site de liaison au miR-122-5p comprenant la séquence présentée dans SEQ ID NO: 54 ; et/ou

(k) l'ARNm comprend un UTR en 3', dans laquelle éventuellement l'UTR en 3' comprend une séquence présentée dans SEQ ID NO: 240 et/ou éventuellement un site de liaison au miARN est situé dans l'UTR en 3' ; et/ou

(l) l'ARNm comprend un UTR en 5', dans laquelle éventuellement l'UTR en 5' comprend une séquence présentée dans SEQ ID NO: 39 ; et/ou

(m) l'ARNm comprend une structure de coiffe terminal en 5' ; dans laquelle éventuellement la structure de coiffe terminale en 5' est un Cap0, Cap1, ARCA, inosine, N1-méthyl-guanosine, 2'fluoro-guanosine, 7-déaza-guanosine, 8-oxo-guanosine, 2-amino-guanosine, LNA-guanosine, 2-azidoguanosine, Cap2, Cap4, 5' methylG cap, ou un analogue de ceux-ci ; et/ou

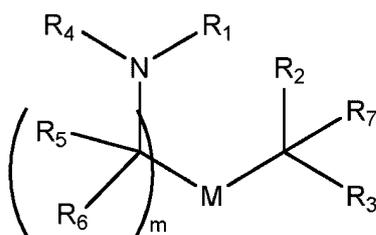
(n) l'ARNm comprend une queue polyA en 3' ; et/ou

(o) l'ARNm comprend la séquence présentée dans SEQ ID NO: 6 ou SEQ ID NO: 236 ou 237 ; et/ou

(p) l'ARNm comprend un ORF comprenant au moins un nucléoside modifié, dans laquelle éventuellement l'au moins un nucléoside chimiquement modifié est choisi dans le groupe constitué par la pseudouridine, la N1-méthylpseudouridine, la 5-

méthylcytosine, la 5-méthoxyuridine, et une combinaison de celles-ci, dans laquelle, de préférence, l'au moins un nucléoside chimiquement modifié est la N1-méthylpseudouridine ; et/ou

(q) dans laquelle la nanoparticule lipidique comprend de 30 % en moles à 70 % en moles, de 35 % en moles à 65 % en moles, de 40 % en moles à 60 % en moles ou de 45 % en moles à 55 % en moles d'un composé de formule (I) :



(I),

ou un sel ou un stéréoisomère de celui-ci, dans laquelle  $R_1$  est choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{5-20}$ , un alcényle en  $C_{5-20}$ ,  $-R^*YR''$ ,  $-YR''$ , et  $-R''M'R'$  ;

$R_2$  et  $R_3$  sont choisis indépendamment dans le groupe constitué par H, un alkyle en  $C_{1-14}$ , un alcényle en  $C_{2-14}$ ,  $-R^*YR''$ ,  $-YR''$ , et  $-R^*OR''$ , ou  $R_2$  et  $R_3$ , ensemble avec l'atome auquel ils sont liés, forment un hétérocycle ou un carbocycle ;

$R_4$  est choisi dans le groupe constitué par un carbocycle en  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_nQ$ ,  $-(CH_2)_nCHQR$ ,  $-CHQR$ ,  $-CQ(R)_2$  et un alkyle en  $C_{1-6}$  non substitué, où Q est choisi parmi un carbocycle, un hétérocycle,  $-OR$ ,  $-O(CH_2)_nN(R)_2$ ,  $-C(O)OR$ ,  $-OC(O)R$ ,  $-CX_3$ ,  $-CX_2H$ ,  $-CXH_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R)_2$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-N(R)C(O)R$ ,  $-N(R)S(O)_2R$ ,  $-N(R)C(O)N(R)_2$ ,  $-N(R)C(S)N(R)_2$  et  $-C(R)N(R)_2C(O)OR$ , et chaque n est choisi indépendamment parmi 1, 2, 3, 4 et 5 ;

chaque  $R_5$  est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{1-3}$ , un alcényle en  $C_{2-3}$  et H ;

chaque  $R_6$  est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{1-3}$ , un alcényle en  $C_{2-3}$  et H ;

M et M' sont choisis indépendamment parmi  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(S)S-$ ,  $-SC(S)-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-P(O)(OR')O-$ ,  $-S(O)_2-$ , un groupe aryle et un groupe

hétéroaryle ;

$R_7$  est choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{1-3}$ , un alcényle en  $C_{2-3}$  et H ;

chaque R est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{1-3}$ , un alcényle en  $C_{2-3}$  et H ;

chaque  $R'$  est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{1-18}$ , un alcényle en  $C_{2-18}$   $-R^*YR''$ ,  $-YR''$  et H ;

chaque  $R''$  est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{3-14}$  et un alcényle en  $C_{3-14}$  ;

chaque  $R^*$  est indépendamment choisi dans le groupe constitué par un alkyle en  $C_{1-12}$  et un alcényle en  $C_{2-12}$  ;

chaque Y est indépendamment un carbocycle en  $C_{3-6}$  ;

chaque X est choisi indépendamment dans le groupe constitué par F, Cl, Br et I ; et m est choisi parmi 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13 ; et

à condition que lorsque  $R_4$  est  $-(CH_2)_nQ$ ,  $-(CH_2)_nCHQR$ ,  $-CHQR$  ou  $-CQ(R)_2$ , alors (i) Q n'est pas  $-N(R)_2$  lorsque n vaut 1, 2, 3, 4 ou 5, ou (ii) Q n'est pas un hétérocycloalkyle à 5, 6 ou 7 chaînons lorsque n vaut 1 ou 2 ; et/ou

(r) le lipide cationique est le composé 18.

17. Nanoparticule lipidique selon la revendication 15 ou 16 destinée à une utilisation dans un procédé de traitement ou de retardement de la progression d'un cancer chez un individu, dans laquelle le médicament comprend la nanoparticule lipidique et un véhicule pharmaceutiquement acceptable facultatif, et dans laquelle le traitement comprend l'administration du médicament en combinaison avec une composition comprenant un polypeptide inhibiteur de point de contrôle et un véhicule pharmaceutiquement acceptable facultatif.

18. Kit comprenant un médicament comprenant une nanoparticule lipidique selon la revendication 15 ou 16 et un véhicule

pharmaceutiquement acceptable facultatif, et une notice d'emballage comprenant des instructions pour l'administration du médicament seul ou en combinaison avec une composition comprenant un polypeptide inhibiteur de point de contrôle et un véhicule pharmaceutiquement acceptable facultatif pour traiter ou retarder la progression d'un cancer chez un individu, dans lequel éventuellement le kit comprend en outre une notice d'emballage comprenant des instructions pour l'administration du premier médicament et du second médicament pour traiter ou retarder la progression d'un cancer chez un individu.

19. Composition comprenant la nanoparticule lipidique selon la revendication 15 ou 16 et, éventuellement, un véhicule pharmaceutiquement acceptable, destinée à une utilisation dans le traitement ou le retardement de la progression d'un cancer chez un individu, dans laquelle le traitement comprend l'administration intratumorale de ladite nanoparticule lipidique en combinaison avec une seconde composition, dans laquelle la seconde composition comprend un polypeptide inhibiteur de point de contrôle et un véhicule pharmaceutiquement acceptable facultatif.

20. Composition pharmaceutique comprenant la nanoparticule lipidique selon la revendication 15 ou 16 et un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable, dans laquelle éventuellement la nanoparticule lipidique est formulée pour une administration intratumorale.

21. Kit comprenant un récipient comprenant la composition pharmaceutique selon la revendication 20 et une notice d'emballage comprenant des instructions pour l'administration de la composition pharmaceutique pour traiter ou retarder la progression du cancer chez un individu, dans lequel

éventuellement la notice d'emballage comprend en outre des instructions pour l'administration de la composition pharmaceutique en combinaison avec une composition comprenant un polypeptide inhibiteur de point de contrôle et un véhicule pharmaceutiquement acceptable facultatif pour traiter ou retarder la progression d'un cancer chez un individu.