

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 886**

51 Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

C12N 15/88 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2019** **PCT/US2019/034651**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2019** **WO19232208**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2019** **E 19733242 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2024** **EP 3802558**

54 Título: **Lípidos catiónicos que comprenden una fracción esteroideal**

30 Prioridad:

30.05.2018 US 201862677821 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2024

73 Titular/es:

TRANSLATE BIO, INC. (100.0%)
200 West Street
Waltham, MA 02451, US

72 Inventor/es:

ZHANG, YI;
KARVE, SHRIRANG;
DEROSA, FRANK y
HEARTLEIN, MICHAEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 989 886 T3

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

Lípidos catiónicos que comprenden una fracción esteroideal

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE. UU. Nº 62/677.821, presentada el 30 de mayo de 2018.

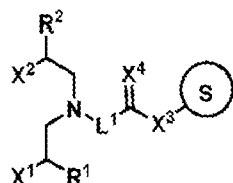
10 ANTECEDENTES

La administración de ácidos nucleicos se ha explorado ampliamente como una posible opción terapéutica para ciertos estados patológicos. En particular, la terapia con ARN mensajero (ARNm) se ha convertido en una opción cada vez más importante para el tratamiento de diversas enfermedades, incluidas aquellas asociadas con la deficiencia de una o más proteínas. El documento WO-A-2017/177869 divulga lípidos catiónicos para la transfección de genes en células de mamíferos, que no portan un sustituyente correspondiente a los grupos X^1 y X^2 de los compuestos de la presente invención.

RESUMEN

La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos útiles para la administración de ARNm. La administración de ARNm proporcionada por los lípidos catiónicos descritos en el presente documento puede dar lugar a una administración dirigida, reducir la frecuencia de administración, mejorar la tolerabilidad del paciente y proporcionar una terapia de ARNm más potente y menos tóxica para el tratamiento de una variedad de enfermedades, incluyendo, por ejemplo, cáncer, enfermedades cardiovasculares, fibrosis quística, enfermedades infecciosas y neurológicas.

En un aspecto, la presente invención proporciona un lípido catiónico que tiene una estructura según la Fórmula (I):



(I)

en donde

R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo C_1 - C_{30} , alquenilo C_2 - C_{30} , alquinilo C_2 - C_{30} , heteroalquilo C_1 - C_{30} , heteroalquenilo C_1 - C_{30} , heteroalquinilo C_1 - C_{30} , un polímero, cicloalquilo C_5 - C_6 , heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, arilo C_5 - C_6 o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde dicho alquilo C_1 - C_{30} no está sustituido o está sustituido con

uno o más de halógenos, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{OCO}_2\text{R}'$, -

NH_2 , $-\text{NHR}'$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{SR}'$ o $-\text{SO}_2\text{R}'$, en donde cada caso de R' independientemente es C_1 - C_{20} alifático; o en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente C_6 - C_{30} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, amino, tiol, éster y tioéster;

X^1 y X^2 son cada uno independientemente OH , OR^a o NR^bR^c ;

L^1 es alquilenilo C_1 - C_{10} ; alquenilenilo C_2 - C_{10} ; o alquinilenilo C_2 - C_{10} ;

X^3 es CH_2 , O , S , NH o NR^d ;

X^4 es O o S ;

R^a y R^d son cada uno independientemente alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 o alquinilo C_2 - C_6 ;

R^b y R^c son cada uno independientemente H , alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 o alquinilo C_2 - C_6 ; o

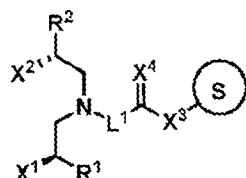
R^b y R^c, junto con el átomo de nitrógeno a través del cual están conectados, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y



5

es un estero natural o no natural.

En realizaciones, el lípido catiónico tiene una estructura según la Fórmula (Ia):



10

(Ia)

en donde

X¹ y X² son cada uno independientemente OH, OR^a, o NR^bR^c.

15

En realizaciones, X¹ es OH.

En realizaciones, X² es OH.

20

En realizaciones, X³ es O.

En realizaciones, R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo C₆-C₃₀.

En realizaciones, R¹ y R² son cada uno independiente alquilo C₆-C₃₀ no sustituido.

25

En realizaciones, R¹ y R² se seleccionan independientemente a partir de -C₆H₁₃, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -C₉H₁₉, -C₁₀H₂₁, -C₁₁H₂₃, -C₁₂H₂₅, -C₁₃H₂₇, -C₁₄H₂₉, -C₁₅H₃₁, -C₁₆H₃₃, -C₁₇H₃₅, -C₁₈H₃₇, -C₁₉H₃₉, -C₂₀H₄₁, -C₂₁H₄₃, -C₂₂H₄₅, -C₂₃H₄₇, -C₂₄H₄₉ y -C₂₅H₅₁.

30

En realizaciones, R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo C₆-C₃₀ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, amino, tiol, éster y tioéster.

En realizaciones, R¹ y R² son cada uno independientemente alqueno C₆-C₃₀ o alqueno C₈-C₂₀.

35

En realizaciones, R¹ y R² se seleccionan independientemente a partir de alqueno C₈, alqueno C₉, alqueno C₁₀, alqueno C₁₁, alqueno C₁₂, alqueno C₁₃, alqueno C₁₄, alqueno C₁₅, alqueno C₁₆, alqueno C₁₇, alqueno C₁₈, alqueno C₁₉, alqueno y alqueno C₂₀.

40

En realizaciones, R¹ y R² se seleccionan independientemente a partir de alqueno C₈ no sustituido, alqueno C₉ no sustituido, alqueno C₁₀ no sustituido, alqueno C₁₁ no sustituido, alqueno C₁₂ no sustituido, alqueno C₁₃ no sustituido, alqueno C₁₄ no sustituido, alqueno C₁₅ no sustituido, alqueno C₁₆ no sustituido, alqueno C₁₇ no sustituido, alqueno C₁₈ no sustituido, alqueno C₁₉ no sustituido y alqueno C₂₀ no sustituido.

45

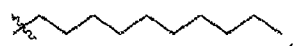
En realizaciones, R¹ y R² se seleccionan independientemente a partir de -(CH₂)₄CH=CH₂, -(CH₂)₅CH=CH₂, -(CH₂)₆CH=CH₂, -(CH₂)₇CH=CH₂, -(CH₂)₈CH=CH₂, -(CH₂)₉CH=CH₂, -(CH₂)₁₀CH=CH₂, -(CH₂)₁₁CH=CH₂, -(CH₂)₁₂CH=CH₂, -(CH₂)₁₃CH=CH₂, -(CH₂)₁₄CH=CH₂, -(CH₂)₁₅CH=CH₂, -(CH₂)₁₆CH=CH₂, -(CH₂)₁₇CH=CH₂, -(CH₂)₁₈CH=CH₂, -(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₅CH₃, -(CH₂)₄CH=CH(CH₂)₈CH₃, -(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃, -(CH₂)₆CH=CHCH₂CH=CH(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₇CH=CHCH₂CH=CH(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₇CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH₃, -(CH₂)₃CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CH(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₃CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH₃, -(CH₂)₁₁CH=CH(CH₂)₇CH₃ y -(CH₂)₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH₃.

50

En realizaciones, R¹ y R² se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en:



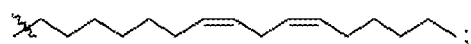
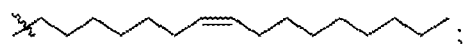
55



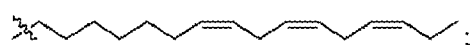
5



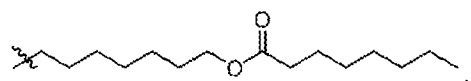
10



15



y



20

en realizaciones, R^1 es heteroarilo de 5 a 6 miembros.

En realizaciones, R^2 es heteroarilo de 5 a 6 miembros.

25

En realizaciones, R^1 y/o R^2 es imidazolilo o un derivado del mismo.

En realizaciones, X^4 es O.

En realizaciones, L^1 es alquileo C_1 - C_{10} .

30

En realizaciones, L^1 es $-(CH_2)_2$ -, $-(CH_2)_3$ -, $-(CH_2)_4$ -, $-(CH_2)_5$ - o $-(CH_2)_6$ -.

En realizaciones,



35

es un zooesterol o una forma oxidada o reducida del mismo.

En realizaciones,

40



es un fitosterol o una forma oxidada o reducida del mismo.

45

En realizaciones,



es un esteroil sintético o una forma oxidada o reducida del mismo.

50

En realizaciones,



es un esteroles seleccionado a partir de colesterol, una forma oxidada de colesterol, una forma reducida de colesterol, alquil litocolato, estigmasterol, estigmastanol, campesterol, ergosterol y sitosterol.

En realizaciones,

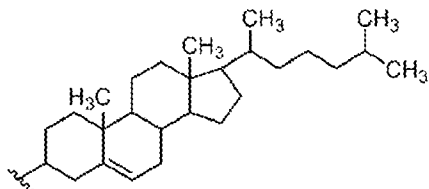


es un esteroles seleccionado a partir de una forma oxidada de colesterol, una forma reducida de colesterol, alquil litocolato, estigmasterol, estigmastanol, campesterol, ergosterol y sitosterol.

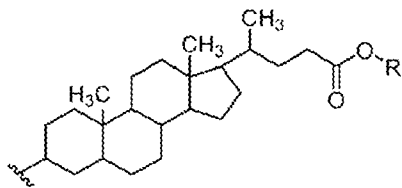
En realizaciones,



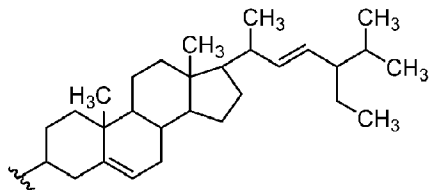
es un esteroles seleccionado a partir de



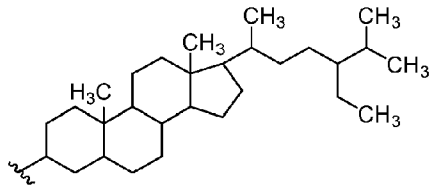
(colesterol),



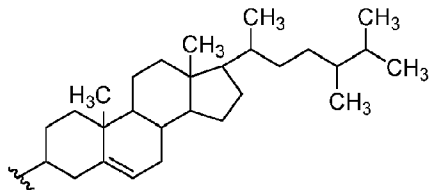
(alquil litocolato),



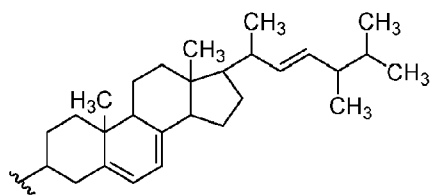
(estigmasterol),



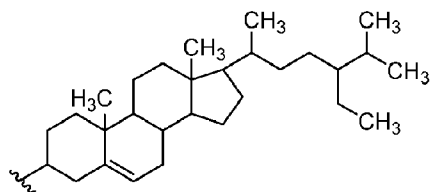
(estigmastanol),



(campesterol),



5 (ergosterol) y



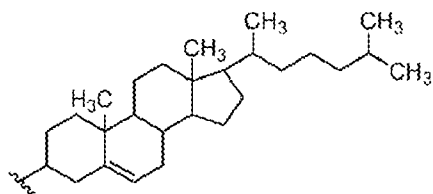
(sitosterol), donde R es alquilo C₁-C₂₀.

10

En realizaciones,



15 es un esteroles que es



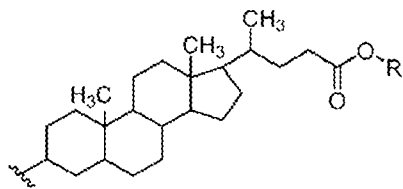
(colesterol).

20

En realizaciones,

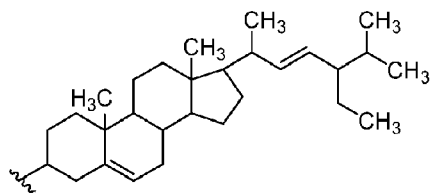


25 es un esteroles seleccionado a partir de

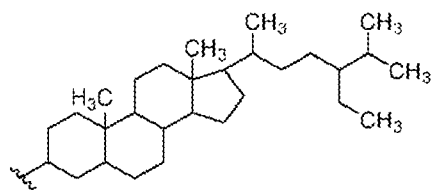


(alquile litocolato),

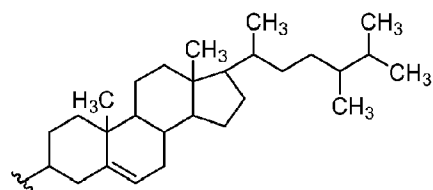
30



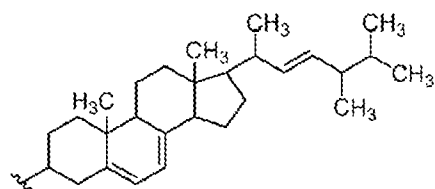
(estigmasterol),



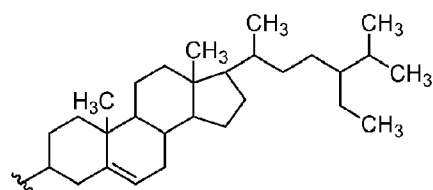
(stigmasterol),



(campesterol),



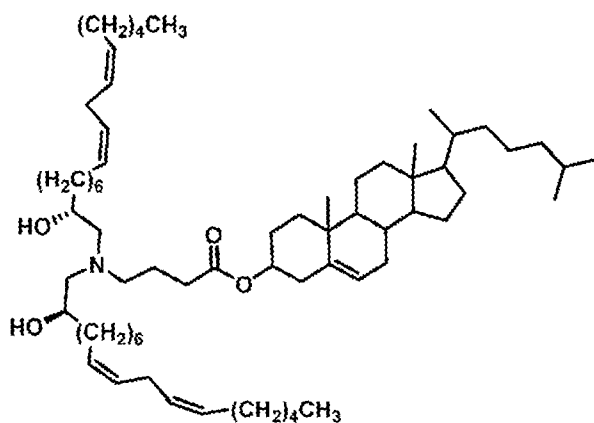
(ergosterol) y



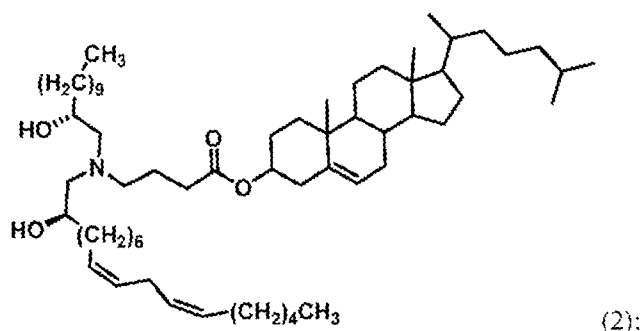
(sitosterol),

En donde R es alquilo C₁-C₂₀.

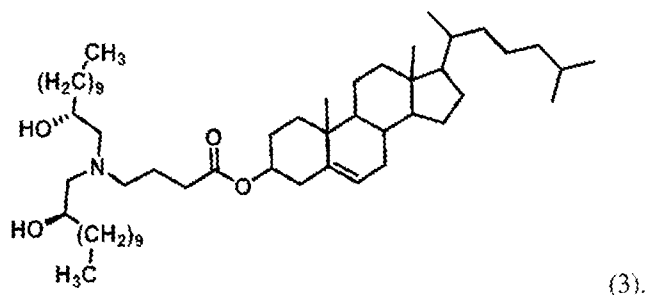
En realizaciones, el lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



(1):



o



5

En otro aspecto, la invención presenta una composición que comprende un ARNm que codifica un péptido o un polipéptido, encapsulado dentro de un liposoma, en donde el liposoma comprende uno o más lípidos catiónicos, opcionalmente uno o más lípidos no catiónicos, opcionalmente uno o más lípidos a base de colesterol, y opcionalmente uno o más lípidos modificados con PEG, en donde al menos un lípido catiónico es como se describe en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)).

10

En realizaciones, una composición comprende un ARNm que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

15

En realizaciones, una composición comprende un ARNm que codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC).

En realizaciones, una composición comprende un ARNm que codifica para un antígeno (por ejemplo un antígeno de un agente infeccioso).

20

En otro aspecto, la invención presenta una composición que comprende un ácido nucleico encapsulado dentro de un liposoma, en donde el liposoma comprende un lípido catiónico como se describe en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)).

25

En realizaciones, una composición comprende además uno o más lípidos seleccionados a partir del grupo que consiste en uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, y uno o más lípidos modificados con PEG.

En realizaciones, un ácido nucleico es un ARNm que codifica un péptido o polipéptido.

30

En realizaciones, un ARNm codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración o tratamiento del pulmón de un sujeto o una célula pulmonar. En realizaciones, un ARNm codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

35

En realizaciones, un ARNm codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración o tratamiento del hígado de un sujeto o una célula hepática. En realizaciones, un ARNm codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC).

En realizaciones, un ARNm codifica un péptido o polipéptido para uso en una vacuna. En realizaciones, un ARNm codifica un antígeno (por ejemplo un antígeno de un agente infeccioso).

40

En realizaciones, una composición se formula para administración intravenosa (IV).

En realizaciones, una composición se formula para administración intramuscular (IM).

45

En realizaciones, una composición se formula para administración por inhalación (por ejemplo una composición se formula para nebulización).

En algunos aspectos, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en métodos de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que comprende administrar al sujeto una composición (por ejemplo una composición farmacéutica) tal como se describe en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS REALIZACIONES

Definiciones

Para que la presente invención se entienda más fácilmente, a continuación se definen primero ciertos términos. A lo largo de la memoria descriptiva se establecen definiciones adicionales para los siguientes términos y otros términos.

Aminoácidos: Como se usa en el presente documento, el término "aminoácido", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que pueda incorporarse a una cadena polipeptídica. En algunas realizaciones, un aminoácido tiene la estructura general $H_2N-C(H)(R)-COOH$. En algunas realizaciones, un aminoácido es un aminoácido de origen natural. En algunas realizaciones, un aminoácido es un aminoácido sintético; en algunas realizaciones, un aminoácido es un d-aminoácido; en algunas realizaciones, un aminoácido es un l-aminoácido. "Aminoácido estándar" se refiere a cualquiera de los veinte l-aminoácidos estándar que se encuentran comúnmente en péptidos naturales. "Aminoácido no estándar" se refiere a cualquier aminoácido distinto de los aminoácidos estándar, independientemente de que se prepare sintéticamente o se obtenga a partir de una fuente natural. Como se utiliza en el presente documento, "aminoácido sintético" abarca aminoácidos modificados químicamente, incluyendo, entre otros, sales, derivados de aminoácidos (tales como amidas) y/o sustituciones. Los aminoácidos, incluyendo los aminoácidos carboxi y/o amino terminales en péptidos, pueden modificarse mediante metilación, amidación, acetilación, grupos protectores y/o sustitución con otros grupos químicos que pueden cambiar la vida media circulante del péptido sin afectar negativamente su actividad. Los aminoácidos pueden participar en un enlace disulfuro. Los aminoácidos pueden comprender una o más modificaciones postraduccionales, como asociación con una o más entidades químicas (por ejemplo grupos metilo, grupos acetato, grupos acetilo, grupos fosfato, fracciones de formilo, grupos isoprenoides, grupos sulfato, fracciones de polietilenglicol, fracciones lipídicas, fracciones de hidratos de carbono, fracciones de biotina, etc.). El término "aminoácido" se utiliza indistintamente con "resto de aminoácido", y puede referirse a un aminoácido libre y/o a un resto de aminoácido de un péptido. Por el contexto en el que se utiliza el término, será evidente si se refiere a un aminoácido libre o a un resto de un péptido.

Animal: Como se utiliza en el presente documento, el término "animal" se refiere a cualquier miembro del reino animal. En algunas realizaciones, "animal" se refiere a seres humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En algunas realizaciones, "animal" se refiere a animales no humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En ciertas realizaciones, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, ganado vacuno, un primate y/o un cerdo). En algunas realizaciones, los animales incluyen, pero no se limitan a, mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces, insectos y/o gusanos. En algunas realizaciones, un animal puede ser un animal transgénico, un animal modificado genéticamente y/o un clon.

Aproximadamente o alrededor de: Como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" o "alrededor de", aplicado a uno o más valores de interés, se refiere a un valor que es similar a un valor de referencia establecido. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" o "alrededor de" se refiere a un intervalo de valores que caen dentro de 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, o menos en cualquier dirección (mayor o menor que) del valor de referencia establecido, a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo a partir del contexto (excepto cuando tal número excedería el 100 % de un valor posible).

Biológicamente activo: Como se utiliza en el presente documento, la expresión "biológicamente activo" se refiere a una característica de cualquier agente que tenga actividad en un sistema biológico, y particularmente en un organismo. Por ejemplo, un agente que, cuando se administra a un organismo, tiene un efecto biológico sobre ese organismo, se considera biológicamente activo.

Administración: Como se utiliza en el presente documento, el término "administración" abarca tanto la administración local como sistémica. Por ejemplo, la administración de ARNm abarca situaciones en las que un ARNm se administra a un tejido diana y la proteína codificada se expresa y retiene en el tejido diana (también denominada "distribución local" o "administración local"), y situaciones en las que un ARNm se administra a un tejido diana y la proteína codificada se expresa y secreta en el sistema circulatorio del paciente (por ejemplo, suero) y se distribuye sistemáticamente y es absorbida por otros tejidos (también denominada "distribución sistémica" o "administración sistémica").

Expresión: Como se usa en el presente documento, "expresión" de una secuencia de ácido nucleico se refiere a la traducción de un ARNm en un polipéptido, ensamblaje de múltiples polipéptidos en una proteína intacta (por ejemplo enzima) y/o modificación postraducciona de un polipéptido o proteína totalmente ensamblada (por ejemplo enzima). En esta solicitud, los términos "expresión" y "producción", y equivalente gramatical, se utilizan indistintamente.

Funcional: Como se utiliza en el presente documento, una molécula biológica "funcional" es una molécula biológica en una forma en la que exhibe una propiedad y/o actividad por la que se caracteriza.

Vida media: Como se utiliza en el presente documento, la expresión "vida media" es el tiempo necesario para que una cantidad tal como concentración o actividad del ácido nucleico o de la proteína descienda a la mitad de su valor medido al comienzo de un período de tiempo.

Mejorar, aumentar, o reducir: Como se usa en el presente documento, los términos "mejorar", "aumentar" o "reducir", o equivalentes gramaticales, indican valores que son relativos a una medición basal, como una medición en el mismo individuo antes del inicio del tratamiento descrito en el presente documento, o una medición en un sujeto de control (o sujeto de control múltiple) en ausencia del tratamiento descrito en el presente documento. Un "sujeto de control" es un sujeto que padece la misma forma de enfermedad que el sujeto que está siendo tratado, que tiene aproximadamente la misma edad que el sujeto que está siendo tratado.

In vitro: Como se utiliza en el presente documento, la expresión "*in vitro*" se refiere a acontecimientos que ocurren en un ambiente artificial, por ejemplo en un tubo de ensayo o vaso de reacción, en cultivo celular, etc., en lugar de dentro de un organismo pluricelular.

In vivo: Como se utiliza en el presente documento, la expresión "*in vivo*" se refiere a acontecimientos que ocurren dentro de un organismo pluricelular, tal como un ser humano y un animal no humano. En el contexto de los sistemas basados en células, el término puede utilizarse para referirse a acontecimientos que se producen dentro de una célula viva (a diferencia de, por ejemplo, los sistemas *in vitro*).

Aislado: Como se usa en el presente documento, el término "aislado" se refiere a una sustancia y/o entidad que (1) se ha separado de al menos algunos de los componentes con los que estaba asociado cuando se produjo inicialmente (ya sea en la naturaleza y/o en un ámbito experimental); y/o (2) se ha producido, preparado y/o fabricado por la mano del hombre. Las sustancias y/o entidades aisladas pueden estar separadas alrededor de 10 %, alrededor de 20 %, alrededor de 30 %, alrededor de 40 %, alrededor de 50 %, alrededor de 60 %, alrededor de 70 %, alrededor de 80 %, alrededor de 90 %, alrededor de 91 %, alrededor de 92 %, alrededor de 93 %, alrededor de 94 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 %, alrededor de 99 % o más de alrededor de 99 % de los demás componentes con los que estaban inicialmente asociadas. En algunas realizaciones, los agentes aislados son alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 91 %, alrededor de 92 %, alrededor de 93 %, alrededor de 94 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 %, alrededor de 99 %, o más de alrededor de 99 % puros. Como se utiliza en el presente documento, una sustancia es "pura" si está sustancialmente libre de otros componentes. Como se utiliza en el presente documento, el cálculo del porcentaje de pureza de sustancias y/o entidades aisladas no debe incluir excipientes (por ejemplo tampón, disolvente, agua, etc.).

Liposoma: Como se utiliza en el presente documento, el término "liposoma" se refiere a cualquier vesícula de nanopartículas laminares, multilaminares, o sólidas. Normalmente, un liposoma como se utiliza en el presente documento puede formarse mezclando uno o más lípidos, o mezclando uno o más lípidos y polímero(s). En algunas realizaciones, un liposoma adecuado para la presente invención contiene uno o más lípidos catiónicos y opcionalmente lípido(s) no catiónicos, opcionalmente lípido(s) a base de colesterol y/u opcionalmente lípido(s) modificados con PEG.

ARN mensajero (ARNm): Como se usa en el presente documento, la expresión "ARN mensajero (ARNm)" o "ARNm" se refiere a un polinucleótido que codifica al menos un polipéptido. El ARNm, como se usa en el presente documento, abarca tanto ARNm modificado como no modificado. La expresión "ARNm modificado" se refiere a un ARNm que comprende al menos un nucleótido químicamente modificado; el ARNm puede contener una o más regiones codificantes y no codificantes. El ARNm puede purificarse a partir de fuentes naturales, producirse usando sistemas de expresión recombinantes y opcionalmente purificarse, sintetizarse químicamente, etc. Cuando sea apropiado, por ejemplo en el caso de moléculas sintetizadas químicamente, el ARNm puede comprender análogos de nucleósidos como análogos que tienen bases o azúcares modificados químicamente, modificaciones de la cadena principal, etc. Una secuencia de ARNm se presenta en la dirección 5' a 3', a menos que se indique lo contrario. En algunas realizaciones, un ARNm es o comprende nucleósidos naturales (por ejemplo, adenosina, guanosina, citidina, uridina); análogos de nucleósidos (por ejemplo, 2-aminoadenosina, 2-tiotimidina, inosina, pirrolo-pirimidina, 3-metil adenosina, 5-metilcitidina, C-5 propinil-citidina, C-5 propinil-uridina, 2-aminoadenosina, C5-bromouridina, C5-fluorouridina, C5-yodouridina, C5-propinil-uridina, C5-propinil-citidina, C5-metilcitidina, 2-aminoadenosina, 7-deazaadenosina, 7-deazaguanosina, 8-oxoadenosina, 8-oxoguanosina, O(6)-metilguanina y 2-tiocitidina); bases modificadas químicamente; bases modificadas biológicamente (por ejemplo, bases metiladas); bases intercaladas; azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluoribosa, ribosa, 2'-desoxirribosa, arabinosa y hexosa); y/o grupos fosfato modificados (por ejemplo, fosforotioatos y enlaces 5'-N-fosforamida).

Ácido nucleico: Como se utiliza en el presente documento, la expresión "ácido nucleico", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que está o puede incorporarse a una cadena polinucleotídica. En algunas realizaciones, un ácido nucleico es un compuesto y/o sustancia que se incorpora o se puede incorporar en una cadena polinucleotídica mediante un enlace de fosfodiéster. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" se refiere a restos de ácido nucleico individuales (por ejemplo nucleótidos y/o nucleósidos). En algunas realizaciones, "ácido nucleico" se refiere a una cadena de polinucleótidos que comprende residuos de ácido nucleico individuales. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" abarca ARN así como ADN y/o ADN de cadena sencilla y/o de doble cadena. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" abarca ácidos ribonucleicos (ARN), que incluyen, entre otros, uno o más ARN de interferencia (ARNi), ARN pequeño de interferencia (ARNpi), ARN de horquilla corta (ARNhc), ARN antisentido (ARNa), ARN mensajero (ARNm), ARN mensajero modificado (ARNmm), ARN largo no codificante (ARNlnc), microARN (miARN), ácido nucleico codificante multimérico (MCNA), ácido nucleico codificante polimérico (PCNA), ARN guía (ARNg) y ARN de CRISPR (ARNcr). En algunas realizaciones, "ácido nucleico" abarca ácido desoxirribonucleico (ADN), que incluye, entre otros, uno o más de ADN monocatenario (ADNmc), ADN bicatenario (ADNbc) y ADN complementario (ADNc). En algunas realizaciones, "ácido nucleico" abarca tanto ARN como ADN. En realizaciones, el ADN puede estar en forma de ADN antisentido, ADN plasmídico, partes de un ADN plasmídico, ADN precondensado, un producto de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), vectores (por ejemplo, P1, PAC, BAC, YAC, cromosomas artificiales), casetes de expresión, secuencias quiméricas, ADN cromosómico o derivados de estos grupos. El ARN puede estar en forma de ARN mensajero (ARNm), ARN ribosómico (ARNr), ARN de partículas de reconocimiento de señal (ARN 7 SL o ARN SRP), ARN de transferencia (ARNt), ARN mensajero de transferencia (ARNtm), ARN pequeño nuclear (ARNpn), ARN pequeño nucleolar (ARNpno), ARN SmY, ARN pequeño específico del cuerpo de Cajal (ARNpca), ARN guía (ARNg), ribonucleasa P (RNasa P), ARN Y, componente de ARN de telomerasa (TERC), ARN líder empalmado (ARN SL), ARN antisentido (ARNa o ARNas), transcrito antisentido natural cis (cis-NAT), ARN de CRISPR (ARNcr), ARN largo no codificante (ARNlnc), microARN (miARN), ARN que interacciona con piwi (piARN), ARN pequeño de interferencia (ARNpi), ARNpi de transacción (ARNpita), ARNpi asociado a repetición (ARNpiar), ARN de 73 K, retrotransposones, un genoma viral, un viroide, ARN satélite, o derivados de estos grupos. En algunas realizaciones, un ácido nucleico es un ARNm que codifica una proteína, tal como una enzima.

Paciente: Como se utiliza en el presente documento, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a cualquier organismo al que se le puede administrar una composición proporcionada, por ejemplo con fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y/o seres humanos). En algunas realizaciones, un paciente es un ser humano. Un ser humano incluye formas pre- y posnatales.

Farmacéuticamente aceptable: El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a sustancias que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

Sal farmacéuticamente aceptable: Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos usados en la técnica, como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canfosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalino-térreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando proceda, cationes amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato y arilsulfonato. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales formadas a partir de la cuaternización de una amina usando un electrófilo apropiado, por ejemplo un haluro de alquilo, para formar una sal de amino alquilada cuaternizada.

Distribución o administración sistémica: Como se utiliza en el presente documento, las expresiones "distribución sistémica", "administración sistémica" o equivalente gramatical se refieren a un mecanismo o enfoque de administración o distribución que afecta a todo el cuerpo o a todo un organismo. Normalmente, la distribución o administración sistémica se logra a través del sistema circulatorio del cuerpo, por ejemplo el torrente sanguíneo. En comparación con la definición de "distribución o administración local".

Sujeto: Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un ser humano o cualquier animal no humano (por ejemplo, ratón, rata, conejo, perro, gato, ganado vacuno, cerdos, ovejas, caballos o primates). Un ser humano incluye formas pre- y posnatales. En muchas realizaciones, un sujeto es un ser humano. Un sujeto puede ser un paciente, que se refiere a un ser humano que se presenta a un proveedor médico para el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. El término "sujeto" se utiliza en el presente documento indistintamente con "individuo" o "paciente". Un sujeto puede sufrir o ser susceptible a una enfermedad o trastorno, pero puede mostrar o no síntomas de la enfermedad o trastorno.

Sustancialmente: Como se utiliza en el presente documento, el término "sustancialmente" se refiere a la condición cualitativa de exhibir una extensión o grado total o casi total de una característica o propiedad de interés. Alguien con conocimientos normales en las técnicas biológicas comprenderá que los fenómenos biológicos y químicos rara vez, o nunca, llegan a su fin y/o transcurren hasta su plenitud o logran o evitan un resultado absoluto. Por lo tanto, el término "sustancialmente" se utiliza en el presente documento para expresar la posible falta de exhaustividad inherente a muchos fenómenos biológicos y químicos.

Tejidos diana: Como se utiliza en el presente documento, la expresión "tejidos diana" se refiere a cualquier tejido que esté afectado por una enfermedad a tratar. En algunas realizaciones, los tejidos diana incluyen aquellos tejidos que presentan patología, síntoma o característica asociada a la enfermedad.

Cantidad terapéuticamente eficaz: Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente terapéutico significa una cantidad que es suficiente, cuando se administra a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección, para tratar, diagnosticar, prevenir y/o retrasar la aparición del o de los síntomas de la enfermedad, trastorno y/o afección. Los expertos en la técnica apreciarán que una cantidad terapéuticamente eficaz normalmente se administra mediante un régimen de dosificación que comprende al menos una dosis unitaria.

Tratando: Como se utiliza en el presente documento, el término "tratar", "tratamiento" o "tratando" se refiere a cualquier método usado para aliviar, mejorar, mitigar, inhibir, prevenir, retrasar la aparición, reducir la gravedad y/o reducir la incidencia, de forma parcial o completa, de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno y/o afección particular. El tratamiento se puede administrar a un sujeto que no muestra signos de una enfermedad y/o que muestra sólo signos tempranos de la enfermedad, con el fin de disminuir el riesgo de desarrollar patología asociada con la enfermedad.

Alifático: Como se utiliza en el presente documento, el término alifático se refiere a hidrocarburos C₁-C₄₀, e incluye hidrocarburos tanto saturados como insaturados. Un alifático puede ser lineal, ramificado o cíclico. Por ejemplo, los alifáticos C₁-C₂₀ pueden incluir alquilos C₁-C₂₀ (por ejemplo alquilos saturados C₁-C₂₀ lineales o ramificados), alquenilo C₂-C₂₀ (por ejemplo dienilos C₄-C₂₀ lineales o ramificados, trienilos C₆-C₂₀ lineales o ramificados y similares) y alquinilos C₂-C₂₀ (por ejemplo alquinilos C₂-C₂₀ lineales o ramificados). Los alifáticos C₁-C₂₀ pueden incluir alifáticos C₃-C₂₀ cíclicos (por ejemplo cicloalquilos C₃-C₂₀, cicloalquenilos C₄-C₂₀ o cicloalquinilos C₈-C₂₀). En ciertas realizaciones, el alifático puede comprender uno o más alifáticos cíclicos y/o uno o más heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halo, alcoxilo, hidroxilo, amino, arilo, éter, éster o amida. Un grupo alifático no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un alifático puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente) de halógeno, -COR', -CO₂H, -CO₂R', -CN, -OH, -OR', -OCOR', -OCO₂R', -NH₂, -NHR', -N(R')₂, -SR' o -SO₂R', en donde cada caso de R' es independientemente C₁-C₂₀ alifático (por ejemplo alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₃). En realizaciones, R' es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₃ no sustituido). En realizaciones, R' es independientemente alquilo C₁-C₃ no sustituido. En realizaciones, el alifático no está sustituido. En realizaciones, el alifático no incluye ningún heteroátomo.

Alquilo: Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" significa grupos hidrocarburo acíclicos lineales y ramificados, por ejemplo "alquilo C₁-C₂₀" se refiere a grupos alquilo que tienen 1-20 carbonos. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilhexilo, isohexilo, etc. Otros grupos alquilo serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica dado el beneficio de la presente descripción. Un grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente) de halógeno, -COR', -CO₂H, -CO₂R', -CN, -OH, -OR', -OCOR', -OCO₂R', -NH₂, -NHR', -N(R')₂, -SR' o -SO₂R', en donde cada caso de R' es independientemente C₁-C₂₀ alifático (por ejemplo alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₃). En realizaciones, R' es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₃ no sustituido). En realizaciones, R' es independientemente alquilo C₁-C₃ no sustituido. En realizaciones, el alquenilo está sustituido (por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos sustituyentes como se describe en el presente documento). En realizaciones, un grupo alquilo está sustituido con un grupo -OH, y también puede denominarse en el presente documento como un grupo "hidroxialquilo", en el que el prefijo indica el grupo -OH, y "alquilo" es como se describe en el presente documento.

Alquilenilo: El término "alquilenilo", como se utiliza en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo divalente saturado de cadena lineal o ramificada, y está ejemplificado por metileno, etileno, isopropileno y similares. Asimismo, el término "alquenileno", como se utiliza en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, y el término "alquinileno" representa aquí un grupo hidrocarburo divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. En ciertas realizaciones, un grupo alquilenilo, alquenileno, o alquinileno puede comprender uno o más alifáticos cíclicos y/o uno o más heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halo, alcoxilo, hidroxilo, amino, arilo, éter, éster o amida. Por ejemplo, un alquilenilo, alquenileno o alquinileno puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente) de halógeno, -COR', -CO₂H, -CO₂R', -CN, -OH, -OR', -OCOR', -OCO₂R', -NH₂, -NHR', -N(R')₂, -SR' o -SO₂R', en donde cada caso de **R'** es independientemente C₁-C₂₀ alifático (por ejemplo alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₃). En realizaciones, **R'** es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₃ no sustituido). En realizaciones, **R'** es independientemente alquilo C₁-C₃ no sustituido. En ciertas realizaciones, un alquilenilo, alquenileno, o alquinileno no incluye ningún heteroátomo.

Alquenilo: Como se utiliza en el presente documento, "alquenilo" significa cualquier cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena; por ejemplo, "alquenilo C₂-C₂₀" se refiere a un grupo alquenilo que tiene 2-20 carbonos. Por ejemplo, un grupo alquenilo incluye prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, hex-5-enilo, 2,3-dimetilbutil-2-enilo, y similares. En realizaciones, el alquenilo comprende 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono. En realizaciones, el alquenilo comprende un único doble enlace carbono-carbono. En realizaciones, se conjugan múltiples dobles enlaces (por ejemplo, 2 o 3). Un grupo alquenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente) de halógeno, -COR', -CO₂H, -CO₂R', -CN, -OH, -OR', -OCOR', -OCO₂R', -NH₂, -NHR', -N(R')₂, -SR' o -SO₂R', en donde cada caso de **R'** es independientemente C₁-C₂₀ alifático (por ejemplo alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₃). En realizaciones, **R'** es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₃ no sustituido). En realizaciones, **R'** es independientemente alquilo C₁-C₃ no sustituido. En realizaciones, el alquenilo no está sustituido. En realizaciones, el alquenilo está sustituido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos sustituyentes como se describe en el presente documento). En realizaciones, un grupo alquenilo está sustituido con un grupo -OH, y también puede denominarse en el presente documento como un grupo "hidroxialquenilo", en el que el prefijo indica el grupo -OH, y "alquenilo" es como se describe en el presente documento.

Alquinilo: Como se utiliza en el presente documento, "alquinilo" significa cualquier cadena de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada, que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono que se encuentran en cualquier punto estable a lo largo de la cadena; por ejemplo, "alquinilo C₂-C₂₀" se refiere a un grupo alquinilo que tiene 2-20 carbonos. Ejemplos de un grupo alquinilo incluyen prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, hex-2-inilo, hex-5-inilo, etc. En realizaciones, un alquinilo comprende un triple enlace carbono-carbono. Un grupo alquinilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente) de halógeno, -COR', -CO₂H, -CO₂R', -CN, -OH, -OR', -OCOR', -OCO₂R', -NH₂, -NHR', -N(R')₂, -SR' o -SO₂R', en donde cada caso de **R'** es independientemente C₁-C₂₀ alifático (por ejemplo alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₃). En realizaciones, **R'** es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₃ no sustituido). En realizaciones, **R'** es independientemente alquilo C₁-C₃ no sustituido. En realizaciones, el alquinilo no está sustituido. En realizaciones, el alquenilo está sustituido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos sustituyentes como se describe aquí).

Arilo: Los términos "arilo" y "ar-", utilizados solos o como parte de una fracción mayor, por ejemplo "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refieren a una fracción de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido que comprende uno a tres anillos aromáticos. Por ejemplo, el grupo arilo es un grupo C₆₋₁₀ (es decir, fenilo y naftilo). Los grupos arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo o antracenilo opcionalmente sustituidos. Los términos "arilo" y "ar-", tal como se usan en este documento, también incluyen grupos en los que un anillo de arilo se fusiona a uno o más anillos cicloalifáticos para formar una estructura cíclica opcionalmente sustituida como un anillo tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El término "arilo" puede utilizarse indistintamente con los términos "grupo arilo", "anillo arílico" y "anillo aromático".

Cicloalquilo: Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" significa un grupo cíclico no aromático, saturado, por ejemplo "cicloalquilo C₃-C₁₀". En las realizaciones, un cicloalquilo es monocíclico. En las realizaciones, un cicloalquilo es policíclico (por ejemplo bicíclico o tricíclico). En los grupos cicloalquilo policíclicos, los anillos individuales pueden ser fusionados, puenteados o espirocíclicos. Ejemplos de un grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norboranilo, biciclo[3.2.1]octanilo, octahidro-pentalenilo y espiro[4.5]decanilo y similares. El término "cicloalquilo" puede utilizarse indistintamente con el término "carbociclo". Un

grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente) de halógeno, -COR', -CO₂H, -CO₂R', -CN, -OH, -OR', -OCOR', -OCO₂R', -NH₂, -NHR', -N(R')₂, -SR' o -SO₂R', en donde cada caso de R' es independientemente C₁-C₂₀ alifático (por ejemplo alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₃). En realizaciones, R' es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₃ no sustituido). En realizaciones, R' es independientemente alquilo C₁-C₃ no sustituido. En realizaciones, el cicloalquilo no está sustituido. En realizaciones, el cicloalquilo está sustituido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos sustituyentes como se describe en el presente documento).

Halógeno: Como se utiliza en el presente documento, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Heteroalquenilo. El término "heteroalquenilo" se refiere a un grupo alqueniil ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 14 átomos de carbono además de 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, S y P. Un heteroalquenilo puede incluir opcionalmente anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, en los que cada anillo tiene deseablemente tres a seis miembros. El grupo heteroalquenilo puede estar sustituido o no sustituido.

Heteroalquinilo. El término "heteroalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 14 átomos de carbono además de 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, S y P. Un heteroalquinilo puede incluir opcionalmente anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, en los que cada anillo tiene deseablemente tres a seis miembros. El grupo heteroalquinilo puede estar sustituido o no sustituido.

Heteroalquilo: El término "heteroalquilo" significa un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo, ramificado o no ramificado, que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, además de 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, S y P. Los heteroalquilos incluyen, sin limitación, aminas terciarias, aminas secundarias, éteres, tioéteres, amidas, tioamidas, carbamatos, tiocarbamatos, hidrazonas, iminas, fosfodiésteres, fosforamidados, sulfonamidas y disulfuros. Un grupo heteroalquilo puede incluir opcionalmente anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, en el que cada anillo tiene deseablemente tres a seis miembros. El grupo heteroalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Ejemplos de heteroalquilos incluyen, sin limitación, polióéteres, como metoximetilo y etoxietilo.

Heteroarilo: Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de una fracción mayor, por ejemplo "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refiere a grupos que tienen 5 a 14 átomos de anillo, preferiblemente 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un conjunto cíclico; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, por ejemplo, mono-, bi- o tricíclico (por ejemplo mono- o bicíclico). El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Por ejemplo, un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico y también puede oxidarse opcionalmente al N-óxido correspondiente. Cuando un heteroarilo es sustituido por un grupo hidroxilo, también incluye su tautómero correspondiente. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en este documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo cicloalifáticos o heterocicloalifáticos. Ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, bencitiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazina-3(4H)-ona. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de los cuales incluye anillos que se sustituyen opcionalmente. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en el que las porciones alquilo y heteroarilo están sustituidas independientemente.

Heterociclilo: Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico estable monocíclico de 3 a 8 miembros o bicíclico de 7-10 miembros que está o saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, tales como uno a cuatro, heteroátomos, como se ha definido anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y tiamorfolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferiblemente mono-, bi-, o tricíclico, más preferiblemente mono- o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere

a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, en el que las porciones alquilo y heterociclilo están sustituidas independientemente. Además, un anillo heterocíclico también incluye grupos en los que el anillo heterocíclico se fusiona con uno o más anillos arílicos.

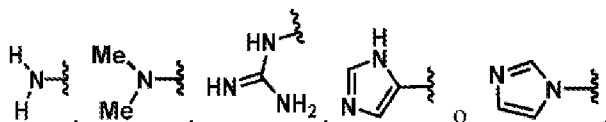
5 Lípidos catiónicos

Los vehículos basados en liposomas se consideran un vehículo atractivo para agentes terapéuticos, y siguen sujetos a esfuerzos de desarrollo continuos. Aunque los vehículos liposomales que comprenden determinados componentes lipídicos han mostrado resultados prometedores en cuanto a encapsulación, estabilidad y localización del sitio, sigue habiendo una gran necesidad de mejorar los sistemas de administración liposomales. Por ejemplo, un inconveniente importante de los sistemas de administración liposomales se refiere a la construcción de liposomas que tienen suficiente cultivo celular o estabilidad *in vivo* para alcanzar las células diana y/o compartimentos intracelulares deseados, y la capacidad de tales sistemas de administración liposomales para liberar eficientemente sus materiales encapsulados a tales células diana.

En particular, sigue existiendo la necesidad de compuestos lipídicos mejorados que demuestren propiedades farmacocinéticas mejoradas y que sean capaces de administrar macromoléculas, tales como ácidos nucleicos, a una amplia variedad de tipos de células y tejidos con mayor eficiencia. Es importante destacar que también sigue existiendo una necesidad particular de nuevos compuestos lipídicos que se caractericen por tener una toxicidad reducida y sean capaces de administrar eficientemente ácidos nucleicos y polinucleótidos encapsulados a células, tejidos y órganos diana.

En el presente documento se describen nuevos lípidos catiónicos, composiciones que comprenden dichos lípidos, y métodos relacionados de su uso. En las realizaciones, los compuestos descritos en este documento son útiles como composiciones liposomales o como componentes de las composiciones liposomales para facilitar la entrega y posterior transfección de una o más células diana.

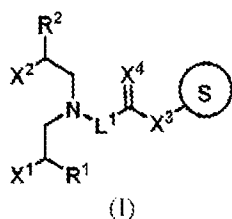
Los lípidos catiónicos divulgados aquí comprenden un grupo funcional básico ionizable (por ejemplo una amina o un heteroarilo que contiene nitrógeno, como se describe en el presente documento), que está presente en forma neutra o cargada. Por ejemplo, un grupo funcional básico ionizable puede referirse a un grupo funcional nitrogenado (por ejemplo NH_2 , guanidina, amidina, mono- o dialquilamina, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros) que puede convertirse en un grupo cargado por protonación con un ácido o desprotonación con una base. En consecuencia, en realizaciones, X^1 es NH_2 , guanidina, amidina, mono- o dialquilamina, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros. Por ejemplo, en realizaciones, X^1 es



En realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden proporcionar una o más características o propiedades deseadas. Es decir, en ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se pueden caracterizar por tener una o más propiedades que proporcionan a tales compuestos ventajas con respecto a otros lípidos clasificados de manera similar. Por ejemplo, los compuestos divulgados en el presente documento pueden permitir el control y la adaptación de las propiedades de las composiciones liposomales (por ejemplo, nanopartículas lipídicas) de las que son un componente. En particular, los compuestos divulgados en el presente documento pueden caracterizarse por eficiencias de transfección mejoradas y su capacidad para provocar resultados biológicos específicos. Tales resultados pueden incluir, por ejemplo, una absorción celular mejorada, capacidades de alteración endosómica/lisosomal y/o promoción de la liberación de materiales encapsulados (por ejemplo, polinucleótidos) intracelularmente.

50 Lípidos catiónicos de las Fórmulas (I)-(V)

En una realización, la presente invención proporciona un lípido catiónico que tiene una estructura según la Fórmula (I):



en donde

R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_{30} , alquenilo C_2-C_{30} , alquinilo C_2-C_{30} , heteroalquilo C_1-C_{30} , heteroalquenilo C_1-C_{30} , heteroalquinilo C_1-C_{30} , un polímero, cicloalquilo C_5-C_6 , heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, arilo C_5-C_6 o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde dicho alquilo C_1-C_{30} no está sustituido o está sustituido con

uno o más de halógenos, $-COR'$, $-CO_2H$, $-CO_2R'$, $-CN$, $-OH$, $-OR'$, $-OCOR'$, $-OCO_2R'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')_2$, $-SR'$ o $-SO_2R'$, donde cada caso de R' independientemente es C_1-C_{20} alifático; o en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente C_6-C_{30} -alquilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, amino, tiol, éster y tioéster;

X^1 y X^2 son cada uno independientemente OH , OR^a o NR^bR^c ;

L^1 es alquilenilo C_1-C_{10} ; alquenilenilo C_2-C_{10} ; o alquinilenilo C_2-C_{10} ;

X^3 es CH_2 , O , S , NH o NR^d ;

X^4 es O o S ;

R^a y R^d son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 ;

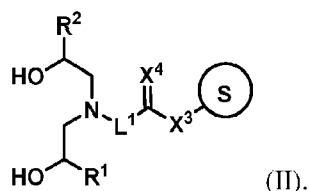
R^b y R^c son cada uno independientemente H , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 ; o

R^b y R^c , junto con el átomo de nitrógeno a través del cual están conectados, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y

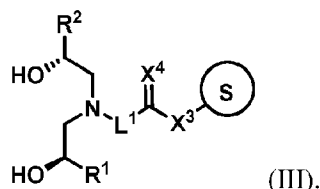


es un esteroil natural o no natural.

En las realizaciones, un lípido catiónico de la Fórmula (I) tiene una estructura según la Fórmula (II),



En las realizaciones, un lípido catiónico de la Fórmula (I) tiene una estructura según la Fórmula (III),



En realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_{30} donde dicho alquilo C_1-C_{30} no está sustituido o está sustituido como se indicó anteriormente, alquenilo C_2-C_{30} , alquinilo C_2-C_{30} , heteroalquilo C_1-C_{30} , heteroalquenilo C_1-C_{30} , heteroalquinilo C_1-C_{30} , un polímero, cicloalquilo C_5-C_6 , heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, arilo C_5-C_6 , o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

En realizaciones, R^2 es alquilo C_1-C_{30} donde dicho alquilo C_1-C_{30} no está sustituido o está sustituido como se indicó anteriormente, alquenilo C_2-C_{30} , alquinilo C_2-C_{30} , heteroalquilo C_1-C_{30} , heteroalquenilo C_1-C_{30} , heteroalquinilo C_1-C_{30} , un polímero, cicloalquilo C_5-C_6 , heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, arilo C_5-C_6 , o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

En realizaciones, R^1 es alquilo C_6-C_{30} no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, amino, tiol, éster y tioéster.

En realizaciones, R^2 es alquilo C_6 - C_{30} , no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, amino, tiol, éster y tioéster.

En realizaciones, cada R^1 es alquilo C_6 - C_{30} no sustituido.

En realizaciones, cada R^2 es alquilo C_6 - C_{30} no sustituido.

En realizaciones, R^1 es $-C_6H_{13}$, $-C_7H_{15}$, $-C_8H_{17}$, $-C_9H_{19}$, $-C_{10}H_{21}$, $-C_{11}H_{23}$, $-C_{12}H_{25}$, $-C_{13}H_{27}$, $-C_{14}H_{29}$, $-C_{15}H_{31}$, $-C_{16}H_{33}$, $-C_{17}H_{35}$, $-C_{18}H_{37}$, $-C_{19}H_{39}$, $-C_{20}H_{41}$, $-C_{21}H_{43}$, $-C_{22}H_{45}$, $-C_{23}H_{47}$, $-C_{24}H_{49}$ o $-C_{25}H_{51}$.

En realizaciones, R^2 es $-C_6H_{13}$, $-C_7H_{15}$, $-C_8H_{17}$, $-C_9H_{19}$, $-C_{10}H_{21}$, $-C_{11}H_{23}$, $-C_{12}H_{25}$, $-C_{13}H_{27}$, $-C_{14}H_{29}$, $-C_{15}H_{31}$, $-C_{16}H_{33}$, $-C_{17}H_{35}$, $-C_{18}H_{37}$, $-C_{19}H_{39}$, $-C_{20}H_{41}$, $-C_{21}H_{43}$, $-C_{22}H_{45}$, $-C_{23}H_{47}$, $-C_{24}H_{49}$, or $-C_{25}H_{51}$.

En realizaciones, R^1 es alquilo C_6 - C_{30} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, amino, tiol, éster y tioéster.

En realizaciones, R^2 es alquilo C_6 - C_{30} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, amino, tiol, éster y tioéster.

En realizaciones, R^1 es alqueno C_6 - C_{30} o alqueno C_8 - C_{20} .

En realizaciones, R^2 es alqueno C_6 - C_{30} o alqueno C_8 - C_{20} .

En realizaciones, R^1 se selecciona a partir de alqueno C_8 , alqueno C_9 , alqueno C_{10} , alqueno C_{11} , alqueno C_{12} , alqueno C_{13} , alqueno C_{14} , alqueno C_{15} , alqueno C_{16} , alqueno C_{17} , alqueno C_{18} , alqueno C_{19} , alqueno y alqueno C_{20} .

En realizaciones, R^2 se selecciona a partir de alqueno C_8 , alqueno C_9 , alqueno C_{10} , alqueno C_{11} , alqueno C_{12} , alqueno C_{13} , alqueno C_{14} , alqueno C_{15} , alqueno C_{16} , alqueno C_{17} , alqueno C_{18} , alqueno C_{19} , alqueno y alqueno C_{20} .

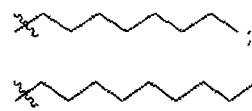
En realizaciones, R^1 se selecciona a partir de alqueno C_8 no sustituido, alqueno C_9 no sustituido, alqueno C_{10} no sustituido, alqueno C_{11} no sustituido, alqueno C_{12} no sustituido, alqueno C_{13} no sustituido, alqueno C_{14} no sustituido, alqueno C_{15} no sustituido, alqueno C_{16} no sustituido, alqueno C_{17} no sustituido, alqueno C_{18} no sustituido, alqueno C_{19} no sustituido y alqueno C_{20} no sustituido.

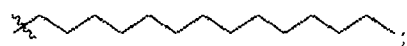
En realizaciones, R^2 se selecciona a partir de alqueno C_8 no sustituido, alqueno C_9 no sustituido, alqueno C_{10} no sustituido, alqueno C_{11} no sustituido, alqueno C_{12} no sustituido, alqueno C_{13} no sustituido, alqueno C_{14} no sustituido, alqueno C_{15} no sustituido, alqueno C_{16} no sustituido, alqueno C_{17} no sustituido, alqueno C_{18} no sustituido, alqueno C_{19} no sustituido y alqueno C_{20} no sustituido.

En realizaciones, R^1 es $-(CH_2)_4CH=CH_2$, $-(CH_2)_5CH=CH_2$, $-(CH_2)_6CH=CH_2$, $-(CH_2)_7CH=CH_2$, $-(CH_2)_8CH=CH_2$, $-(CH_2)_9CH=CH_2$, $-(CH_2)_{10}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{11}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{12}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{13}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{14}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{15}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{16}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{17}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{18}CH=CH_2$, $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$, $(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$, $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$, $-(CH_2)_6CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-(CH_2)_{11}CH=CH(CH_2)_7CH_3$, o $-(CH_2)_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$.

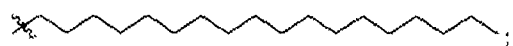
En realizaciones, R^2 es $-(CH_2)_4CH=CH_2$, $-(CH_2)_5CH=CH_2$, $-(CH_2)_6CH=CH_2$, $-(CH_2)_7CH=CH_2$, $-(CH_2)_8CH=CH_2$, $-(CH_2)_9CH=CH_2$, $-(CH_2)_{10}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{11}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{12}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{13}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{14}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{15}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{16}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{17}CH=CH_2$, $-(CH_2)_{18}CH=CH_2$, $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$, $-(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$, $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$, $-(CH_2)_6CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-(CH_2)_{11}CH=CH(CH_2)_7CH_3$ y $-(CH_2)_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$.

En realizaciones, cada R^1 y R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

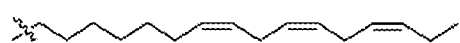
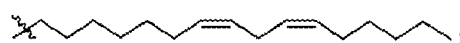
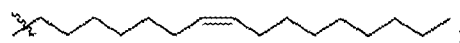




5

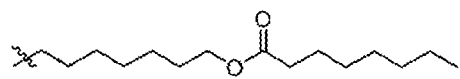


10



15

y



20

En realizaciones, cada R^1 y R^2 es



En realizaciones, cada R^1 y R^2 es

25

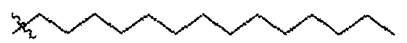


En realizaciones, cada R^1 y R^2 es

30



En realizaciones, cada R^1 y R^2 es



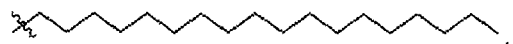
35

En realizaciones, cada R^1 y R^2 es



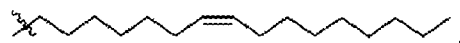
40

En realizaciones, cada R^1 y R^2 es



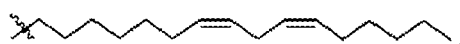
En realizaciones, cada R^1 y R^2 es

45

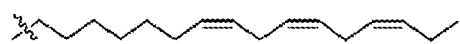


En realizaciones, cada R^1 y R^2 es

50

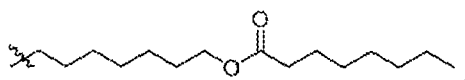


En realizaciones, cada R^1 y R^2 es



55

En realizaciones, cada R^1 y R^2 es



En realizaciones, R^1 es heteroarilo de 5 a 6 miembros.

5 En realizaciones, R^2 es heteroarilo de 5 a 6 miembros.

En realizaciones, R^1 es imidazolilo o un derivado del mismo.

En realizaciones, R^2 es imidazolilo o un derivado del mismo.

10 En realizaciones, X^1 es OH.

En realizaciones, X^1 es NR^bR^c , en donde R^b y R^c son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 .

15 En realizaciones, X^1 es NR^bR^c , en donde R^b y R^c , junto con el átomo de nitrógeno a través del cual están conectados, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 6 miembros.

En realizaciones, X^2 es OH.

20 En realizaciones, X^2 es NR^bR^c , en donde R^b y R^c son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 .

25 En realizaciones, X^2 es NR^bR^c , en donde R^b y R^c , junto con el átomo de nitrógeno a través del cual están conectados, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 6 miembros.

En realizaciones, L^1 es alquilenilo C_1-C_{10} , como, por ejemplo, alquilenilo C_1 , alquilenilo C_2 , alquilenilo C_3 , alquilenilo C_3 , alquilenilo C_4 , alquilenilo C_5 , alquilenilo C_6 , alquilenilo C_7 , alquilenilo C_8 , alquilenilo C_9 o alquilenilo C_{10} .

30 En realizaciones, L^1 es alquenilenilo C_2-C_{10} como, por ejemplo, alquenilenilo C_1 , alquenilenilo C_2 , alquenilenilo C_3 , alquenilenilo C_3 , alquenilenilo C_3 , alquenilenilo C_4 , alquenilenilo C_5 , alquenilenilo C_6 , alquenilenilo C_7 , alquenilenilo C_8 , alquenilenilo C_9 o alquenilenilo C_{10} .

35 En realizaciones, L^1 es alquinilenilo C_2-C_{10} , como, por ejemplo, alquinilenilo C_1 , alquinilenilo C_2 , alquinilenilo C_3 , alquinilenilo C_3 , alquinilenilo C_3 , alquinilenilo C_4 , alquinilenilo C_5 , alquinilenilo C_6 , alquinilenilo C_7 , alquinilenilo C_8 , alquinilenilo C_9 o alquinilenilo C_{10} .

En realizaciones, X^3 es CH_2 .

40 En realizaciones, X^3 es O.

En realizaciones, X^3 es S.

En realizaciones, X^3 es NH.

45 En realizaciones, X^3 es NR^d , en donde R^d es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 .

En realizaciones, X^4 es O.

50 En realizaciones, X^4 es S.

En realizaciones,



55 es un zooesterol o una forma oxidada o reducida del mismo. En realizaciones,



60 es un zooesterol.

En realizaciones,



5

es una forma oxidada de un zooesterol.

En realizaciones,



10

es una forma reducida de un zooesterol.

En realizaciones,

15



es un fitosterol o una forma oxidada o reducida del mismo.

20 En realizaciones,



es un fitosterol.

25

En realizaciones,



30 es una forma oxidada de un fitosterol.

En realizaciones,



35

es una forma reducida de un fitosterol.

En realizaciones,



40

es un esteroi sintético (por ejemplo, no natural), o una forma oxidada o reducida del mismo.

En realizaciones,

45



es un esteroi sintético.

50 En realizaciones,



es una forma oxidada de un esteroi sintético.

En realizaciones,



es una forma reducida de un esteroi sintético.

En algunas realizaciones,



es una forma oxidada de un esteroi como se describe aquí.

En algunas realizaciones, una forma oxidada de un esteroi es aquella en la que el esteroi original ha sido modificado para incluir más grupos que contienen oxígeno.

En realizaciones, una forma oxidada de un esteroi incluye uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 o 4) grupos hidroxilo adicionales y/o grupos que contienen carbonilo (por ejemplo una cetona, un aldehído, un ácido carboxílico o una fracción de éster carboxílico) en comparación con el esteroi original.

En algunas realizaciones, una forma oxidada de un esteroi es aquella en la que el esteroi original ha sido modificado para incluir enlaces carbono-carbono insaturados (por ejemplo dobles enlaces carbono-carbono). En realizaciones, una forma oxidada de un esteroi incluye uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) dobles enlaces carbono-carbono adicionales en comparación con el esteroi original.

En algunas realizaciones,



es una forma reducida de un esteroi como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, una forma reducida de un esteroi es aquella en la que el esteroi original ha sido modificado para incluir menos grupos que contienen oxígeno. En realizaciones, una forma reducida de un esteroi incluye un número reducido (por ejemplo 1, 2, 3 o 4 fracciones menos) de grupos hidroxilo y/o grupos que contienen carbonilo (por ejemplo una cetona, un aldehído, un ácido carboxílico o una fracción de éster carboxílico) en comparación con el esteroi original.

En algunas realizaciones, una forma reducida de un esteroi es aquella en la que el esteroi original ha sido modificado para incluir menos enlaces carbono-carbono insaturados (por ejemplo dobles enlaces carbono-carbono). En realizaciones, una forma reducida de un esteroi incluye un número reducido (por ejemplo 1, 2, o 3 menos) de dobles enlaces carbono-carbono en comparación con el esteroi original.

En algunas realizaciones,



es un esteroi que es colesterol, alquil litocolato, estigmasterol, estigmastanol, campesterol, ergosterol o sitosterol, o cualquier forma oxidada o reducida del mismo.

En algunas realizaciones,



es un esteroi seleccionado a partir de colesterol, una forma oxidada de colesterol, una forma reducida de colesterol, alquil litocolato, estigmasterol, estigmastanol, campesterol, ergosterol y sitosterol.

En algunas realizaciones,



5 es un esteroil seleccionado a partir de una forma oxidada de colesterol, una forma reducida de colesterol, alquil litocolato, estigmasterol, estigmastanol, campesterol, ergosterol y sitosterol.

En algunas realizaciones,



10 es un esteroil que es colesterol, alquil litocolato, estigmasterol, estigmastanol, campesterol, ergosterol o sitosterol.

En algunas realizaciones,



15 es un esteroil que es una forma oxidada de: colesterol, alquil litocolato, estigmasterol, estigmastanol, campesterol, ergosterol o sitosterol.

20 En algunas realizaciones,



25 es un esteroil que es una forma reducida de: colesterol, alquil litocolato, estigmasterol, estigmastanol, campesterol, ergosterol o sitosterol.

En algunas realizaciones,



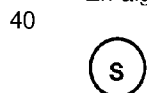
30 es un esteroil que es el colesterol, una forma oxidada de colesterol o una forma reducida de colesterol.

En algunas realizaciones,



35 es un esteroil que es alquil litocolato, una forma oxidada de alquil litocolato o una forma reducida de alquil litocolato.

En algunas realizaciones,



es un esteroil que es el estigmasterol, una forma oxidada de estigmasterol o una forma reducida de estigmasterol.

45 En algunas realizaciones,



50 es un esteroil que es estigmastanol, una forma oxidada de estigmastanol o una forma reducida de estigmastanol.

En algunas realizaciones,



es un esteroide que es campesterol, una forma oxidada de campesterol o una forma reducida de campesterol.

En algunas realizaciones,



es un esteroide que es ergosterol, una forma oxidada de ergosterol o una forma reducida de ergosterol.

En algunas realizaciones,



es un esteroide que es sitosterol, una forma oxidada de sitosterol o una forma reducida de sitosterol.

En algunas realizaciones,



es un esteroide que es un ácido biliar o un éster de alquilo del mismo o una forma oxidada del mismo o una forma reducida del mismo.

En algunas realizaciones,

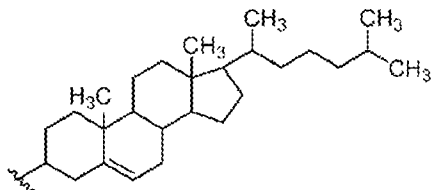


es un esteroide que es ácido cólico o un éster de alquilo del mismo o una forma oxidada del mismo o una forma reducida del mismo.

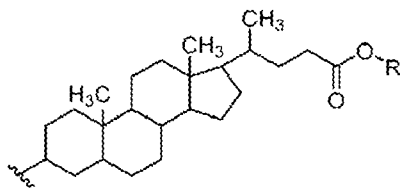
En algunas realizaciones,



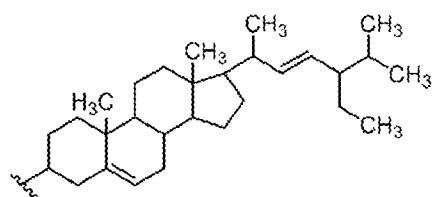
es un esteroide seleccionado a partir de



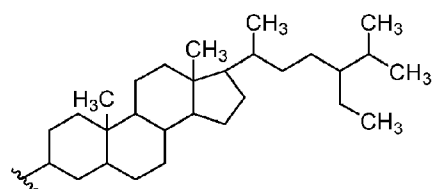
(colesterol),



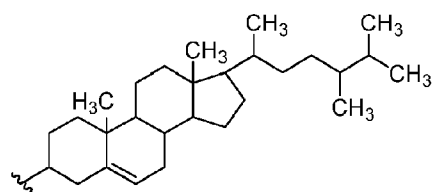
(alquil litocolato),



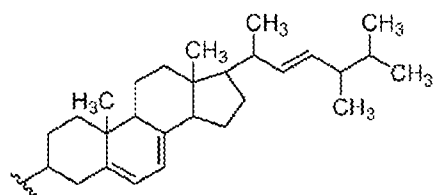
(stigmasterol),



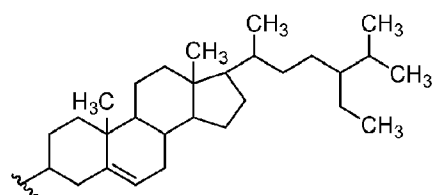
(stigmasteranol),



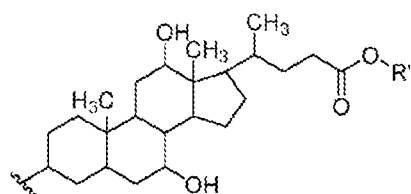
(campesterol),



(ergosterol),



(sitosterol), y

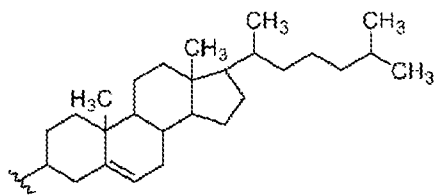


(ácido cólico), en donde R es alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido y R' es H o alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido.

En realizaciones,



es un esteroide que es



(colesterol).

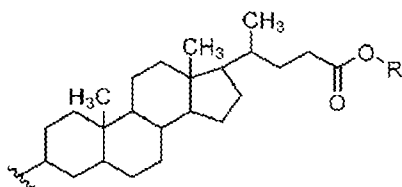
5

En algunas realizaciones,



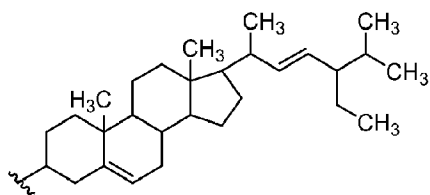
10

es un esteroil seleccionado a partir de



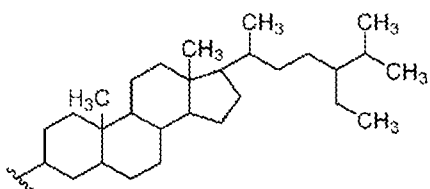
(alquil litocolato),

15



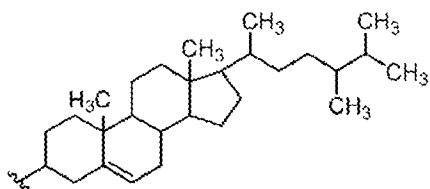
(estigmasterol),

20



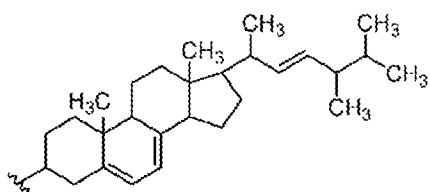
(estigmasterol),

25

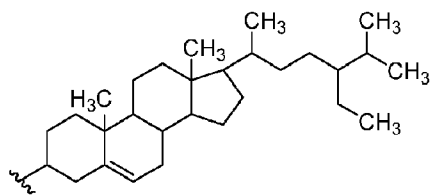


(campesterol),

30

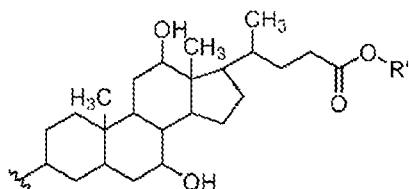


(ergosterol),



(sitosterol), y

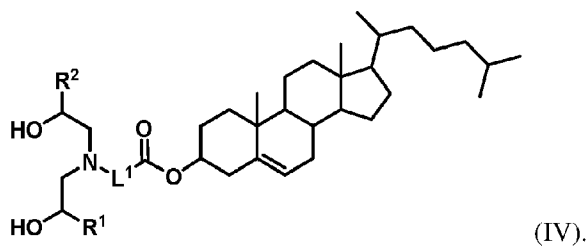
5



(ácido cólico), en donde R es alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido y R' es H o alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido.

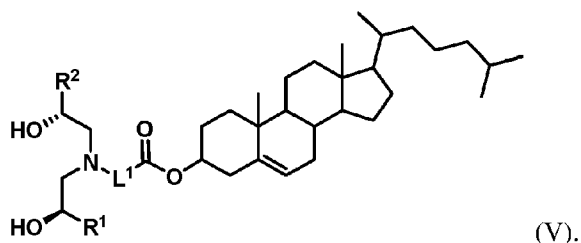
10

En realizaciones, un lípido catiónico de la Fórmula (I) tiene una estructura según la Fórmula (IV):



15

En realizaciones, un lípido catiónico de la Fórmula (I) tiene una estructura según la Fórmula (V):

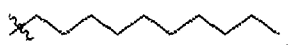


20

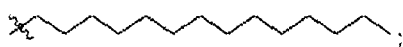
En realizaciones, L¹ es -CH₂-. En realizaciones, L¹ es -(CH₂)₂-. En realizaciones, L¹ es -(CH₂)₃-. En realizaciones, L¹ es -(CH₂)₄-. En realizaciones, L¹ es -(CH₂)₅-. En realizaciones, L¹ es -(CH₂)₆-.

En realizaciones, R¹ y R² son diferentes. En las realizaciones, R¹ y R² son iguales. En realizaciones, cada R¹ y R² se selecciona a partir del grupo que consiste en:

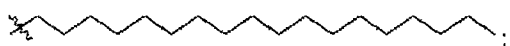
25

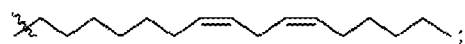
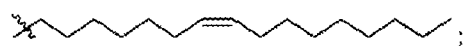


30

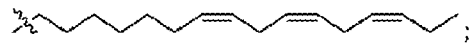


35

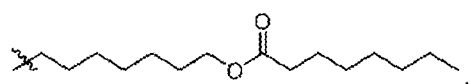




5



y



10

En realizaciones, cada R^1 y R^2 es



15

En realizaciones, cada R^1 y R^2 es



En realizaciones, cada R^1 y R^2 es

20



En realizaciones, cada R^1 y R^2 es

25



En realizaciones, cada R^1 y R^2 es



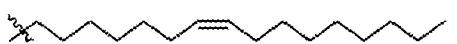
30

En realizaciones, cada R^1 y R^2 es



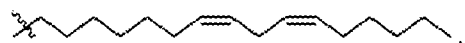
35

En realizaciones, cada R^1 y R^2 es



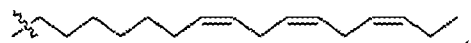
En realizaciones, cada R^1 y R^2 es

40

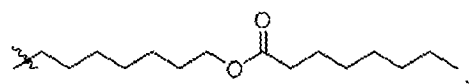


En realizaciones, cada R^1 y R^2 es

45



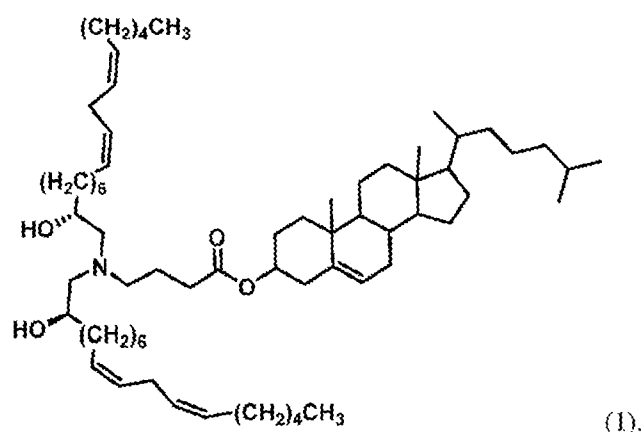
En realizaciones, cada R^1 y R^2 es



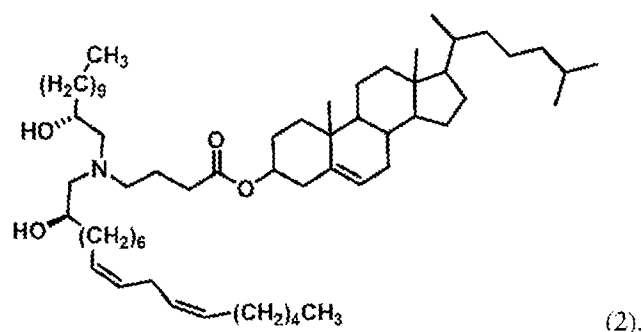
50

Lípidos catiónicos ejemplares

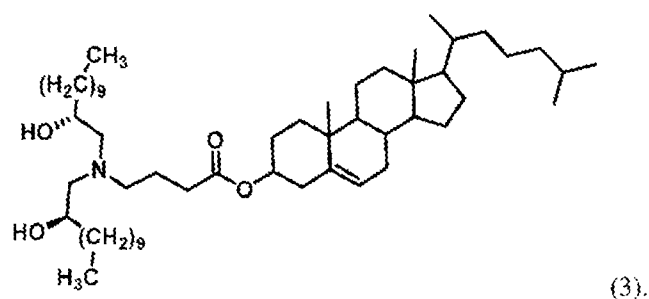
Uno de los lípidos catiónicos ejemplares de la presente invención es el lípido catiónico (1),



Otro lípido catiónico ejemplar de la presente invención es el lípido catiónico (2),



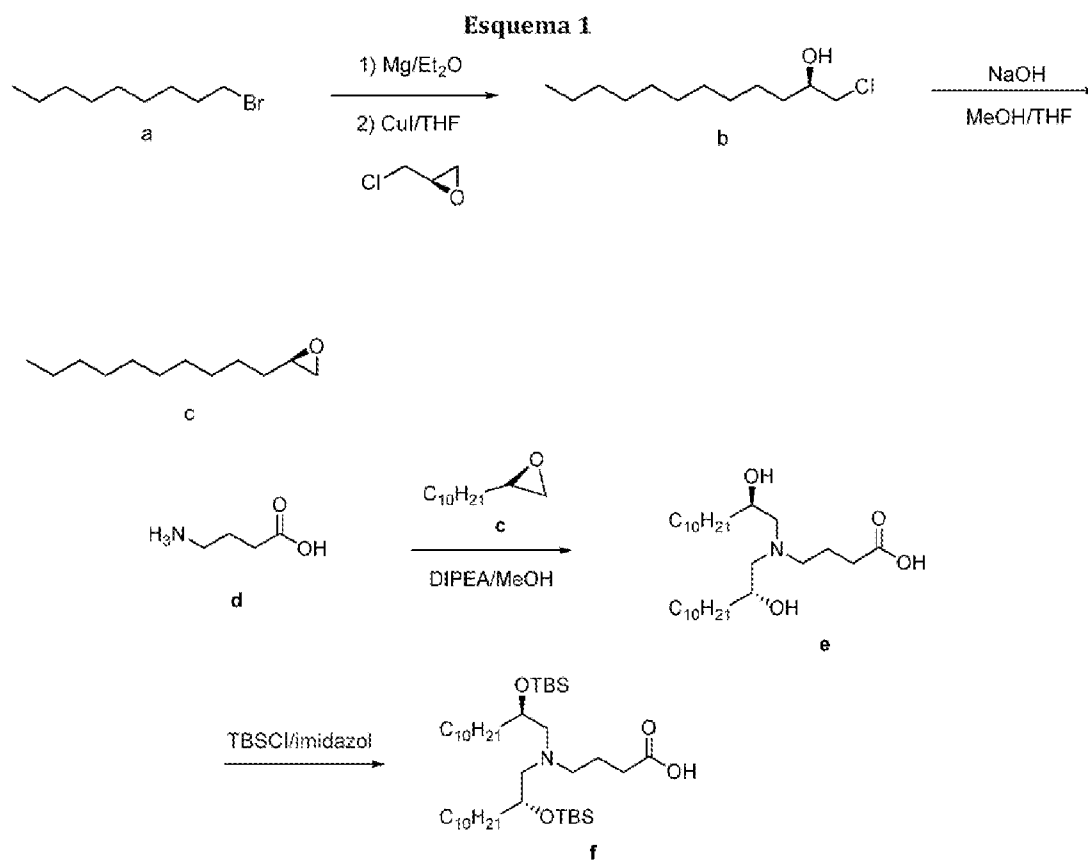
Otro lípido catiónico ejemplar adicional de la presente invención es el lípido catiónico (3),

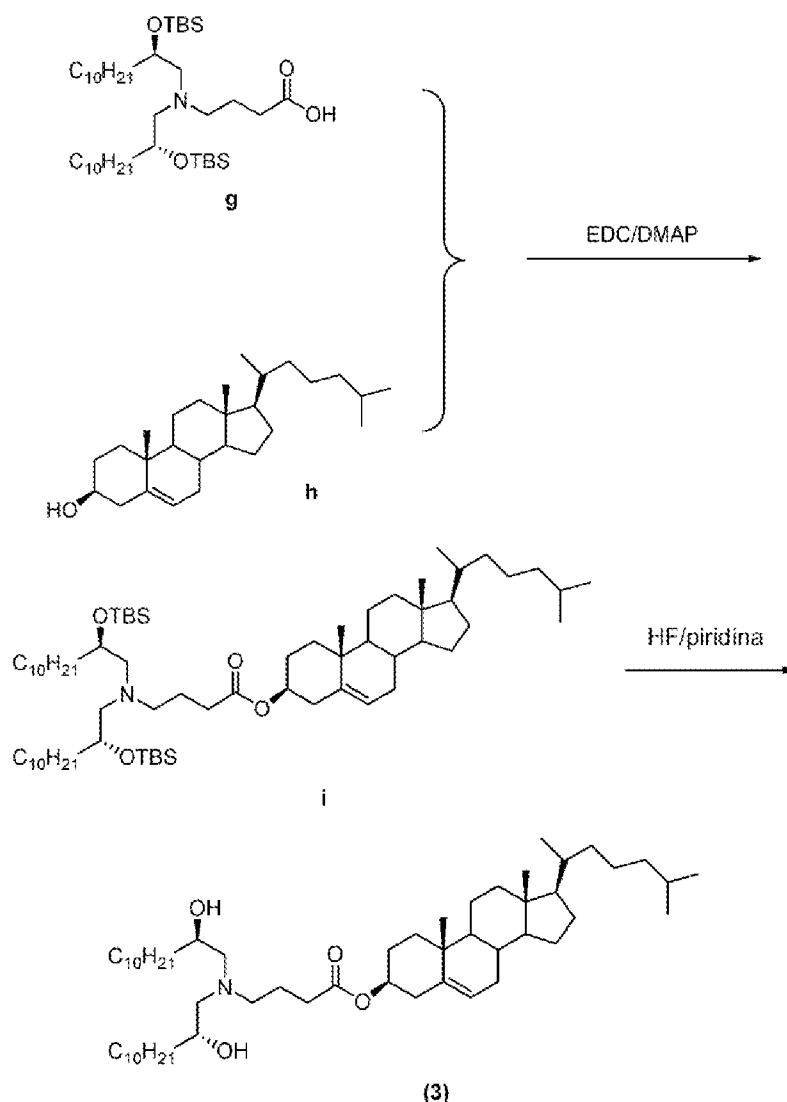


Síntesis de lípidos catiónicos

Lípidos catiónicos descritos en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2), y / o compuesto (3)) se puede preparar según los métodos conocidos en la técnica.

El Esquema 1 proporciona una síntesis ejemplar para los lípidos catiónicos descritos en el presente documento (por ejemplo lípido catiónico (3)).





Por ejemplo, un agente alquilante como **el compuesto a** se puede tratar con magnesio para formar un reactivo de Grignard y reaccionar, por ejemplo, con epiclorhidrina, para formar un intermedio difuncional como **el compuesto b**. La eterificación posterior en condiciones básicas proporciona **un compuesto c** nucleofílico. El tratamiento del **compuesto d** de amina primaria con **el compuesto c** proporciona un **compuesto e** de amina terciaria. Los grupos hidroxilo del **compuesto e** pueden protegerse utilizando grupos y condiciones de protección conocidas en la técnica (por ejemplo TBSCl/imidazol) para proporcionar el correspondiente **compuesto f** protegido con hidroxilo. Los esteroides, como **el compuesto h**, pueden acoplarse al ácido carboxílico del **compuesto f** para formar lípidos catiónicos (por ejemplo **compuesto i**). Cuando dichos lípidos constituyen grupos protectores, la desprotección (por ejemplo HF/piridina cuando PG = TBS) puede proporcionar los lípidos catiónicos descritos en el presente documento (por ejemplo lípido catiónico (3)).

Ácidos nucleicos

Los lípidos catiónicos descritos en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) se pueden utilizar para preparar composiciones útiles para la administración de ácidos nucleicos.

Síntesis de ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos según la presente invención pueden sintetizarse según cualquier método conocido. Por ejemplo, los ARNm según la presente invención pueden sintetizarse mediante transcripción *in vitro* (TIV). Brevemente, la TIV generalmente se realiza con una plantilla de ADN lineal o circular que contiene un promotor, un conjunto de ribonucleótido trifosfatos, un sistema tampón que puede incluir DTT e iones de magnesio, y una ARN polimerasa

apropiada (por ejemplo ARN polimerasa de T3, T7, T7 mutada, o SP6), ADNasa I, pirofosfatasa y/o inhibidor de ARNasa. Las condiciones exactas variarán según la aplicación específica.

En algunas realizaciones, para la preparación de ARNm según la invención, se transcribe una plantilla de ADN *in vitro*. Una plantilla de ADN adecuada normalmente tiene un promotor, por ejemplo un promotor T3, T7, T7 mutado, o SP6, para la transcripción *in vitro*, seguido de la secuencia nucleotídica deseada para el ARNm deseado, y una señal de terminación.

La(s) secuencia(s) de ARNm deseada(s) según la invención pueden determinarse e incorporarse en un molde de ADN usando métodos estándar. Por ejemplo, a partir de una secuencia de aminoácidos deseada (por ejemplo, una secuencia enzimática), se lleva a cabo una traducción inversa virtual basada en el código genético degenerado. Después, se pueden usar algoritmos de optimización para la selección de codones adecuados. Normalmente, por un lado, el contenido de G/C se puede optimizar para lograr el contenido de G/C más alto posible, y por otro lado, teniendo en cuenta lo mejor posible la frecuencia de los ARNt según el uso de codones. La secuencia de ARN optimizada puede establecerse y visualizarse, por ejemplo, con la ayuda de un dispositivo de visualización adecuado, y puede compararse con la secuencia original (tipo salvaje). También se puede analizar una estructura secundaria para calcular propiedades o, respectivamente, regiones del ARN estabilizadoras y desestabilizadoras.

Como se describió anteriormente, la expresión "ácido nucleico", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que está o puede incorporarse a una cadena polinucleotídica. El ADN puede estar en forma de ADN antisentido, ADN plasmídico, partes de un ADN plasmídico, ADN precondensado, un producto de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), vectores (por ejemplo, P1, PAC, BAC, YAC, cromosomas artificiales), casetes de expresión, secuencias quiméricas, ADN cromosómico o derivados de estos grupos. El ARN puede estar en forma de ARN mensajero (ARNm), ARN ribosómico (ARNr), ARN de partículas de reconocimiento de señal (ARN 7 SL o ARN SRP), ARN de transferencia (ARNt), ARN mensajero de transferencia (ARNtm), ARN pequeño nuclear (ARNpn), ARN pequeño nucleolar (ARNpno), ARN SmY, ARN pequeño específico del cuerpo de Cajal (ARNpca), ARN guía (ARNg), ribonucleasa P (RNasa P), ARN Y, componente de ARN de telomerasa (TERC), ARN líder empalmado (ARN SL), ARN antisentido (ARNa o ARNas), transcrito antisentido natural cis (cis-NAT), ARN de CRISPR (ARNcr), ARN largo no codificante (ARNlnc), microARN (miARN), ARN que interacciona con piwi (piARN), ARN pequeño de interferencia (ARNpi), ARNpi de transacción (ARNpita), ARNpi asociado a repetición (ARNpiar), ARN de 73 K, retrotransposones, un genoma viral, un viroide, ARN satélite o derivados de estos grupos. En algunas realizaciones, un ácido nucleico es un ARNm que codifica una proteína.

Síntesis de ARNm

Los ARNm según la presente invención pueden sintetizarse según cualquiera de una variedad de métodos conocidos. Por ejemplo, los ARNm según la presente invención pueden sintetizarse mediante transcripción *in vitro* (TIV). Brevemente, la TIV se realiza normalmente con una plantilla de ADN lineal o circular que contiene un promotor, un conjunto de trifosfatos de ribonucleótidos, un sistema tampón que puede incluir DTT e iones magnesio, y una ARN polimerasa adecuada (por ejemplo, ARN polimerasa T3, T7 o SP6), DNasa I, pirofosfatasa y/o inhibidor de RNasa. Las condiciones exactas variarán según la aplicación específica. Las condiciones exactas variarán según la aplicación específica. La presencia de estos reactivos es indeseable en el producto final según varias realizaciones, y por lo tanto pueden denominarse impurezas, y una preparación que contiene una o más de estas impurezas puede denominarse preparación impura. En algunas realizaciones, la transcripción *in vitro* se produce en un único lote.

En algunas realizaciones, para la preparación de ARNm según la invención, se transcribe una plantilla de ADN *in vitro*. Una plantilla de ADN adecuada normalmente tiene un promotor, por ejemplo un promotor T3, T7, o SP6, para la transcripción *in vitro*, seguido de la secuencia nucleotídica deseada para el ARNm deseado, y una señal de terminación.

La(s) secuencia(s) de ARNm deseada(s) según la invención pueden determinarse e incorporarse en una plantilla de ADN usando métodos estándar. Por ejemplo, a partir de una secuencia de aminoácidos deseada (por ejemplo, una secuencia enzimática), se lleva a cabo una traducción inversa virtual basada en el código genético degenerado. Después, se pueden usar algoritmos de optimización para la selección de codones adecuados. Normalmente, por un lado, el contenido de G/C se puede optimizar para lograr el contenido de G/C más alto posible, y por otro lado, teniendo en cuenta lo mejor posible la frecuencia de los ARNt según el uso de codones. La secuencia de ARN optimizada puede establecerse y visualizarse, por ejemplo, con la ayuda de un dispositivo de visualización adecuado, y puede compararse con la secuencia original (tipo salvaje). También se puede analizar una estructura secundaria para calcular propiedades o, respectivamente, regiones del ARN estabilizadoras y desestabilizadoras.

ARNm modificado

En algunas realizaciones, el ARNm según la presente invención puede sintetizarse como ARNm no modificado o modificado. El ARNm modificado comprende modificaciones de nucleótidos en el ARN. Un ARNm modificado según la invención puede incluir, por lo tanto, la modificación de nucleótidos que son, por ejemplo, modificaciones de esqueleto, modificaciones de azúcar o modificaciones de base. En algunas realizaciones, los ARNm pueden

5 sintetizarse a partir de nucleótidos naturales y/o análogos de nucleótidos (nucleótidos modificados), incluyendo, entre otros, purinas (adenina (A), guanina (G)) o pirimidinas (timina (T), citosina (C), uracilo (U)), y como análogos de nucleótidos modificados o derivados de purinas y pirimidinas, como, por ejemplo, 1-metil-adenina, 2-metil-adenina, 2-metil-6-isopentenil-adenina, N6-metil-adenina, N6-isopentenil-adenina, 2-tio-citosina, 3-metil-citosina, 4-acetil-citosina, 5-metil-citosina, 2,6-diaminopurina, 1-metil-guanina, 2-metil-guanina, 2,2-dimetil-guanina, 7-metil-guanina, inosina, 1-metil-inosina, pseudouracilo (5-uracilo), dihidro-uracilo, 2-tiouracilo, 4-tiouracilo, 5-carboximetilaminometil-2-tiouracilo, 5-(carboxihidroximetil)-uracilo, 5-fluoro-uracilo, 5-bromo-uracilo, 5-carboximetilaminometil-uracilo, 5-metil-2-tio-uracilo, 5-metil-uracilo, éster metílico del ácido N-uracilo-5-oxiacético, 5-metilaminometil-uracilo, 5-metoxiaminometil-2-tio-uracilo, 5'-metoxycarbonilmetil-uracilo, 5-metoxi-uracilo, éster metílico del ácido uracilo-5-oxiacético, ácido uracilo-5-oxiacético (v), 1-metil-pseudouracilo, queosina, beta-D-manosil-queosina, wibutoxosina, y fosforamidatos, fosforotioatos, nucleótidos peptídicos, metilfosfonatos, 7-deazaguanosina, 5-metilcitosina e inosina. La preparación de dichos análogos es conocida por el experto en la técnica, por ejemplo, a partir de la patente de EE. UU. n.º 4.373.071, la patente de EE. UU. n.º 4.401.796, la patente de EE. UU. n.º 4.415.732, la patente de EE. UU. n.º 4.458.066, la patente de EE. UU. n.º 4.500.707, la patente de EE. UU. n.º 4.668.777, la patente de EE. UU. n.º 4.973.679, la patente de EE. UU. n.º 5.047.524, la patente de EE. UU. n.º 5.132.418, la patente de EE. UU. n.º 5.153.319, la patente de EE. UU. n.º 5.262.530 y 5.700.642.

En algunas realizaciones, los ARNm pueden contener modificaciones de la cadena principal del ARN. Normalmente, una modificación de la cadena principal es una modificación en la que los fosfatos de la cadena principal de los nucleótidos contenidos en el ARN se modifican químicamente. Las modificaciones de la cadena principal ejemplares normalmente incluyen, entre otras, modificaciones del grupo que consiste en metilfosfonatos, metilfosforamidatos, fosforamidatos, fosforotioatos (por ejemplo, citidina 5'-O-(1-tiofosfato)), boranofosfatos, grupos guanidinio cargados positivamente, etc., lo que significa sustituir el enlace de fosfodiéster por otros grupos aniónicos, catiónicos o neutros.

En algunas realizaciones, los ARNm pueden contener modificaciones del azúcar. Una modificación típica del azúcar es una modificación química del azúcar de los nucleótidos que contiene, incluyendo, entre otras, modificaciones del azúcar elegidas a partir del grupo que consiste en 4'-tio-ribonucleótido (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º US 2016/0031928), 2'-desoxi-2'-fluoro-oligoribonucleótido (2'-fluoro-2'-desoxicitidina 5'-trifosfato, 2'-fluoro-2'-desoxiuridina 5'-trifosfato), 2'-deoxi-2'-deamina-oligoribonucleótido (2'-amino-2'-desoxicitidina 5'-trifosfato, 2'-amino-2'-desoxiuridina 5'-trifosfato), 2'-O-alkiloligoribonucleótido, 2'-desoxi-2'-C-alkiloligoribonucleótido (2'-O-metilcitidina 5'-trifosfato, 2'-metiluridina 5'-trifosfato), 2'-C-alkiloligoribonucleótido, y sus isómeros (2'-aracitidina 5'-trifosfato, 2'-arauridina 5'-trifosfato), o azidotrifosfatos (2'-azido-2'-desoxicitidina 5'-trifosfato, 2'-azido-2'-desoxiuridina 5'-trifosfato).

En algunas realizaciones, los ARNm pueden contener modificaciones de las bases de los nucleótidos (modificaciones de las bases). Un nucleótido modificado que contiene una modificación de las bases también se denomina nucleótido modificado en la base. Ejemplos de tales nucleótidos modificados en la base incluyen, pero no se limitan a, 2-amino-6-cloropurina ribósido 5'-trifosfato, 2-aminoadenosina 5'-trifosfato, 2-tiocitidina 5'-trifosfato, 2-tiouridina 5'-trifosfato, 4-tiouridina 5'-trifosfato, 5-aminoalilcitidina 5'-trifosfato, 5-aminoaliluridina 5'-trifosfato, 5-bromocitidina 5'-trifosfato, 5-bromouridina 5'-trifosfato, 5-yodocitidina 5'-trifosfato, 5-yodouridina 5'-trifosfato, 5-metiluridina 5'-trifosfato, 5-metiluridina 5'-trifosfato, 6-azacitidina 5'-trifosfato, 6-azauridina 5'-trifosfato, 6-cloropurina ribósido 5'-trifosfato, 7-deazaadenosina 5'-trifosfato, 7-deazaguanosina 5'-trifosfato, 8-azaadenosina 5'-trifosfato, 8-azidoadenosina 5'-trifosfato, bencimidazol ribósido 5'-trifosfato, N1-metiladenosina 5'-trifosfato, N1-metilguanosina 5'-trifosfato, N6-metiladenosina 5'-trifosfato, O6-metilguanosina 5'-trifosfato, pseudouridina 5'-trifosfato, puromicina 5'-trifosfato, o xantosina 5'-trifosfato.

Normalmente, la síntesis de ARNm incluye la adición de una "cubierta" en el extremo N-terminal (5'), y una "cola" en el extremo C-terminal (3'). La presencia de la cubierta es importante para proporcionar resistencia a las nucleasas que se encuentran en la mayoría de las células eucariotas. La presencia de una "cola" sirve para proteger el ARNm de la degradación por parte de la exonucleasa.

Por tanto, en algunas realizaciones, los ARNm incluyen una estructura de cubierta en 5'. Una cubierta en 5' se añade normalmente de la siguiente manera: en primer lugar, una fosfatasa terminal de ARN elimina uno de los grupos fosfato terminales del nucleótido 5', dejando dos fosfatos terminales; a continuación, se añade guanosina trifosfato (GTP) a los fosfatos terminales mediante una guanilil transferasa, produciendo un enlace 5'5' trifosfato; y el 7-nitrógeno de la guanina se metila mediante una metiltransferasa. Los ejemplos de estructuras de cubierta incluyen, pero no se limitan a, m7G(5')ppp(5'(A,G(5')ppp(5')A y G(5')ppp(5')G.

En algunas realizaciones, los ARNm incluyen una estructura de cola de poli(A) en 3'. Una cola de poli-A en el extremo 3' del ARNm incluye normalmente alrededor de 10 a 300 nucleótidos de adenosina (por ejemplo, alrededor de 10 a 200 nucleótidos de adenosina, alrededor de 10 a 150 nucleótidos de adenosina, alrededor de 10 a 100 nucleótidos de adenosina, alrededor de 20 a 70 nucleótidos de adenosina, o alrededor de 20 a 60 nucleótidos de adenosina). En algunas realizaciones, los ARNm incluyen una estructura de cola de poli(C) en 3'. Una cola de poli-C adecuada en el extremo 3' del ARNm incluye normalmente alrededor de 10 a 200 nucleótidos de citosina (por ejemplo, alrededor de 10 a 150 nucleótidos de citosina, alrededor de 10 a 100 nucleótidos de citosina, alrededor de 20 a 70 nucleótidos de

citosa, alrededor de 20 a 60 nucleótidos de citosina o alrededor de 10 a 40 nucleótidos de citosina). La cola de poli-C puede añadirse a la cola de poli-A, o puede sustituir la cola de poli-A.

En algunas realizaciones, los ARNm incluyen una región no traducida en 5' y/o 3'. En algunas realizaciones, una región no traducida en 5' incluye uno o más elementos que afectan la estabilidad o traducción de un ARNm, por ejemplo un elemento reactivo a hierro. En algunas realizaciones, una región no traducida en 5' puede tener entre aproximadamente 50 y 500 nucleótidos de longitud.

En algunas realizaciones, una región no traducida en 3' incluye una o más de una señal de poliadenilación, un sitio de unión para proteínas que afectan la estabilidad de la ubicación de un ARNm en una célula, o uno o más sitios de unión para los miARN. En algunas realizaciones, una región no traducida en 3' puede tener una longitud de entre 50 y 500 nucleótidos o más.

Estructura de cubierta

En algunas realizaciones, los ARNm incluyen una estructura de cubierta en 5'. Una cubierta en 5' se añade normalmente de la siguiente manera: en primer lugar, una fosfatasa terminal de ARN elimina uno de los grupos fosfato terminales del nucleótido 5', dejando dos fosfatos terminales; a continuación, se añade guanosina trifosfato (GTP) a los fosfatos terminales mediante una guanilil transferasa, produciendo un enlace 5'5' trifosfato; y el 7-nitrógeno de la guanina se metila mediante una metiltransferasa. Los ejemplos de estructuras de cubierta incluyen, pero no se limitan a, m⁷G(5')ppp(5')(A,G(5')ppp(5'))A y G(5')ppp(5')G.

Las estructuras de cubierta naturales comprenden una 7-metil guanosina que se une mediante un enlace trifosfato al extremo 5' del primer nucleótido transcrito, lo que da lugar a una cubierta de dinucleótido de m⁷G(5')ppp(5')N, donde N es cualquier nucleósido. *In vivo*, la cubierta se añade enzimáticamente. La cubierta se añade en el núcleo, y es catalizada por la enzima guanilil transferasa. La adición de la cubierta al extremo 5' terminal del ARN se produce inmediatamente después del inicio de la transcripción. El nucleósido terminal es típicamente una guanosina, y está en orientación inversa a todos los demás nucleótidos, es decir, G(5')ppp(5')GpNpNp.

Una cubierta común para el ARNm producido mediante la transcripción *in vitro* es m⁷G(5')ppp(5')G, que se ha usado como la cubierta de dinucleótidos en la transcripción con T7 o SP6 ARN polimerasa *in vitro* para obtener ARN que tienen una estructura de cubierta en sus extremos 5'. El método predominante para la síntesis *in vitro* de ARNm caPPEd emplea un dinucleótido preformado de la forma m⁷G(5')ppp(5')G ("m⁷GpppG") como iniciador de la transcripción.

Hasta la fecha, una forma habitual de una cubierta dinucleotídica sintética usada en experimentos de traducción *in vitro* es el análogo de cubierta antirreverso ("ARCA") o ARCA modificado, que es generalmente un análogo de cubierta modificado en el que el grupo OH 2' o 3' se sustituye por -OCH₃.

Los análogos de cubierta adicionales incluyen, entre otros, estructuras químicas seleccionadas a partir del grupo que consiste en m⁷GpppG, m⁷GpppA, m⁷GpppC; análogos de cubierta no metilados (por ejemplo, GpppG); análogo de cubierta dimetilado (por ejemplo, m^{2,7}GpppG), análogo de cubierta trimetilado (por ejemplo, m^{2,2,7}GpppG), análogos de cubierta simétricos dimetilados (por ejemplo, m⁷Gpppm⁷G) o análogos de cubierta antirreverso (por ejemplo, ARCA; m^{7,2}OmeGpppG, m^{7,2d}GpppG, m^{7,3}OmeGpppG, m^{7,3d}GpppG y sus derivados de tetrafosfato) (véase, por ejemplo, Jemielity, J. et al., "Novel 'anti-reverse' cap analogs with superior Translational Properties", RNA, 9: 1108-1122 (2003)).

En algunas realizaciones, una cubierta adecuada es un 7-metil guanilato ("m⁷G") enlazado mediante un puente trifosfato al extremo 5' del primer nucleótido transcrito, lo que da lugar a m⁷G(5')ppp(5')N, donde N es cualquier nucleósido. Una realización preferida de una cubierta m⁷G usada en realizaciones de la invención es m⁷G(5')ppp(5')G.

En algunas realizaciones, la cubierta es una estructura Cap0. Las estructuras Cap0 carecen de un resto 2'-O-metilo de la ribosa unido a las bases 1 y 2. En algunas realizaciones, la cubierta es una estructura Cap1. Las estructuras Cap1 tienen un resto 2'-O-metilo en la base 2. En algunas realizaciones, la cubierta es una estructura Cap2. Las estructuras Cap2 tienen un resto 2'-O-metilo unido a las bases 2 y 3.

Se conoce en la técnica una variedad de cubiertas m⁷G, muchas de las cuales están disponibles comercialmente. Estas incluyen m⁷GpppG descrita anteriormente, además de los análogos de cubierta ARCA 3'-OCH₃ y 2'-OCH₃ (Jemielity, J. et al., RNA, 9: 1108-1122 (2003)). Análogos de cubierta adicionales para uso en las realizaciones de la invención incluyen los análogos de dinucleósido tetrafosfato N7 bencilado (descritos en Grudzien, E. et al., RNA, 10: 1479-1487 (2004)), análogos de cubierta de fosforotioato (descritos en Grudzien-Nogalska, E., et al., RNA, 13: 1745-1755 (2007)), y análogos de cubierta (incluidos análogos de cubierta biotinilados) descritos en las patentes de EE. UU. n.º 8.093.367 y 8.304.529.

Estructura de cola

Normalmente, la presencia de una "cola" sirve para proteger el ARNm de la degradación por exonucleasas. Se cree que la cola de poli A estabiliza los mensajeros naturales y el ARN codificante sintético. Por lo tanto, en ciertas realizaciones se puede añadir una cola larga de poli A a una molécula de ARNm, haciendo así que el ARN sea más estable. Las colas de poli A se pueden añadir usando una variedad de técnicas reconocidas en la técnica. Por ejemplo, se pueden añadir colas largas de poli A a ARN sintético o transcrito *in vitro* usando poli A polimerasa (Yokoe, et al. Nature Biotechnology. 1996; 14: 1252-1256). Un vector de transcripción también puede codificar colas largas de poli A. Además, se pueden añadir colas de poli A mediante transcripción directamente a partir de productos de PCR. Poli A también puede ligarse al extremo 3' de un ARN sentido con ARN ligasa (véase, por ejemplo, Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2.^a ed., ed. por Sambrook, Fritsch y Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: edición de 1991)).

En algunas realizaciones, los ARNm incluyen una estructura de cola de poli(A) en 3'. Normalmente, la longitud de la cola de poli A puede ser de al menos alrededor de 10, 50, 100, 200, 300, 400 y al menos 500 nucleótidos. En algunas realizaciones, una cola de poli-A en el extremo 3' del ARNm incluye típicamente alrededor de 10 a 300 nucleótidos de adenosina (por ejemplo, alrededor de 10 a 200 nucleótidos de adenosina, alrededor de 10 a 150 nucleótidos de adenosina, alrededor de 10 a 100 nucleótidos de adenosina, alrededor de 20 a 70 nucleótidos de adenosina, o alrededor de 20 a 60 nucleótidos de adenosina). En algunas realizaciones, los ARNm incluyen una estructura de cola de poli(C) en 3'. Una cola de poli-C adecuada en el extremo 3' del ARNm incluye normalmente alrededor de 10 a 200 nucleótidos de citosina (por ejemplo, alrededor de 10 a 150 nucleótidos de citosina, alrededor de 10 a 100 nucleótidos de citosina, alrededor de 20 a 70 nucleótidos de citosina, alrededor de 20 a 60 nucleótidos de citosina o alrededor de 10 a 40 nucleótidos de citosina). La cola de poli-C puede añadirse a la cola de poli-A, o puede sustituir la cola de poli-A.

En algunas realizaciones, la longitud de la cola de poli A o poli C se ajusta para controlar la estabilidad de una molécula de ARNm codificante modificada de la invención, y por tanto la transcripción de la proteína. Por ejemplo, dado que la longitud de la cola de poli A puede influir en la vida media de una molécula de ARNm codificante, la longitud de la cola de poli A puede ajustarse para modificar el nivel de resistencia del ARNm a nucleasas y controlar de ese modo el transcurso del tiempo de la expresión polinucleotídica y/o la producción de polipéptidos en una célula diana.

Región no traducida en 5' y 3'

En algunas realizaciones, los ARNm incluyen una región no traducida en 5' y/o 3'. En algunas realizaciones, una región no traducida en 5' incluye uno o más elementos que afectan la estabilidad o traducción de un ARNm, por ejemplo un elemento reactivo a hierro. En algunas realizaciones, una región no traducida en 5' puede tener entre aproximadamente 50 y 500 nucleótidos de longitud.

En algunas realizaciones, una región no traducida en 3' incluye una o más de una señal de poliadenilación, un sitio de unión para proteínas que afectan la estabilidad de la ubicación de un ARNm en una célula, o uno o más sitios de unión para los miARN. En algunas realizaciones, una región no traducida en 3' puede tener una longitud de entre 50 y 500 nucleótidos o más.

Se pueden derivar secuencias de 3' y/o 5' UTR ejemplares a partir de moléculas de ARNm que son estables (por ejemplo, globina, actina, GAPDH, tubulina, histona, o enzimas del ciclo del ácido cítrico) para aumentar la estabilidad de la molécula de ARNm codificante. Por ejemplo, una secuencia 5' UTR puede incluir una secuencia parcial de un gen 1 temprano inmediato (IE1) de CMV, o un fragmento del mismo para mejorar la resistencia a nucleasas y/o mejorar la vida media del polinucleótido. También se contempla la inclusión de una secuencia que codifica la hormona del crecimiento humano (hGH), o un fragmento de la misma, en el extremo 3' o región no traducida del polinucleótido (por ejemplo, ARNm) para estabilizar aún más el polinucleótido. Generalmente, estas modificaciones mejoran la estabilidad y/o las propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, vida media) del polinucleótido con respecto a sus homólogos no modificados, e incluyen, por ejemplo, modificaciones realizadas para mejorar la resistencia de tales polinucleótidos a la digestión con nucleasas *in vivo*.

Formulaciones farmacéuticas de lípidos catiónicos y ácidos nucleicos

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto 3)), así como las composiciones farmacéuticas y liposomales que comprenden dichos lípidos, pueden usarse en formulaciones para facilitar la administración de materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más polinucleótidos, tales como ARNm), y la posterior transfección de una o más células diana. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los lípidos catiónicos descritos en el presente documento (y composiciones tales como composiciones liposomales que comprenden dichos lípidos) se caracterizan por dar como resultado una o más de endocitosis mediada por receptores, endocitosis mediada por clatrina y mediada por caveolas, fagocitosis y macropinocitosis, fusogenicidad, alteración endosómica o lisosomal y/o propiedades liberables que proporcionan a tales compuestos ventajas con respecto a otros lípidos clasificados de manera similar.

Según la presente invención, un ácido nucleico, por ejemplo, ARNm que codifica una proteína (por ejemplo, una longitud completa, fragmento o porción de una proteína) como se describe en el presente documento puede administrarse a través de un vehículo de administración que comprende un lípido catiónico como se describe en el presente documento (por ejemplo, un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto 3)),

Como se usa en el presente documento, los términos "vehículo de administración", "vehículo de transferencia", "nanopartícula" o equivalente gramatical se usan indistintamente.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición (por ejemplo una composición farmacéutica) que comprende un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) y uno o más polinucleótidos. Una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) puede comprender además uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y/o uno o más lípidos modificados con PEG.

En ciertas realizaciones, una composición muestra una capacidad potenciada (por ejemplo, aumentada) para transfectar una o más células diana. Por consiguiente, también se proporcionan aquí métodos para transfectar una o más células diana. Tales métodos generalmente comprenden la etapa de poner en contacto una o más células diana con los lípidos catiónicos y/o composiciones farmacéuticas divulgados en el presente documento (por ejemplo, una formulación liposomal que comprende un compuesto divulgado en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el líquido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3) que encapsula uno o más polinucleótidos) de manera que la una o más células diana se transfectan con los materiales encapsulados en ellas (por ejemplo uno o más polinucleótidos). Como se utiliza en el presente documento, los términos "transfectar" o "transfección" se refieren a la introducción intracelular de uno o más materiales encapsulados (por ejemplo ácidos nucleicos y/o polinucleótidos) en una célula, o preferiblemente en una célula diana. El polinucleótido introducido puede mantenerse estable o transitoriamente en la célula diana. El término "eficacia de transfección" se refiere a la cantidad relativa de dicho material encapsulado (por ejemplo polinucleótidos) absorbida, introducida y/o expresada por la célula diana sometida a transfección. En la práctica, la eficiencia de la transfección se puede estimar mediante la cantidad de un producto polinucleotídico informador producido por las células diana después de la transfección. En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento demuestran altas eficiencias de transfección, mejorando así la probabilidad de que las dosis apropiadas de los materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más polinucleótidos) lleguen al lugar de la patología y se expresen posteriormente, al tiempo que se minimizan los posibles efectos adversos sistémicos o la toxicidad asociada con el compuesto o su contenido encapsulado.

Tras la transfección de una o más células diana por, por ejemplo, los polinucleótidos encapsulados en la una o más nanopartículas lipídicas que comprenden las composiciones farmacéuticas o liposomales divulgadas en el presente documento, puede estimularse preferentemente la producción del producto (por ejemplo un polipéptido o proteína) codificado por dicho polinucleótido y se potencia la capacidad de dichas células diana para expresar el polinucleótido y producir, por ejemplo, un polipéptido o proteína de interés. Por ejemplo, la transfección de una célula diana mediante uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas que encapsulan ARNm potenciará (es decir, aumentará) la producción de la proteína o enzima codificada por tal ARNm.

Además, los vehículos de administración descritos en el presente documento (por ejemplo, los vehículos de administración liposomal) pueden prepararse para distribuirse preferentemente a otros tejidos, células u órganos diana, tales como el corazón, los pulmones, los riñones, el bazo. En realizaciones, las nanopartículas lipídicas de la presente invención se pueden preparar para lograr una administración mejorada a las células y tejidos diana. Por ejemplo, los polinucleótidos (por ejemplo, ARNm) encapsulados en uno o más de los compuestos o composiciones farmacéuticas y liposomales descritos aquí pueden administrarse a y/o transfectarse en células o tejidos específicos. En algunas realizaciones, los polinucleótidos encapsulados (por ejemplo, ARNm) son capaces de ser expresados y de producir productos polipeptídicos funcionales (y en algunos casos excretados) por la célula diana, confiriendo así una propiedad beneficiosa a, por ejemplo, las células o tejidos diana. Tales polinucleótidos encapsulados (por ejemplo, ARNm) pueden codificar, por ejemplo, una hormona, enzima, receptor, polipéptido, péptido u otra proteína de interés.

Vehículos de administración liposomales

En algunas realizaciones, una composición es un vehículo de administración adecuado. En realizaciones, una composición es un vehículo de administración liposomal, por ejemplo una nanopartícula lipídica.

Las expresiones "vehículo de administración liposomal" y "composición liposomal" se usan indistintamente.

El enriquecimiento de composiciones liposomales con uno o más de los lípidos catiónicos divulgados en el presente documento puede usarse como un medio para mejorar (por ejemplo reducir) la toxicidad o conferir de otro modo una o más propiedades deseadas a dicha composición liposomal enriquecida (por ejemplo mejorar la administración de los polinucleótidos encapsulados a una o más células diana y/o reducir la toxicidad *in vivo* de una composición

liposomal). Por consiguiente, también se contemplan composiciones farmacéuticas, y en particular composiciones liposomales, que comprenden uno o más de los lípidos catiónicos descritos aquí.

Así, en ciertas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el líquido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) son lípidos catiónicos que se pueden utilizar como componente de una composición liposomal para facilitar o potenciar la administración y la liberación de materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos) a una o más células diana (por ejemplo mediante permeación o fusión con las membranas lipídicas de dichas células diana).

Como se usa en el presente documento, los vehículos de administración liposomal, por ejemplo las nanopartículas lipídicas, se caracterizan normalmente por ser vesículas microscópicas que tienen un espacio acuoso interior secuestrado de un medio exterior por una membrana de una o más bicapas. Las membranas bicapa de los liposomas suelen estar formadas por moléculas anfífilas, tales como lípidos de origen sintético o natural que comprenden dominios hidrófilos e hidrófobos espacialmente separados (Lasic, Trends Biotechnol., 16: 307-321, 1998). Las membranas bicapa de los liposomas también pueden estar formadas por polímeros anfífilos y tensioactivos (por ejemplo polimerosomas, niosomas, etc.). En el contexto de la presente invención, un vehículo de administración liposomal normalmente sirve para transportar un ARNm deseado a una célula o tejido diana.

En ciertas realizaciones, dichas composiciones (por ejemplo composiciones liposomales) se cargan con o encapsulan de otro modo materiales, como, por ejemplo, uno o más polinucleótidos biológicamente activos (por ejemplo, ARNm).

En realizaciones, una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) comprende un ARNm que codifica una proteína, encapsulado dentro de un liposoma. En realizaciones, un liposoma comprende uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG, y al menos un lípido catiónico como se describe en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el líquido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)). En realizaciones, una composición comprende un ARNm que codifica una proteína (por ejemplo cualquier proteína descrita en el presente documento). En realizaciones, una composición comprende un ARNm que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). En realizaciones, una composición comprende un ARNm que codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC).

En realizaciones, una composición (por ejemplo una composición farmacéutica) comprende un ácido nucleico encapsulado dentro de un liposoma, en el que el liposoma comprende cualquier lípido catiónico (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el líquido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) como se describe en el presente documento.

En realizaciones, un ácido nucleico es un ARNm que codifica un péptido o polipéptido. En realizaciones, un ARNm codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración o tratamiento del pulmón de un sujeto o una célula pulmonar (por ejemplo un ARNm codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)). En realizaciones, un ARNm codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración o tratamiento del hígado de un sujeto o una célula hepática (por ejemplo un ARNm codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC)). En el presente documento aún se describen otros ARNm ejemplares.

En realizaciones, un vehículo de administración liposomal (por ejemplo una nanopartícula lipídica) puede tener una carga positiva neta.

En realizaciones, un vehículo de administración liposomal (por ejemplo una nanopartícula lipídica) puede tener una carga negativa neta.

En realizaciones, un vehículo de administración liposomal (por ejemplo una nanopartícula lipídica) puede tener una carga neutra neta.

En realizaciones, una nanopartícula lipídica que encapsula un ácido nucleico (por ejemplo ARNm que codifica un péptido o polipéptido) comprende uno o más lípidos catiónicos descritos en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el líquido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)).

Por ejemplo, la cantidad de un lípido catiónico como se describe en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el líquido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) en una composición se puede describir como un porcentaje ("% en peso") del peso seco combinado de todos los lípidos de una composición (por ejemplo el peso seco combinado de todos los lípidos presentes en una composición liposomal).

En realizaciones de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, un lípido catiónico como se describe en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el

lípidos catiónicos de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) está presente en una cantidad que es alrededor de 0,5 % en peso a alrededor de 30 % en peso (por ejemplo alrededor de 0,5 % en peso a alrededor de 20 % en peso) del peso seco combinado de todos los lípidos presentes en una composición (por ejemplo una composición liposomal).

En realizaciones, un lípido catiónico como el descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) está presente en una cantidad que es alrededor de 1 % en peso a alrededor de 30 % en peso, alrededor de 1 % en peso a alrededor de 20 % en peso, alrededor de 1 % en peso a alrededor de 15 % en peso, alrededor de 1 % en peso a alrededor de 10 % en peso, o alrededor de 5 % en peso a alrededor de 25 % en peso del peso seco combinado de todos los lípidos presentes en una composición (por ejemplo una composición liposomal). En realizaciones, un lípido catiónico como se describe en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) está presente en una cantidad que es alrededor de 0,5 % en peso a alrededor de 5 % en peso, alrededor de 1 % en peso a alrededor de 10 % en peso, alrededor de 5 % en peso a alrededor de 20 % en peso, o alrededor de 10 % en peso a alrededor de 20 % en peso de las cantidades molares combinadas de todos los lípidos presentes en una composición como un vehículo de administración liposomal.

En realizaciones, la cantidad de un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) está presente en una cantidad que es al menos alrededor de 5 % en peso, alrededor de 10 % en peso, alrededor de 15 % en peso, alrededor de 20 % en peso, alrededor de 25 % en peso, alrededor de 30 % en peso, alrededor de 35 % en peso, alrededor de 40 % en peso, alrededor de 45 % en peso, alrededor de 50 % en peso, alrededor de 55 % en peso, alrededor de 60 % en peso, alrededor de 65 % en peso, alrededor de 70 % en peso, alrededor de 75 % en peso, alrededor de 80 % en peso, alrededor de 85 % en peso, alrededor de 90 % en peso, alrededor de 95 % en peso, alrededor de 96 % en peso, alrededor de 97 % en peso, alrededor de 98 % en peso, o alrededor de 99 % en peso del peso seco combinado de lípidos totales en una composición (por ejemplo, una composición liposomal).

En realizaciones, la cantidad de un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) está presente en una cantidad no mayor que alrededor de 5 % en peso, alrededor de 10 % en peso, alrededor de 15 % en peso, alrededor de 20 % en peso, alrededor de 25 % en peso, alrededor de 30 % en peso, alrededor de 35 % en peso, alrededor de 40 % en peso, alrededor de 45 % en peso, alrededor de 50 % en peso, alrededor de 55 % en peso, alrededor de 60 % en peso, alrededor de 65 % en peso, alrededor de 70 % en peso, alrededor de 75 % en peso, alrededor de 80 % en peso, alrededor de 85 % en peso, alrededor de 90 % en peso, alrededor de 95 % en peso, alrededor de 96 % en peso, alrededor de 97 % en peso, alrededor de 98 % en peso, o alrededor de 99 % en peso del peso seco combinado de lípidos totales en una composición (por ejemplo una composición liposomal).

En realizaciones, una composición (por ejemplo un vehículo de administración liposomal como una nanopartícula lipídica) comprende alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 20 % en peso (por ejemplo alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 15 % en peso) de un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)). En realizaciones, un vehículo de administración (por ejemplo un vehículo de administración liposomal como una nanopartícula lipídica) comprende alrededor de 0,5 % en peso, alrededor de 1 % en peso, alrededor de 3 % en peso, alrededor de 5 % en peso, o alrededor de 10 % en peso de un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)). En realizaciones, un vehículo de administración (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal como una nanopartícula lipídica) comprende hasta alrededor de 0,5 % en peso, alrededor de 1 % en peso, alrededor de 3 % en peso, alrededor de 5 % en peso, alrededor de 10 % en peso, alrededor de 15 % en peso, o alrededor de 20 % en peso de un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)). En realizaciones, el porcentaje da como resultado un efecto beneficioso mejorado (por ejemplo administración mejorada a tejidos diana como el hígado o el pulmón).

La cantidad de un lípido catiónico como se describe en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) en una composición también se puede describir como un porcentaje ("% en moles") de las cantidades molares combinadas de lípidos totales de una composición (por ejemplo las cantidades molares combinadas de todos los lípidos presentes en un vehículo de administración liposomal).

En realizaciones de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) está presente en una cantidad que es alrededor de 0,5 % en moles a alrededor de 30 % en moles (por ejemplo, alrededor de 0,5 % en moles a alrededor de 20 % en

moles) de las cantidades molares combinadas de todos los lípidos presentes en una composición tal como un vehículo de administración liposomal.

En realizaciones, un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) está presente en una cantidad que es alrededor de 0,5 % en moles a alrededor de 5 % en moles, alrededor de 1 % en moles a alrededor de 10 % en moles, alrededor de 5 % en moles a alrededor de 20 % en moles, o alrededor de 10 % en moles a alrededor de 20 % en moles de las cantidades molares combinadas de todos los lípidos presentes en una composición, tal como vehículo de administración liposomal. En realizaciones, un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) está presente en una cantidad que es alrededor de 1 % en moles a alrededor de 30 % en moles, alrededor de 1 % en moles a alrededor de 20 % en moles, alrededor de 1 % en moles a alrededor de 15 % en moles, alrededor de 1 % en moles a alrededor de 10 % en moles, o alrededor de 5 % en moles a alrededor de 25 % en moles del peso seco combinado de todos los lípidos presentes en una composición, tal como un vehículo de administración liposomal.

En ciertas realizaciones, un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) puede comprender alrededor de 0,1 % en moles a alrededor de 50 % en moles, o del 0,5 % en moles a alrededor de 50 % en moles, o alrededor de 1 % en moles a alrededor de 25 % en moles, o de alrededor de 1 % en moles a alrededor de 10 % en moles de la cantidad total de lípidos en una composición (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal).

En ciertas realizaciones, un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) puede comprender más de alrededor de 0,1 % en moles, o más de alrededor de 0,5 % en moles, o más de alrededor de 1 % en moles, o más de alrededor de 5 % en moles de la cantidad total de lípidos en la nanopartícula lipídica.

En ciertas realizaciones, un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) puede comprender menos de alrededor de 25 % en moles, o menos de alrededor de 10 % en moles, o menos de alrededor de 5 % en moles, o menos de alrededor de 1 % en moles de la cantidad total de lípidos en una composición (por ejemplo un vehículo de administración liposomal).

En realizaciones, la cantidad de un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) está presente en una cantidad que es al menos alrededor de 5 % en moles, alrededor de 10 % en moles, alrededor de 15 % en moles, alrededor de 20 % en moles, alrededor de 25 % en moles, alrededor de 30 % en moles, alrededor de 35 % en moles, alrededor de 40 % en moles, alrededor de 45 % en moles, alrededor de 50 % en moles, alrededor de 55 % en moles, alrededor de 60 % en moles, alrededor de 65 % en moles, alrededor de 70 % en moles, alrededor de 75 % en moles, alrededor de 80 % en moles, alrededor de 85 % en moles, alrededor de 90 % en moles, alrededor de 95 % en moles, alrededor de 96 % en moles, alrededor de 97 % en moles, alrededor de 98 % en moles, o alrededor de 99 % en moles del peso seco combinado de lípidos totales en una composición (por ejemplo una composición liposomal).

En realizaciones, la cantidad de un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) está presente en una cantidad que es no mayor que alrededor de 5 % en moles, alrededor de 10 % en moles, alrededor de 15 % en moles, alrededor de 20 % en moles, alrededor de 25 % en moles, alrededor de 30 % en moles, alrededor de 35 % en moles, alrededor de 40 % en moles, alrededor de 45 % en moles, alrededor de 50 % en moles, alrededor de 55 % en moles, alrededor de 60 % en moles, alrededor de 65 % en moles, alrededor de 70 % en moles, alrededor de 75 % en moles, alrededor de 80 % en moles, alrededor de 85 % en moles, alrededor de 90 % en moles, alrededor de 95 % en moles, alrededor de 96 % en moles, alrededor de 97 % en moles, alrededor de 98 % en moles, o alrededor de 99 % en moles del peso seco combinado de lípidos totales en una composición (por ejemplo una composición liposomal).

En realizaciones, el porcentaje da como resultado un efecto beneficioso mejorado (por ejemplo administración mejorada a tejidos diana tales como el hígado o el pulmón).

En realizaciones, una composición comprende además uno más lípidos (por ejemplo uno más lípidos seleccionados a partir del grupo que consiste en uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol, y uno o más lípidos modificados con PEG).

En ciertas realizaciones, tales composiciones farmacéuticas (por ejemplo liposomales) comprenden uno o más de un lípido modificado con PEG, un lípido no catiónico, y un lípido de colesterol. En realizaciones, tales composiciones

farmacéuticas (por ejemplo liposomales) comprenden: uno o más lípidos modificados con PEG; uno o más lípidos no catiónicos; y uno o más lípidos de colesterol. En realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas (por ejemplo liposomales) comprenden: uno o más lípidos modificados con PEG; uno o más lípidos no catiónicos; y uno o más lípidos de colesterol.

En realizaciones, una composición (por ejemplo nanopartícula lipídica) que encapsula un ácido nucleico (por ejemplo ARNm que codifica un péptido o polipéptido) comprende uno o más lípidos catiónicos como se describe en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) y uno o más lípidos seleccionados a partir del grupo que consiste en un lípido catiónico, un lípido no catiónico, y un lípido PEGilado.

En realizaciones, una composición (por ejemplo, nanopartícula lipídica) que encapsula un ácido nucleico (por ejemplo ARNm que codifica un péptido o polipéptido) comprende uno o más lípidos catiónicos como se describe en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)); uno o más lípidos seleccionados a partir del grupo que consiste en un lípido catiónico, un lípido no catiónico, y un lípido PEGilado; y comprende además un lípido a base de colesterol.

En realizaciones, una nanopartícula lipídica que encapsula un ácido nucleico (por ejemplo ARNm que codifica un péptido o polipéptido) comprende uno o más lípidos catiónicos como se describe en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)), así como uno o más lípidos seleccionados a partir del grupo que consiste en un lípido catiónico, un lípido no catiónico, un lípido PEGilado, y un lípido a base de colesterol.

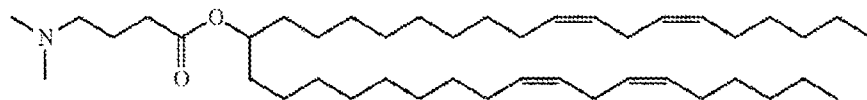
Según diversas realizaciones, la selección de lípidos catiónicos, lípidos no catiónicos y/o lípidos modificados con PEG comprendidos por la nanopartícula lipídica, así como la proporción molar relativa de tales lípidos entre sí, se basa en las características del (de los) lípido(s) seleccionado(s), la naturaleza de las células diana previstas, las características del ARNm que se va a administrar. Consideraciones adicionales incluyen, por ejemplo, la saturación de la cadena alquílica, así como el tamaño, la carga, el pH, el pKa, la fusogenicidad y la toxicidad del (de los) lípido(s) seleccionado(s). Por tanto, las relaciones molares pueden ajustarse en consecuencia.

Más lípidos catiónicos

Además de cualquiera de los lípidos catiónicos descritos en este documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)), una composición puede comprender uno o más lípidos catiónicos adicionales.

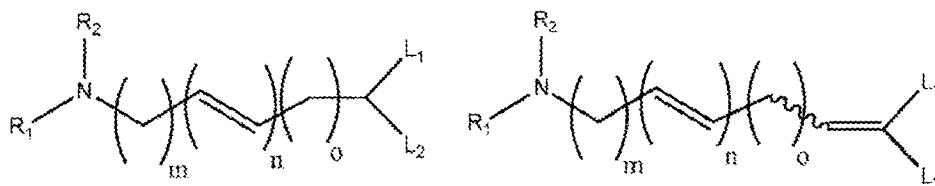
En algunas realizaciones, los liposomas pueden comprender uno o más lípidos catiónicos adicionales. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "lípido catiónico" se refiere a cualquiera de varias especies de lípidos que tienen una carga positiva neta a un pH seleccionado, tal como un pH fisiológico. En la bibliografía se han descrito varios lípidos catiónicos, muchos de los cuales están disponibles comercialmente.

Los lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describe en la Publicación de Patente Internacional WO 2010/144740. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico, 4-(dimetilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ilo, que tiene una estructura de compuesto de:



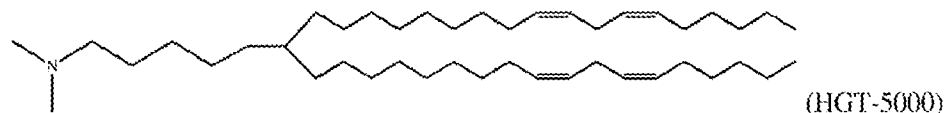
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen lípidos catiónicos ionizables como se describe en la Publicación de Patente Internacional WO 2013/149140. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico de una de las siguientes fórmulas:

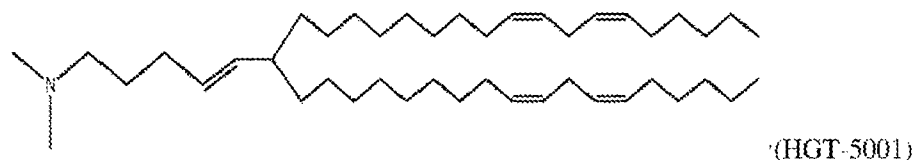


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-20} opcionalmente sustituido, variablemente saturado o

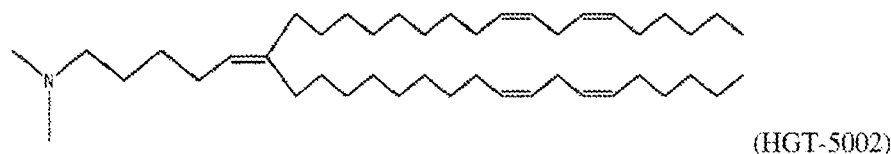
insaturado, y un acilo C_6 - C_{20} opcionalmente sustituido, variablemente saturado o insaturado; en donde L_1 y L_2 se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_1 - C_{30} opcionalmente sustituido, un alqueno C_1 - C_{30} variablemente insaturado opcionalmente sustituido, y un alquino C_1 - C_{30} opcionalmente sustituido; en donde m y o se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en cero y cualquier número entero positivo (por ejemplo donde m es tres); y en donde n es cero o cualquier número entero positivo (por ejemplo, donde n es uno). En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen el lípido catiónico (15Z,18Z)-N,N-dimetil-6-(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-il) tetracosa-15,18-dien-1-amina ("HGT5000"), que tiene una estructura de compuesto de:



y sus sales farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen el lípido catiónico (15Z,18Z)-N,N-dimetil-6-(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-il)tetracosa-4,15,18-trien-1-amina ("HGT5001"), que tiene una estructura de compuesto de:

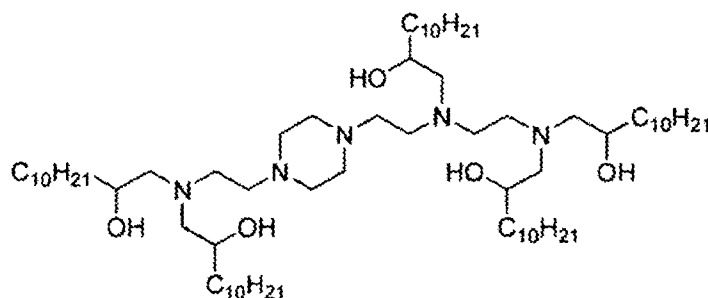


y sus sales farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen el lípido catiónico y (15Z,18Z)-N,N-dimetil-6-(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-il)tetracosa-5,15,18-trien-1-amina ("HGT5002"), que tiene una estructura de compuesto de:



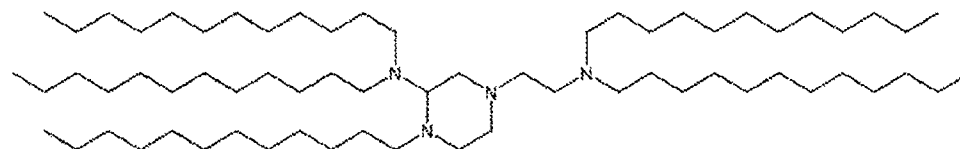
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen lípidos catiónicos descritos como lipídoides de aminoalcoholes en la Publicación de Patente Internacional WO 2010/053572. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

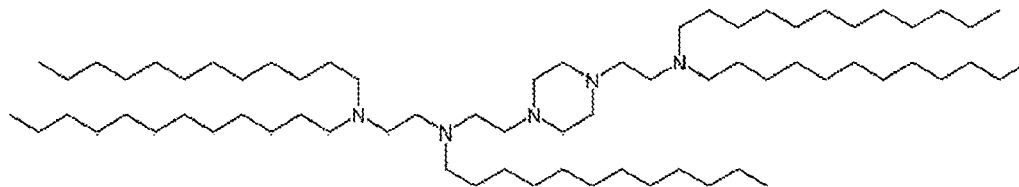
Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en la Publicación de Patente Internacional WO 2016/118725. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en la Publicación de Patente Internacional WO 2016/118724. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:

5



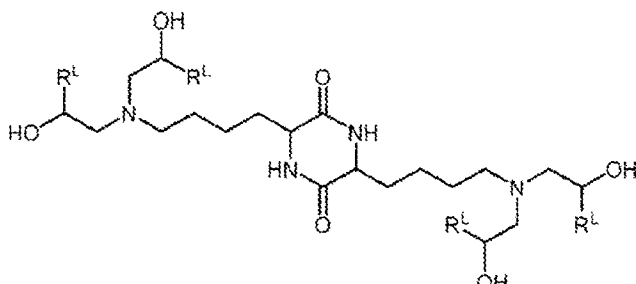
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Otros lípidos catiónicos adecuados para uso en las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la fórmula de 14,25-ditridecil-15,18,21,24-tetraaza-octatriacontano, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en las Publicaciones de Patente Internacional WO 2013/063468 y WO 2016/205691. En algunas

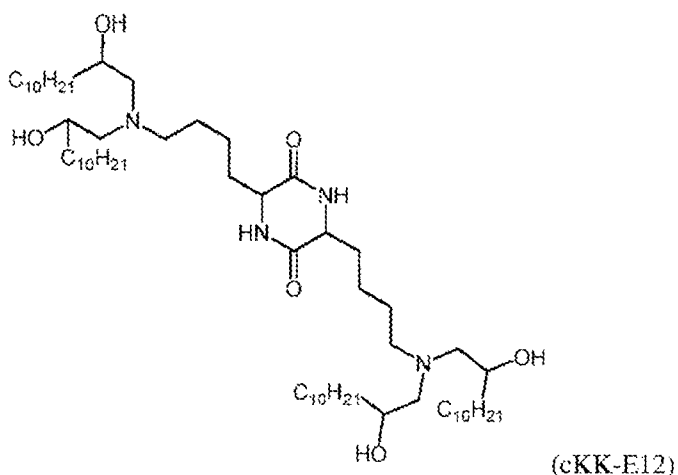
15

realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico de la siguiente fórmula:



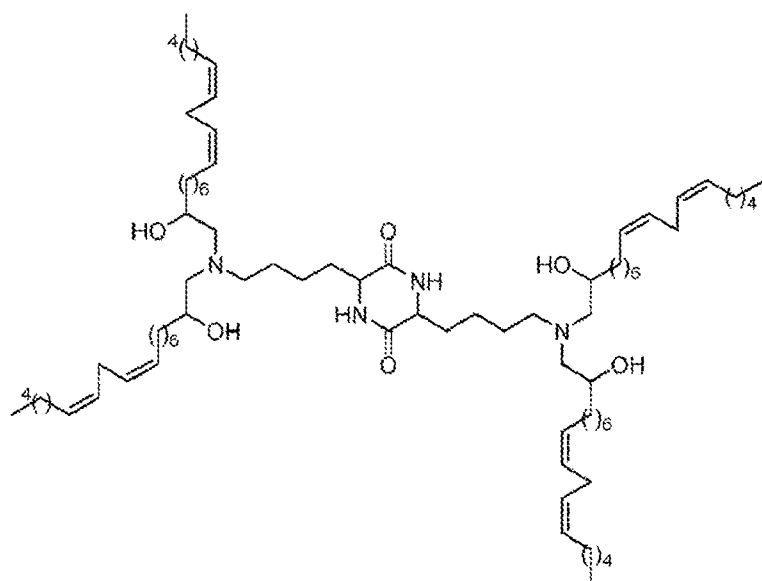
20 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada caso de R^L es independientemente alqueno de C₆-C₄₀ opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:

20



25 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

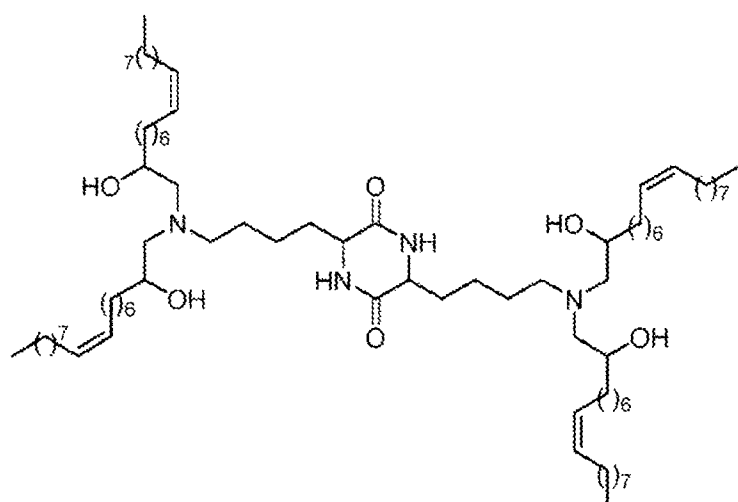
En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



(OF-02)

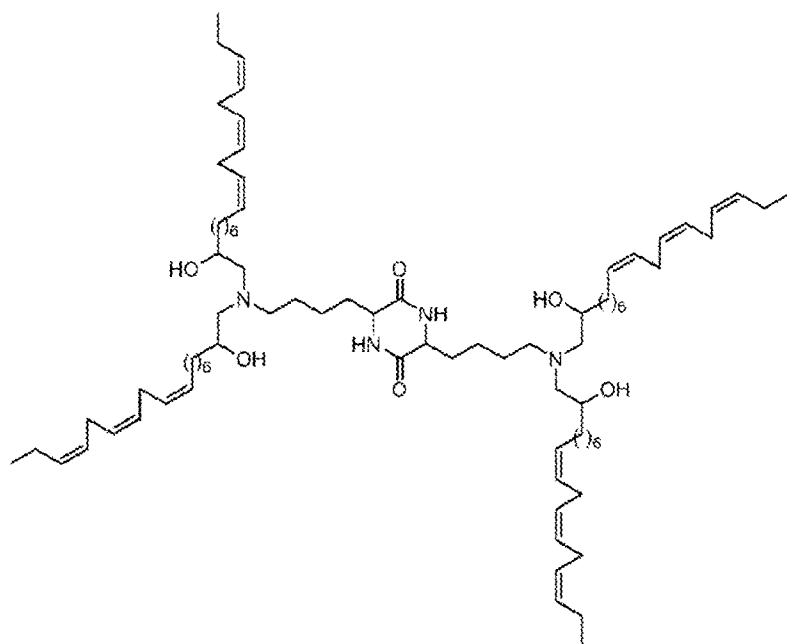
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



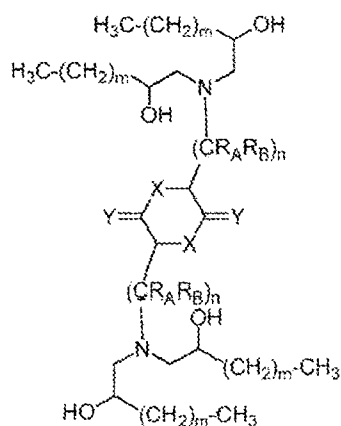
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:

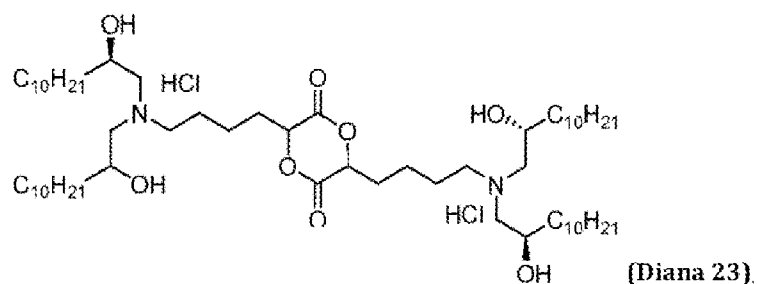


y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en la Publicación de Patente Internacional WO 2015/184256. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico de la siguiente fórmula:

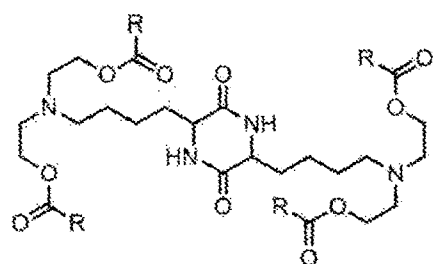


- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada X es independientemente O o S; cada Y es independientemente O o S; cada m es independientemente 0 a 20; cada n es independientemente 1 a 6; cada R_A es independientemente hidrógeno, alquilo C1-50 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-50 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-50 opcionalmente sustituido, carbociclilo C3-10 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-14 miembros
- 15 opcionalmente sustituido, arilo C6-14 opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, o halógeno; y cada R_B es independientemente hidrógeno, alquilo C1-50 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-50 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-50 opcionalmente sustituido, carbociclilo C3-10 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, arilo C6-14 opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, o halógeno. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido
- 20 catiónico, "Diana 23", que tiene una estructura de compuesto de:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en la Publicación de Patente Internacional WO 2016/004202. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:

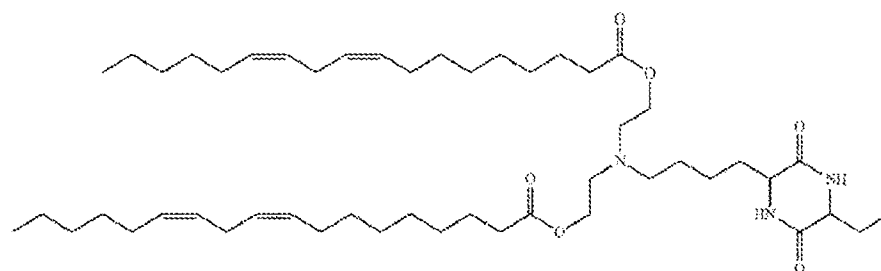


10 en donde



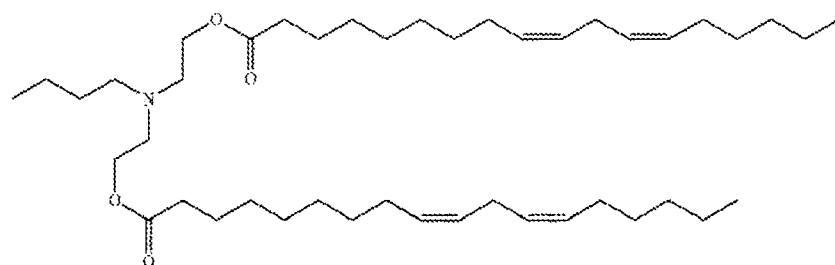
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

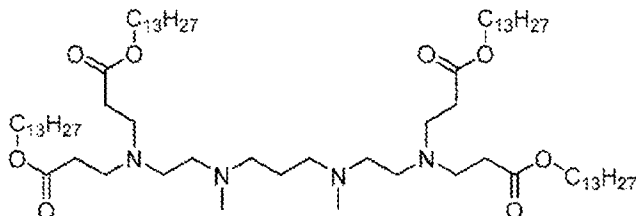
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

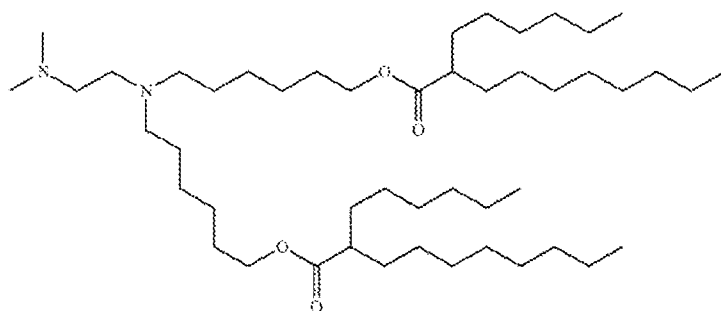
Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en J. McClellan, M. C. King, Cell 2010, 141, 210-217 y en Whitehead et al., Nature Communications (2014) 5:4277. En ciertas realizaciones, los lípidos catiónicos de las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura del compuesto de:

5



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

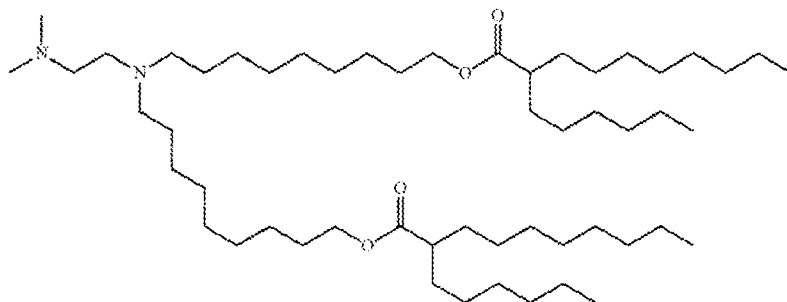
- 10 Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en la Publicación de Patente Internacional WO 2015/19952. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



15

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:

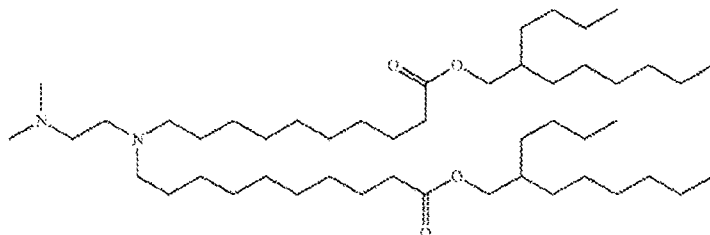


20

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

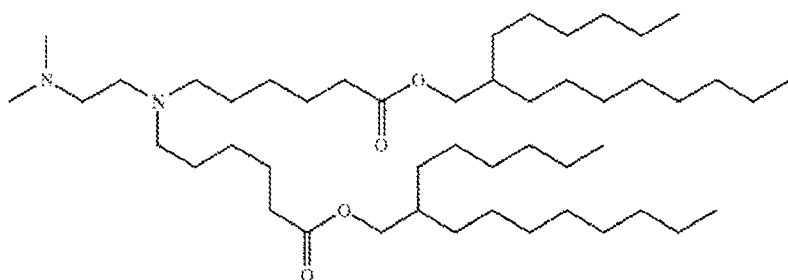
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:

25



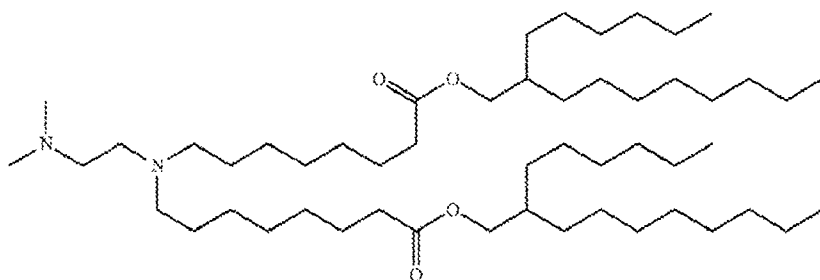
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



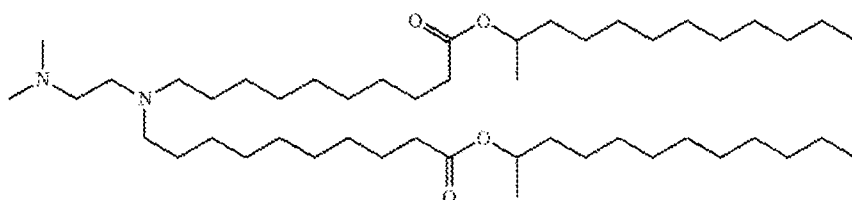
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



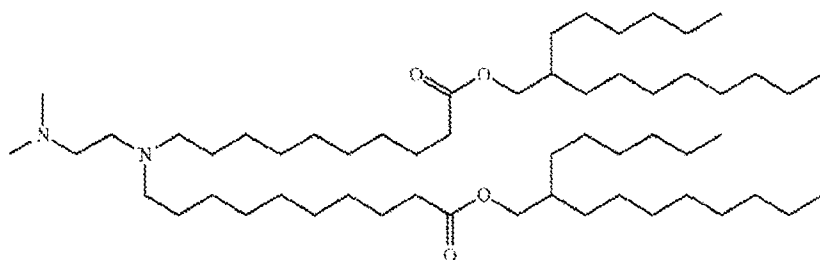
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



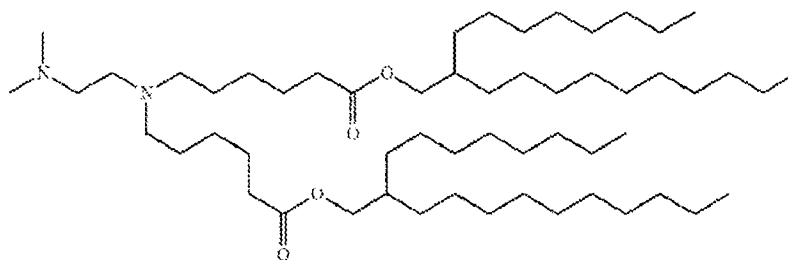
- 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



- 20 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:

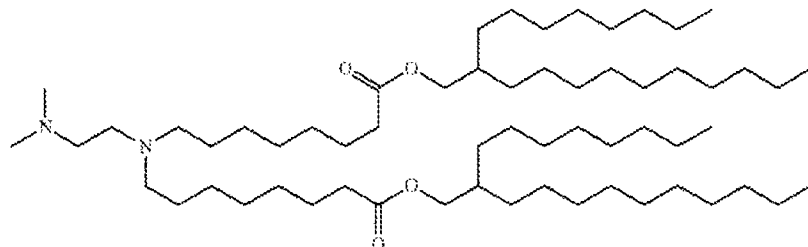


- 25

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

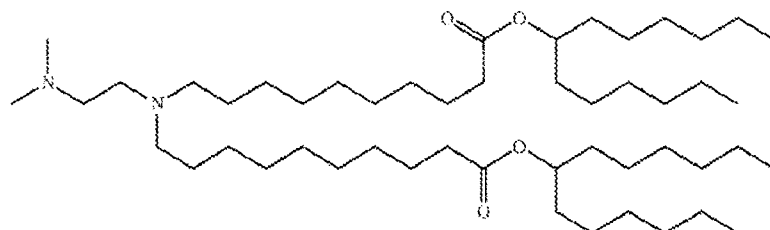
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

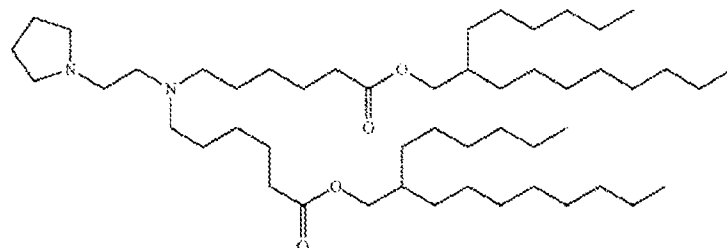
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

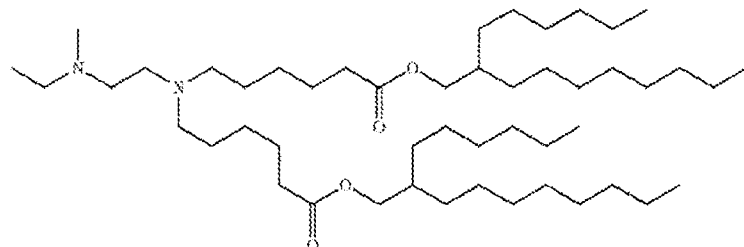
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



20

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

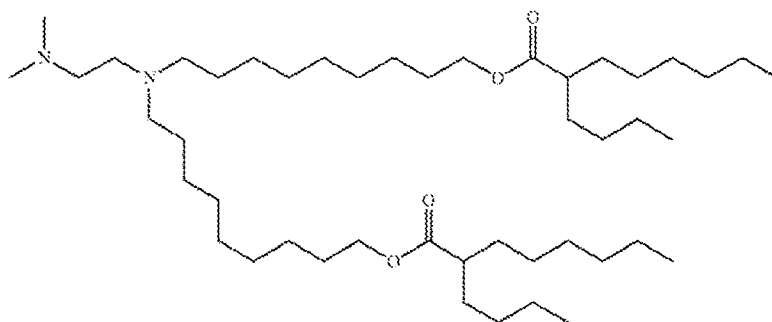
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



25

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

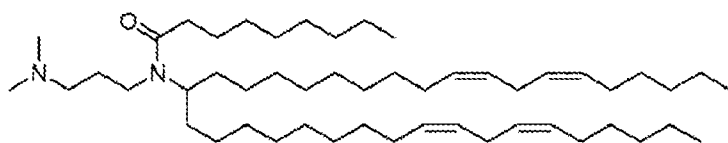
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en la Publicación de Patente Internacional WO 2017/004143.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:

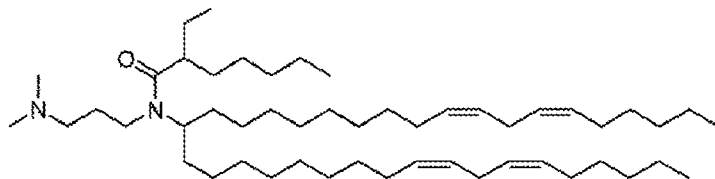


10

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

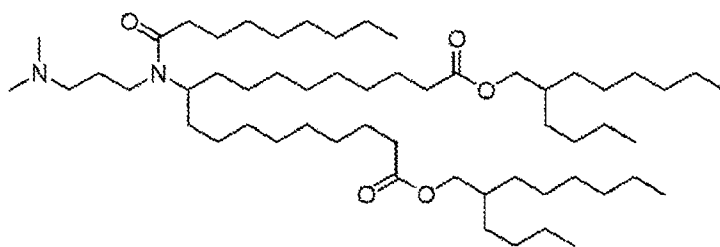
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:

15



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

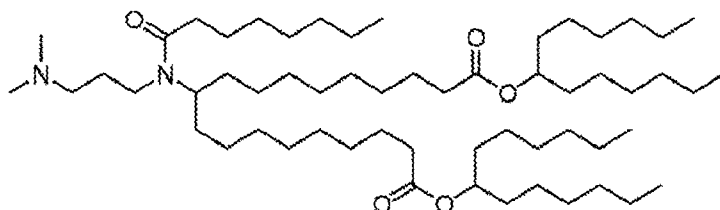
- 20 En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

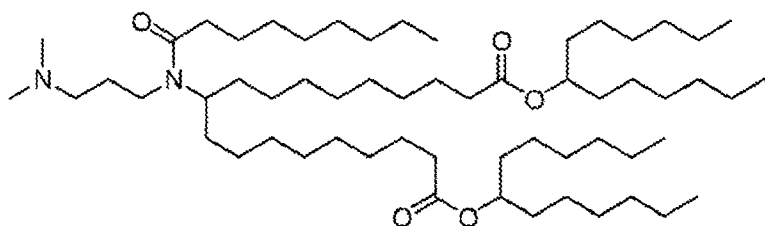
25

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



- 30 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

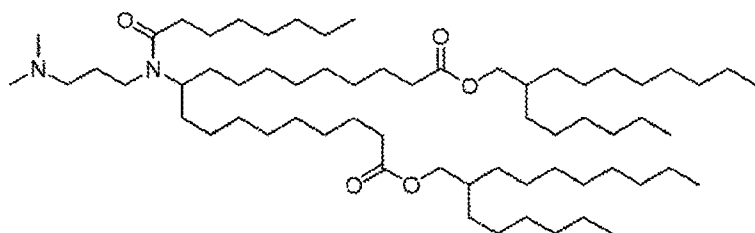
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

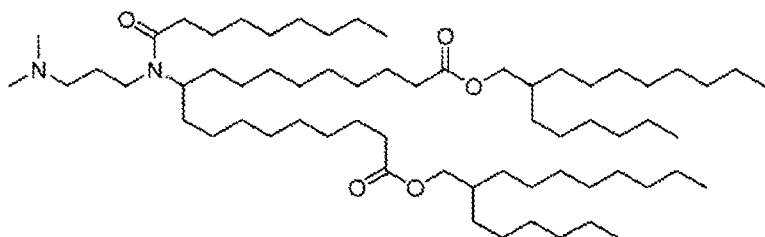
5

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



10 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

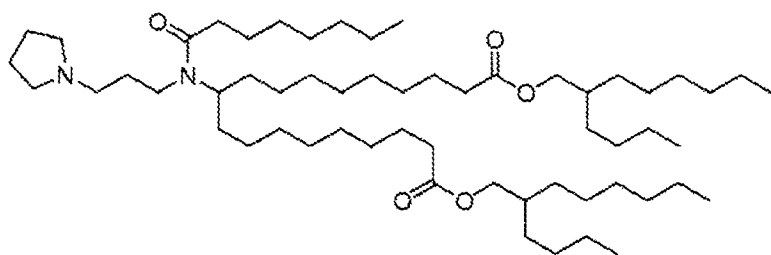
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



15

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:

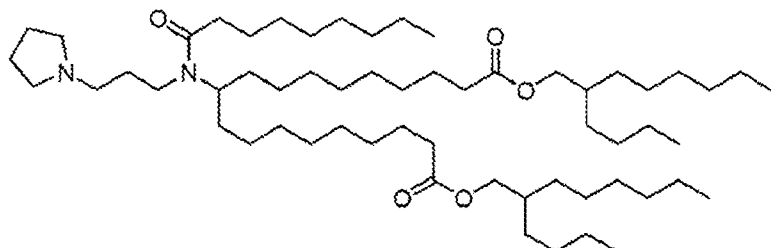


20

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

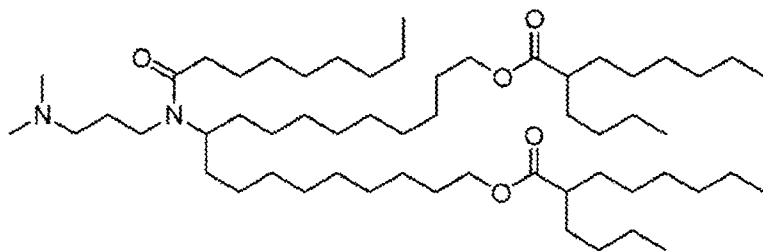
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:

25



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

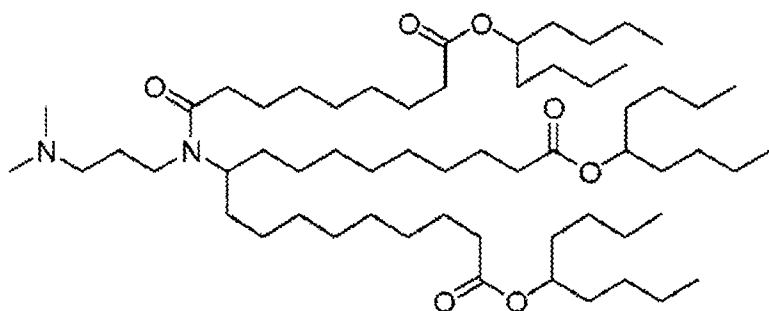
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



5

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:

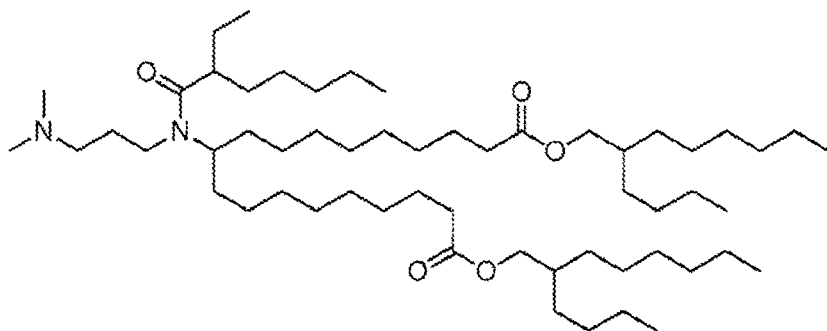


10

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

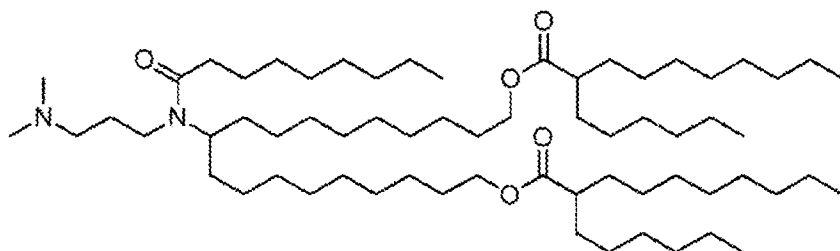
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:

15



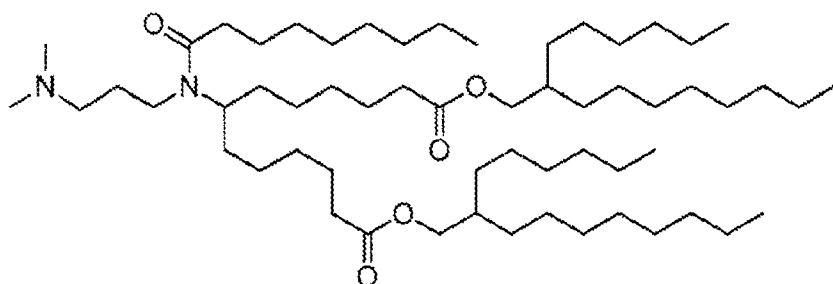
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



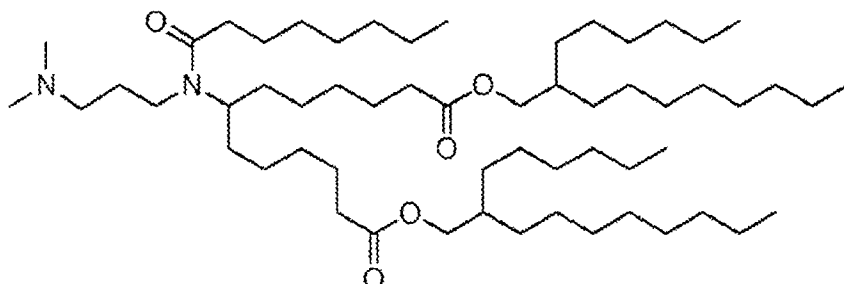
25 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



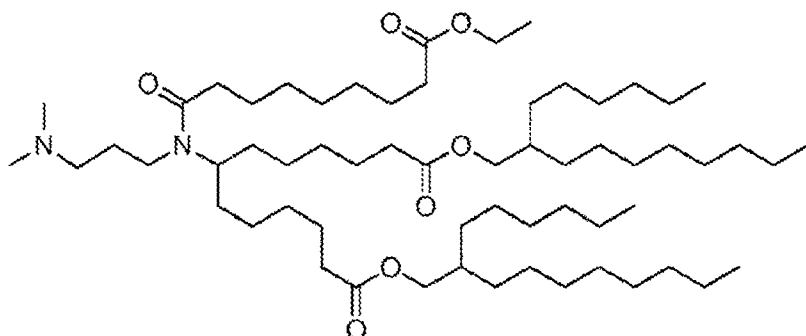
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



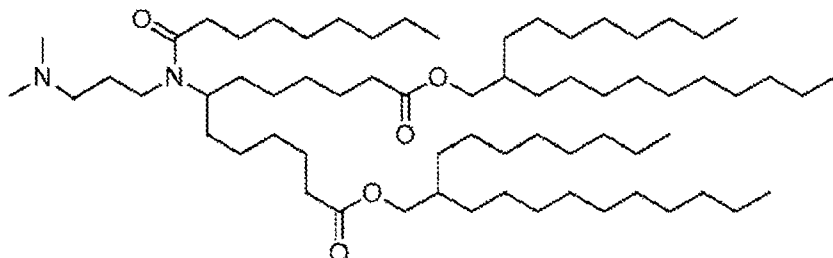
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

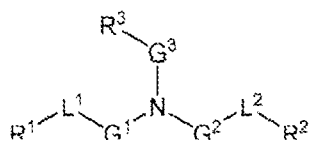
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



20 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

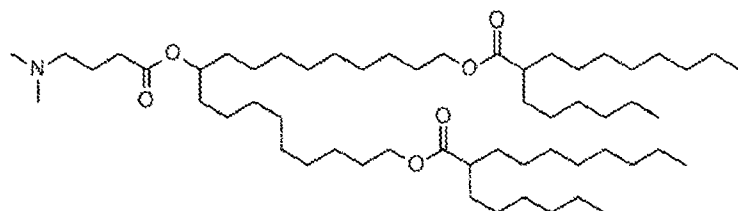
Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en la Publicación de Patente Internacional WO 2017/075531. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico de la siguiente fórmula:

25



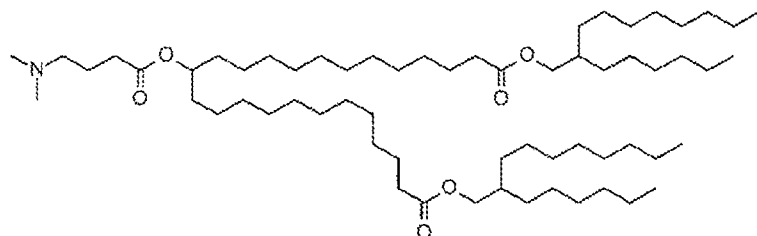
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de L o L es $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{=O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_x$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{=O})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{=O})-$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})-$, $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^a$, o $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{O}-$; y el otro de L^1 o L^2 es $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{=O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_x$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{=O})\text{S}-$, $\text{SC}(\text{=O})-$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})-$, $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^a$ o $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{O}-$ o un enlace directo; G^1 y G^2 son cada uno independientemente alquilenos $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ o alquenilenos $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ no sustituido; G^3 es alquilenos $\text{C}_1\text{-C}_{24}$, alquenilenos $\text{C}_1\text{-C}_{24}$, cicloalquilenos $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquenilenos $\text{C}_3\text{-C}_8$; R^a es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$; R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ o alqueno $\text{C}_6\text{-C}_{24}$; R^3 es H, OR^5 , CN, $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}^4$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^4$ o $-\text{NR}^5\text{C}(\text{=O})\text{R}^4$; R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$; R^5 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y x es 0, 1 o 2.

Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en la Publicación de Patente Internacional WO 2017/117528. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



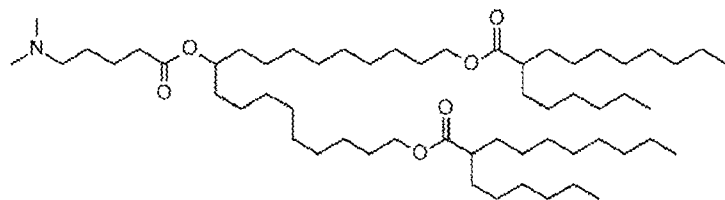
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



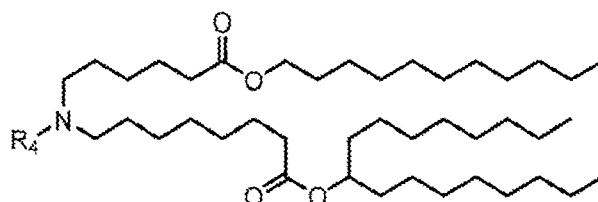
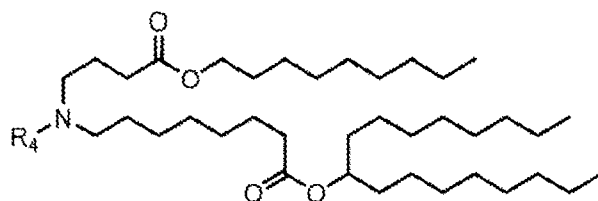
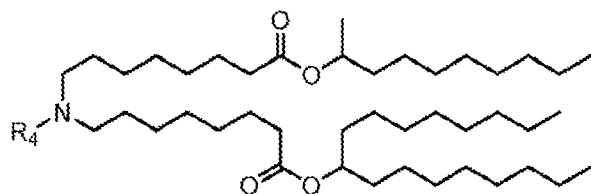
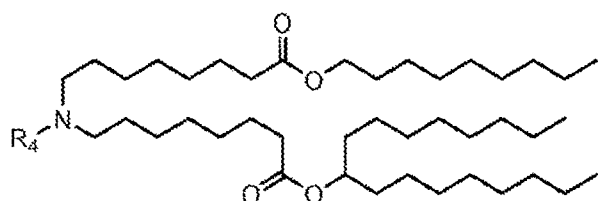
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



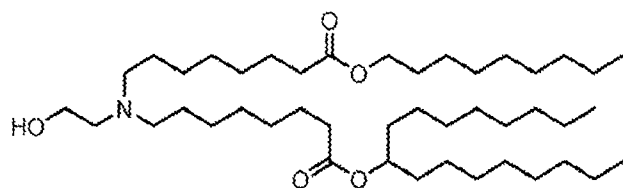
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en la Publicación de Patente Internacional WO 2017/049245. En algunas realizaciones, los lípidos catiónicos de las composiciones y métodos de la presente invención incluyen un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



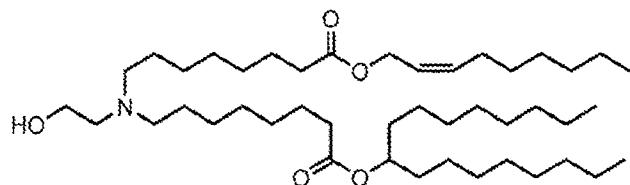
y sus sales farmacéuticamente aceptables. Para cualquiera de estas cuatro fórmulas, R_4 se selecciona independientemente a partir de $-(CH_2)_nQ$ y $-(CH_2)_nCHQR$; Q se selecciona a partir del grupo que consiste en $-OR$, $-OH$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CN$, $-N(R)C(O)R$, $-N(H)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(H)(R)$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(H)(R)$ y un heterociclo; R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} y H; y n es 1, 2 o 3.

En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



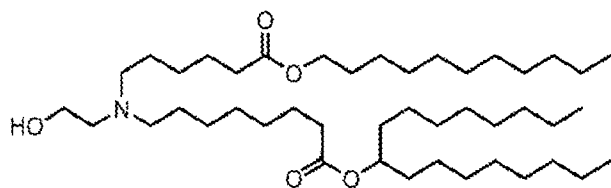
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



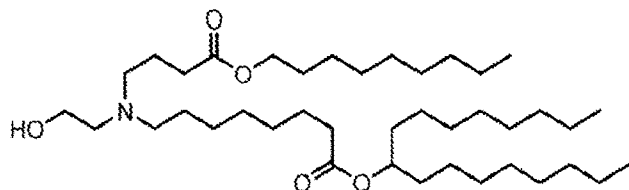
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

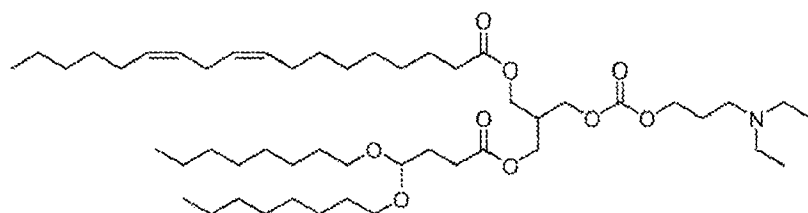
- 5 En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

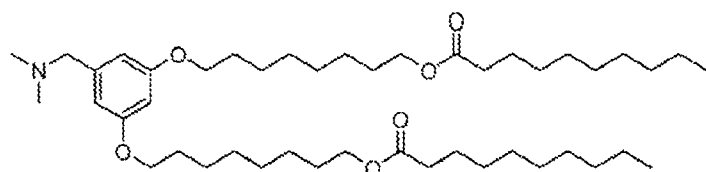
- 10 Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en la Publicación de Patente Internacional WO 2017/173054 y WO 2015/095340.

- 15 En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



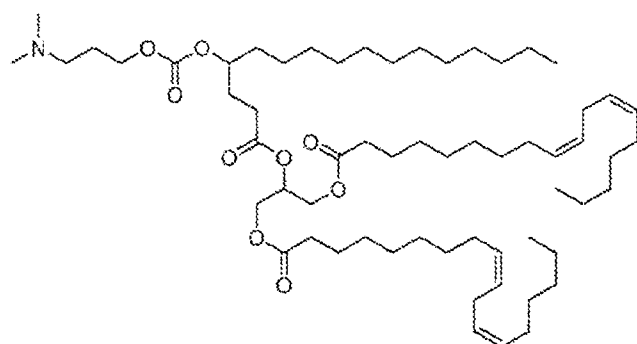
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



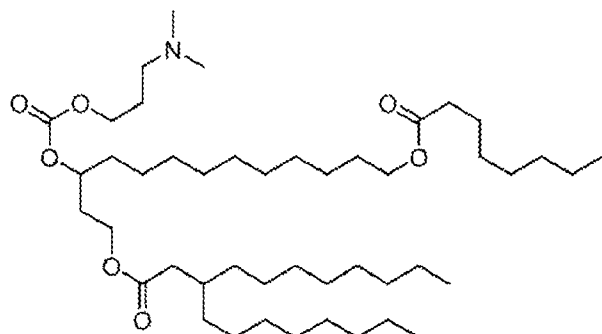
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 25 En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



- 30 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

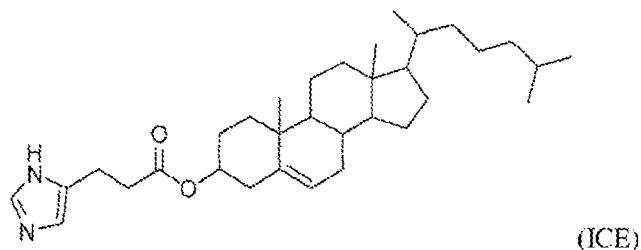
En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

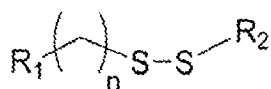
Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen lípidos catiónicos a base de colesterol. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen éster de imidazol colesterol o "ICE", que tiene una estructura de compuesto de:

10



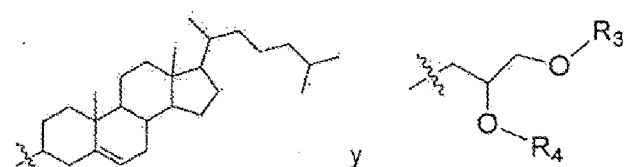
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen lípidos catiónicos disociables como se describe en la Publicación de Patente Internacional WO 2012/170889. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico de la siguiente fórmula:



20

en donde R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste en imidazol, guanidinio, amino, imina, enamina, un alquilamino opcionalmente sustituido (por ejemplo un alquilamino como dimetilamino) y piridilo; en donde R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste en una de las dos fórmulas siguientes:



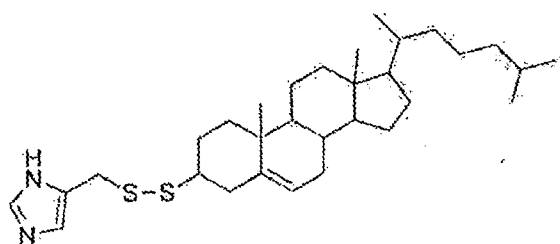
25

y en donde cada uno de R_3 y R_4 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en un alquilo C_6 - C_{20} opcionalmente sustituido, variablemente saturado o insaturado, y un acilo C_6 - C_{20} opcionalmente sustituido, variablemente saturado o insaturado; y en las que n es cero o cualquier número entero positivo (por ejemplo uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte o más).

30

En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico, "HGT4001", que tiene una estructura de compuesto de:

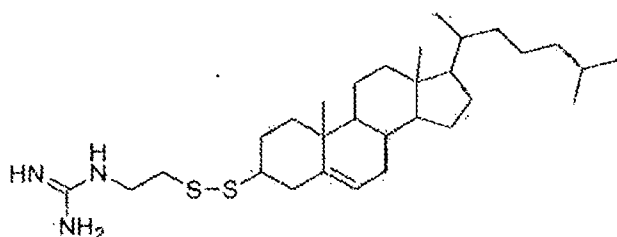
35



(HGT4001)

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

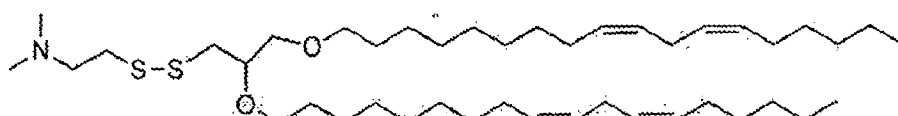
- 5 En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico, "HGT4002", que tiene una estructura de compuesto de:



(HGT4002)

- 10 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

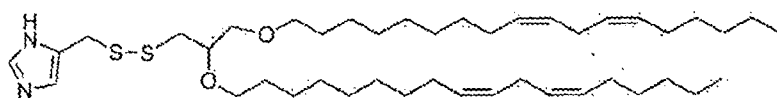
En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico, "HGT4003", que tiene una estructura de compuesto de:



- 15 (HGT4003)

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

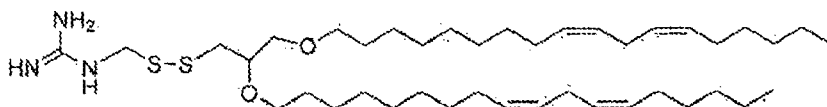
- 20 En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico, "HGT4004", que tiene una estructura de compuesto de:



(HGT4004)

- 25 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico, "HGT4005", que tiene una estructura de compuesto de:



(HGT4005)

- 30 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 35 En algunas realizaciones, las composiciones incluyen el lípido catiónico cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio ("DOTMA"). Feigner et al. (Proc. Nat'l Acad. Sci. 84, 7413 (1987); patente de EE. UU. n° 4.897.355. DOTMA se puede formular solo o se puede combinar con un lípido neutro (por ejemplo, dioleoilfosfatidil-etanolamina o "DOPE"), o incluso otros lípidos catiónicos o no catiónicos, en un vehículo de transferencia liposomal o una nanopartícula lipídica, y tales liposomas se pueden usar para mejorar la administración de ácidos nucleicos a células diana. Otros lípidos catiónicos adecuados para las composiciones incluyen, por ejemplo, 5-

carboxiespermiilglicinadiocetadecilamida ("DOGS"); 2,3-dioleiloxi-N-[2(espermina-carboxamido)etil]-N,N-dimetil-1-propanaminio ("DOSPA") (Behr et al. Proc. Nat. l'Acad. Sci. 86, 6982 (1989), patente de EE. UU. n.º 5.171.678; Patente de EE. UU. Nº 5.334.761); 1,2-dioleil-3-dimetilamonio-propano ("DODAP"); 1,2-dioleil-3-trimetilamonio-propano ("DOTAP").

Lípidos catiónicos ejemplares adicionales adecuados para las composiciones también incluyen: 1,2-diesteariloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano ("DSDMA"); 1,2-dioleiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano ("DODMA"); 1,2-dilinoiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano ("DLinDMA"); 1,2-dilinoiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano ("DLenDMA"); cloruro de N-dioleil-N,N-dimetilamonio ("DODAC"); bromuro de N,N-diestearil-N,N-dimetilaminonio ("DDAB"); bromuro de N-(1,2-dimirilistiloxiprop-3-il)-N,N-dimetil-N-hidroxietilamonio ("DMRIE"); 3-dimetilamino-2-(colest-5-en-3-beta-oxibutan-4-oxi)-1-(cis,cis-9,12-octadecadienoxi)propano ("CLinDMA"); 2-[5'-(colest-5-en-3-beta-oxi)-3'-oxapentoxi]-3-dimetil-1-1-(cis,cis-9',1'-2'-octadecadienoxi)propano ("CpLinDMA"); N,N-dimetil-3,4-dioleiloxibencilamina ("DMOBA"); 1,2-N,N'-dioleilcarbamil-3-dimetilaminopropano ("DOcarbDAP"); 2,3-Dilinoiloxi-N,N-dimetilpropilamina ("DLinDAP"); 1,2-N,N'-Dilinoilcarbamil-3-dimetilaminopropano ("DLincarbDAP"); 1,2-Dilinoilcarbamil-3-dimetilaminopropano ("DLinCDAP"); 2,2-dilinoil-4-dimetilaminometil-[1,3]-dioxolano ("DLin-K-DMA"); 2-((8-[(3P)-colest-5-en-3-iloxi]octil)oxi)-N,N-dimetil-3-[(9Z, 12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]propano-1-amina ("Octil-CLinDMA"); (2R)-2-((8-[(3beta)-colest-5-en-3-iloxi]octil)oxi)-N,N-dimetil-3-[(9Z, 12Z)-octadeca-9, 12-dien-1-iloxi]propan-1-amina ("Octil-CLinDMA (2R)"); (2S)-2-((8-[(3P)-colest-5-en-3-iloxi]octil)oxi)-N,fsl-dimetil-3-[(9Z, 12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]propan-1-amina ("Octil-CLinDMA (2S)"); 2,2-dilinoil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano ("DLin-K-XTC2-DMA"); y 2-(2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-il)-1,3-dioxolan-4-il)-N,N-dimetiletanamina ("DLin-KC2-DMA") (véase el documento WO 2010/042877; Semple et al., Nature Biotech. 28: 172-176 (2010)). (Heyes, J., et al., J Controlled Release 107: 276-287 (2005); Morrissey, DV., et al., Nat. Biotechnol. 23(8): 1003-1007 (2005); Publicación de Patente Internacional WO 2005/121348). En algunas realizaciones, uno o más de los lípidos catiónicos comprenden al menos una fracción de imidazol, dialquilamino, o guanidinio.

En algunas realizaciones, uno o más lípidos catiónicos adecuados para las composiciones incluyen 2,2-dilinoil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano ("XTC"); (3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-amina ("ALNY-100") y/o 4,7,13-tris(3-oxo-3-(undecilamino)propil)-N1,N16-diundecil-4,7,10,13-tetraazaheptadecano-1,16-diamida ("NC98-5").

En algunas realizaciones, el porcentaje de lípidos catiónicos totales en una composición (por ejemplo una composición liposomal) no puede ser más de 10%, no más de 20%, no más de 30%, no más de 40%, no más de 50%, no más de 60%, no más de 70%, no más de 80%, no más de 90%, o no más de 95% de los lípidos totales medidos por proporciones molares (% en moles) o por peso (% en peso).

En algunas realizaciones, el porcentaje de lípidos catiónicos totales en una composición (por ejemplo una composición liposomal) puede ser mayor de 10%, mayor de 20%, mayor de 30%, mayor de 40%, mayor de 50%, mayor de 60%, mayor de 70%, mayor de 80%, mayor de 90%, o mayor de 95% de los lípidos totales medidos por proporciones molares (% en moles) o por peso (% en peso).

En algunas realizaciones, el (los) lípido(s) catiónico(s) constituye(n) alrededor de 30-50 % (por ejemplo alrededor de 30-45 %, alrededor de 30-40 %, alrededor de 35-50 %, alrededor de 35-45 %, o alrededor de 35-40 %) del liposoma en peso. En algunas realizaciones, el lípido catiónico constituye alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, o alrededor de 50 % de una composición (por ejemplo una composición liposomal) por proporción molar. En algunas realizaciones, el (los) lípido(s) catiónico(s) constituye(n) alrededor de 30-50 % (por ejemplo alrededor de 30-45 %, alrededor de 30-40 %, alrededor de 35-50 %, alrededor de 35-45 %, o alrededor de 35-40 %) del liposoma en peso. En algunas realizaciones, el lípido catiónico constituye alrededor de 30%, alrededor de 35%, alrededor de 40%, alrededor de 45%, o alrededor de 50% de una composición (por ejemplo una composición liposomal) en peso.

Lípidos no catiónicos / auxiliares

Las composiciones (por ejemplo, composiciones liposomales) también pueden comprender uno o más lípidos no catiónicos ("auxiliares"). Como se utiliza en el presente documento, la expresión "lípido no catiónico" se refiere a cualquier lípido neutro, zwitteriónico o aniónico. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "lípido aniónico" se refiere a cualquiera de varias especies de lípidos que portan una carga negativa neta a un pH seleccionado, tal como un pH fisiológico. Los lípidos no catiónicos incluyen, pero no se limitan a, distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), palmitoiloleoilfosfatidiletanolamina (POPE), 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato de dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE-mal), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE), diestearoilfosfatidiletanolamina (DSPE), 16-O-monometil PE, 16-O-dimetil PE, 18-1-trans PE, 1-estearoil-2-oleoil-fosfatidiletanolamina (SOPE), o una mezcla de los mismos.

En realizaciones, un lípido no catiónico o auxiliar es dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE).

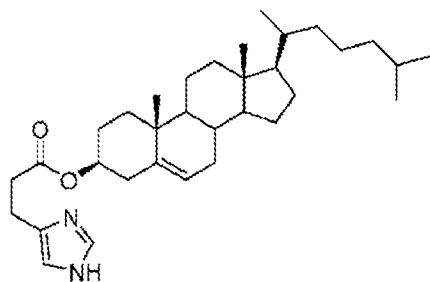
En algunas realizaciones, un lípido no catiónico es un lípido neutro, es decir, un lípido que no porta una carga neta en las condiciones en las que se formula y/o administra la composición.

En algunas realizaciones, un lípido no catiónico puede estar presente en una proporción molar (% en moles) de alrededor de 5 % a alrededor de 90 %, alrededor de 5 % a alrededor de 70 %, alrededor de 5 % a alrededor de 50 %, alrededor de 5 % a alrededor de 40 %, alrededor de 5 % a alrededor de 30 %, alrededor de 10 % a alrededor de 70 %, alrededor de 10 % a alrededor de 50 %, o alrededor de 10 % a alrededor de 40 % de los lípidos totales presentes en una composición. En algunas realizaciones, los lípidos no catiónicos totales pueden estar presentes en una proporción molar (% en moles) de alrededor de 5 % a alrededor de 90 %, alrededor de 5 % a alrededor de 70 %, alrededor de 5 % a alrededor de 50 %, alrededor de 5 % a alrededor de 40 %, alrededor de 5 % a alrededor de 30 %, alrededor de 10 % a alrededor de 70 %, alrededor de 10 % a alrededor de 50 %, o alrededor de 10 % a alrededor de 40 % de los lípidos totales presentes en una composición. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido no catiónico en un liposoma puede ser mayor que alrededor de 5 % en moles, mayor que alrededor de 10 % en moles, mayor que alrededor de 20 % en moles, mayor que alrededor de 30 % en moles o mayor que alrededor de 40 % en moles. En algunas realizaciones, el porcentaje total de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser mayor que alrededor de 5 % en moles, mayor que alrededor de 10 % en moles, mayor que alrededor de 20 % en moles, mayor que alrededor de 30 % en moles, o mayor que alrededor de 40 % en moles. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido no catiónico en un liposoma no es mayor que alrededor de 5 % en moles, no mayor que alrededor de 10 % en moles, no mayor que alrededor de 20 % en moles, no mayor que alrededor de 30 % en moles, o no mayor que alrededor de 40 % en moles. En algunas realizaciones, el porcentaje total de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser no mayor que alrededor de 5 % en moles, no mayor que alrededor de 10 % en moles, no mayor que alrededor de 20 % en moles, no mayor que alrededor de 30 % en moles, o no mayor que alrededor de 40 % en moles.

En algunas realizaciones, un lípido no catiónico puede estar presente en una relación en peso (% en peso) de alrededor de 5 % a alrededor de 90 %, alrededor de 5 % a alrededor de 70 %, alrededor de 5 % a alrededor de 50 %, alrededor de 5 % a alrededor de 40 %, alrededor de 5 % a alrededor de 30 %, alrededor de 10 % a alrededor de 70 %, alrededor de 10 % a alrededor de 50 %, o alrededor de 10 % a alrededor de 40 % de los lípidos totales presentes en una composición. En algunas realizaciones, los lípidos no catiónicos totales pueden estar presentes en una relación en peso (% en peso) de alrededor de 5 % a alrededor de 90 %, alrededor de 5 % a alrededor de 70 %, alrededor de 5 % a alrededor de 50 %, alrededor de 5 % a alrededor de 40 %, alrededor de 5 % a alrededor de 30 %, alrededor de 10 % a alrededor de 70 %, alrededor de 10 % a alrededor de 50 %, o alrededor de 10 % a alrededor de 40 % de los lípidos totales presentes en una composición. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido no catiónico en un liposoma puede ser mayor que alrededor de 5 % en peso, mayor que alrededor de 10 % en peso, mayor que alrededor de 20 % en peso, mayor que alrededor de 30 % en peso, o mayor que alrededor de 40 % en peso. En algunas realizaciones, el porcentaje total de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser mayor que alrededor de 5 % en peso, mayor que alrededor de 10 % en peso, mayor que alrededor de 20 % en peso, mayor que alrededor de 30 % en peso, o mayor que alrededor de 40 % en peso. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido no catiónico en un liposoma no es más de alrededor de 5 % en peso, no más de alrededor de 10 % en peso, no más de alrededor de 20 % en peso, no más de alrededor de 30 % en peso, o no más de alrededor de 40 % en peso. En algunas realizaciones, el porcentaje total de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser no más de alrededor de 5 % en peso, no más de alrededor de 10 % en peso, no más de alrededor de 20 % en peso, no más de alrededor de 30 % en peso, o no más de alrededor de 40 % en peso.

Lípidos a base de colesterol

En algunas realizaciones, una composición (por ejemplo una composición liposomal) comprende uno o más lípidos a base de colesterol. Por ejemplo, los lípidos a base de colesterol adecuados incluyen colesterol y, por ejemplo, DC-Chol (N,N-dimetil-N-etilcarboxamidocolesterol), 1,4-bis(3-N-oleilamino-propil)piperazina (Gao, et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 179, 280 (1991); Wolf et al. BioTechniques 23, 139 (1997); Patente de EE. UU. n.º 5.744.335), o éster de imidazol colesterol (ICE), que tiene la siguiente estructura,



("ICE").

En las realizaciones, un lípido a base de colesterol es colesterol.

En algunas realizaciones, un lípido a base de colesterol puede estar presente en una proporción molar (% en moles) de alrededor de 1 % a alrededor de 30 %, o alrededor de 5 % a alrededor de 20 % de los lípidos totales presentes en un liposoma. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido a base de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser mayor que alrededor de 5 % en moles, mayor que alrededor de 10 % en moles, mayor que alrededor de 20 % en moles, mayor que alrededor de 30 % en moles, o mayor que alrededor de 40 % en moles. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido a base de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser no más de alrededor de 5 % en moles, no más de alrededor de 10 % en moles, no más de alrededor de 20 % en moles, no más de alrededor de 30 % en moles, o no más de alrededor de 40 % en moles.

En algunas realizaciones, un lípido a base de colesterol puede estar presente en una relación en peso (% en peso) de alrededor de 1 % a alrededor de 30 %, o alrededor de 5 % a alrededor de 20 % de los lípidos totales presentes en un liposoma. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido a base de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser mayor que alrededor de 5 % en peso, mayor que alrededor de 10 % en peso, mayor que alrededor de 20 % en peso, mayor que alrededor de 30 % en peso, o mayor que alrededor de 40 % en peso. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido a base de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser no más de alrededor de 5 % en peso, no más de alrededor de 10 % en peso, no más de alrededor de 20 % en peso, no más de alrededor de 30 % en peso, o no más de alrededor de 40 % en peso.

Lípidos PEGilados

En algunas realizaciones, una composición (por ejemplo una composición liposomal) comprende uno o más lípidos PEGilados.

Por ejemplo, la presente invención también contempla el uso de fosfolípidos modificados y lípidos derivatizados con polietilenglicol (PEG), tales como ceramidas derivatizadas (PEG-CER), incluyendo N-octanoil-esfingosina-1-[succinil(metoxi polietilenglicol)-2000] (ceramida C8 PEG-2000) en combinación con uno o más de los lípidos catiónicos y, en otras realizaciones, otros lípidos conjuntamente que comprenden el liposoma. En algunas realizaciones, los lípidos intercambiables particularmente útiles son PEG-ceramidas que tienen cadenas de acilo más cortas (por ejemplo C₁₄ o C₁₈).

En realizaciones, un lípido modificado por PEG es 1,2-dimiristoil-sn-glicerol, metoxipolietilenglicol (DMG-PEG2000).

Lípidos modificados con PEG contemplados (también denominados en el presente documento lípido PEGilado, término que es intercambiable con lípido modificado con PEG) incluyen, pero no se limitan a, una cadena de polietilenglicol de hasta 5 kDa de longitud unida covalentemente a un lípido con cadena(s) de alquilo de C₆-C₂₀ de longitud. En algunas realizaciones, un lípido modificado con PEG o PEGilado es colesterol PEGilado o PEG-2K. La adición de tales componentes puede prevenir la agregación de complejos, y también puede proporcionar un medio para aumentar la vida útil en circulación y aumentar la administración de la composición de lípidos y ácidos nucleicos a la célula diana (Klibanov et al. (1990) FEBS Letters, 268 (1): 235-237), o pueden seleccionarse para intercambiarse rápidamente fuera de la formulación in vivo (véase la patente de EE. UU. n.º 5.885.613).

Otros fosfolípidos modificados con PEG y lípidos derivatizados de la presente invención pueden estar presentes en una proporción molar (% en moles) de alrededor de 0% a alrededor de 15%, alrededor de 0,5% a alrededor de 15%, alrededor de 1% a alrededor de 15%, alrededor de 4 % a alrededor de 10 %, o alrededor de 2 % del lípido total presente en la composición (por ejemplo una composición liposomal).

Otros fosfolípidos modificados con PEG y lípidos derivatizados de la presente invención pueden estar presentes en una relación en peso (% en peso) de alrededor de 0% a alrededor de 15%, alrededor de 0,5% a alrededor de 15%, alrededor de 1% a alrededor de 15%, alrededor de 4 % a alrededor de 10 %, o alrededor de 2 % del lípido total presente en la composición (por ejemplo una composición liposomal).

Formulaciones farmacéuticas y usos terapéuticos

Los lípidos catiónicos descritos en el presente documento (por ejemplo por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) pueden usarse en la preparación de composiciones (por ejemplo para construir composiciones liposomales) que facilitan o potencian la administración y la liberación de materiales encapsulados (por ejemplo uno o más polinucleótidos terapéuticos) a una o más células diana (por ejemplo mediante permeación o fusión con las membranas lipídicas de dichas células diana).

Por ejemplo, cuando una composición liposomal (por ejemplo una nanopartícula lipídica) comprende o está enriquecida de otro modo con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, la transición de fase en la bicapa lipídica de la una o más células diana puede facilitar la administración de los materiales encapsulados (por ejemplo uno o más polinucleótidos terapéuticos encapsulados en una nanopartícula lipídica) en la una o más células diana.

Del mismo modo, en ciertas realizaciones, los lípidos catiónicos descritos en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3))) pueden ser utilizado para preparar vehículos liposomales que se caracterizan por su toxicidad reducida *in vivo*. En ciertas realizaciones, la toxicidad reducida es una función de las altas eficiencias de transfección asociadas con las composiciones descritas en el presente documento, de modo que se puede administrar una cantidad reducida de tal composición al sujeto para lograr una respuesta o resultado terapéutico deseado.

Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) y ácidos nucleicos proporcionados por la presente invención pueden utilizarse para diversos fines terapéuticos. Para facilitar la administración de ácidos nucleicos *in vivo*, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) y los ácidos nucleicos pueden formularse en combinación con uno o más vehículos farmacéuticos adicionales, ligandos diana o reactivos estabilizadores. En algunas realizaciones, un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) puede formularse a través de una solución lipídica premezclada. En otras realizaciones, una composición que comprende un lípido catiónico descrito en el presente documento (por ejemplo un lípido catiónico de cualquiera de las Fórmulas (I)-(V), como el lípido catiónico de la Fórmula (Ia), compuesto (1), compuesto (2) y/o compuesto (3)) puede formularse usando técnicas de post-inserción en la membrana lipídica de las nanopartículas. Las técnicas para la formulación y administración de fármacos se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edición.

Las vías de administración adecuadas incluyen, por ejemplo, administración oral, rectal, vaginal, transmucosa, pulmonar incluyendo intratraqueal o inhalada, o intestinal; administración parenteral, incluyendo inyecciones intradérmicas, transdérmicas (tópicas), intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, o intranasales. En realizaciones particulares, la administración intramuscular es a un músculo seleccionado del grupo que consiste en músculo esquelético, músculo liso y músculo cardíaco. En algunas realizaciones, la administración da como resultado el suministro de los ácidos nucleicos a una célula muscular. En algunas realizaciones, la administración da como resultado el suministro de los ácidos nucleicos a un hepatocito (es decir, una célula hepática). En realizaciones, la administración es intramuscular. En realizaciones, la administración es intravenosa.

Alternativa o adicionalmente, las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo mediante inyección de la formulación farmacéutica directamente en un tejido diana, preferiblemente en una formulación de liberación sostenida. La administración local puede verse afectada de diversas maneras, dependiendo del tejido al que se dirige. Los tejidos ejemplares en los que se puede administrar y/o expresar ARNm administrado incluyen, pero no se limitan a, hígado, riñón, corazón, bazo, suero, cerebro, músculo esquelético, ganglios linfáticos, piel y/o líquido cefalorraquídeo. En realizaciones, el tejido al que se dirigirá es el hígado. Por ejemplo, los aerosoles que contienen composiciones de la presente invención se pueden inhalar (para administración nasal, traqueal, o bronquial); las composiciones de la presente invención se pueden inyectar en el sitio de la lesión, manifestación de la enfermedad, o dolor, por ejemplo; las composiciones se pueden proporcionar en forma de grageas para aplicación oral, traqueal, o esofágica; puede suministrarse en forma líquida, comprimido o cápsula para administración en el estómago o los intestinos, puede suministrarse en forma de supositorio para aplicación rectal o vaginal; o incluso puede administrarse al ojo mediante el uso de cremas, gotas, o incluso inyecciones.

En las realizaciones, la administración es vía pulmonar. Como se usa en el presente documento, administración pulmonar se refiere a la administración a través del pulmón, por ejemplo, cavidad nasal, tráquea, bronquios, bronquiolos y/u otro sistema pulmonar. En realizaciones, una composición descrita aquí se formula para nebulización. En realizaciones, el vehículo de entrega puede estar en una composición aerosolizada que puede ser inhalada. En realizaciones, la administración pulmonar implica inhalación (por ejemplo para administración nasal, traqueal o bronquial). En realizaciones, una composición se nebuliza antes de la inhalación.

La presente invención proporciona métodos para administrar una composición que tiene moléculas de ARNm de longitud completa que codifican un péptido o polipéptido de interés para uso en el tratamiento de un sujeto, por ejemplo un sujeto humano o una célula de un sujeto humano o una célula que se trata y se suministra a un sujeto humano.

Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un péptido o polipéptido para uso en el suministro o el tratamiento del pulmón de un sujeto o una célula pulmonar. En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína del miembro 3 de la subfamilia A del casete de unión a ATP. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína de la cadena intermedia 1 del axonema de dineína. En

ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína de la cadena pesada axonemal de dineína 5 (DNAH5). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína alfa-1-antitripsina. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína P3 de la caja de horquilla (FOXP3). En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una o más proteínas tensioactivas, por ejemplo una o más de la proteína tensioactiva A, la proteína tensioactiva B, la proteína tensioactiva C y la proteína tensioactiva D.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración al o el tratamiento del hígado de un sujeto o una célula hepática. Tales péptidos y polipéptidos pueden incluir los asociados con un trastorno del ciclo de la urea, los asociados con un trastorno de almacenamiento lisosomal, con un trastorno de almacenamiento de glucógeno, los asociados con un trastorno del metabolismo de aminoácidos, los asociados con un metabolismo de lípidos o trastorno fibrótico, los asociados con acidemia metilmalónica o los asociados con cualquier otro trastorno metabólico para el cual el suministro al o el tratamiento del hígado o de una célula hepática con ARNm de longitud completa enriquecido proporciona un beneficio terapéutico.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una proteína asociada con un trastorno del ciclo de la urea. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína arginosuccinato sintetasa 1. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína carbamoil fosfato sintetasa I. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína arginosuccinato liasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína arginasa.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica una proteína asociada con un trastorno de almacenamiento lisosomal. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína alfa galactosidasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína glucocerebrosidasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína iduronato-2-sulfatasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína iduronidasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína N-acetil-alfa-D-glucosaminidasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína heparán N-sulfatasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína galactosamina-6 sulfatasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína beta-galactosidasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína lipasa lisosomal. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína arilsulfatasa B (N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica el factor de transcripción EB (TFEB).

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica una proteína asociada con un trastorno de almacenamiento de glucógeno. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína alfa-glucosidasa ácida. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína glucosa-6-fosfatasa (G6PC). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína glucógeno fosforilasa hepática. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína fosfoglicerato mutasa muscular. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un

método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la enzima desramificadora de glucógeno.

En ciertas realizaciones la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica una proteína asociada con el metabolismo de aminoácidos. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la enzima propionil-CoA carboxilasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la enzima oxalasa alanina-glioxilato aminotransferasa.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica una proteína asociada con un metabolismo lipídico o trastorno fibrótico. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica enriquecida con ARNm de longitud completa que codifica un inhibidor de mTOR. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína ATPasa transportadora de fosfolípidos 8B1 (ATP8B1). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica uno o más inhibidores de NF-kappa B, tal como uno o más de I-kappa B alfa, regulador del desarrollo relacionado con el interferón 1 (IFRD1) y sirtuina 1 (SIRT1). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína PPAR-gamma o una variante activa.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica enriquecida con ARNm de longitud completa que codifica una proteína asociada con la acidemia metilmalónica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica enriquecida con ARNm de longitud completa que codifica la proteína metilmalonil CoA mutasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína metilmalonil CoA epimerasa.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa para el cual la administración al o el tratamiento del hígado puede proporcionar beneficios terapéuticos. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica enriquecida con ARNm de longitud completa que codifica la proteína ATP7B, también conocida como proteína de la enfermedad de Wilson. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica enriquecida con ARNm de longitud completa que codifica la enzima porfobilinógeno desaminasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica una o enzimas de coagulación, como el factor VIII, el factor IX, el factor VII y el factor X. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína de la hemocromatosis humana (HFE).

En ciertas realizaciones la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica enriquecida con ARNm de longitud completa que codifica un péptido o polipéptido para uso en el suministro al o el tratamiento de la cardiovascular de un sujeto o una célula cardiovascular. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína A del factor de crecimiento endotelial vascular. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína relaxina. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína-9 morfogenética ósea. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína-2 receptor proteína morfogenética ósea.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración al o el tratamiento del músculo de un sujeto o una célula muscular. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína distrofina. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína frataxina. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración al o el tratamiento del músculo cardíaco de un sujeto o una célula muscular cardíaca. En ciertas realizaciones, la presente invención

proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica una proteína que modula uno o ambos de un canal de potasio y un canal de sodio en el tejido muscular o en una célula muscular. En ciertas realizaciones la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica una proteína que modula un canal Kv7.1 en el tejido muscular o en una célula muscular. En ciertas realizaciones la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica una proteína que modula un canal Nav1.5 en el tejido muscular o en una célula muscular.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración al o el tratamiento del sistema nervioso de un sujeto o una célula del sistema nervioso. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína de supervivencia de la motoneurona 1. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína de supervivencia de la motoneurona 2. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína frataxina. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína del miembro D de la subfamilia de casete de unión a ATP 1 (ABCD1). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína CLN3.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración al o el tratamiento de la sangre o la médula ósea de un sujeto o una célula sanguínea o la médula ósea. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica enriquecida con ARNm de longitud completa que codifica la proteína beta-globina. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína tirosina quinasa de Bruton. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica una o enzimas de coagulación, como el factor VIII, el factor IX, el factor VII y el factor X.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración al o el tratamiento del riñón de un sujeto o una célula renal. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína de la cadena alfa 5 del colágeno tipo IV (COL4A5).

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración al o el tratamiento del ojo de un sujeto o una célula ocular. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína del miembro 4 de la subfamilia A de casete de unión a ATP (ABCA4). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína retinosquisina. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína de 65 kDa específica del epitelio pigmentario retiniano (RPE65). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica la proteína centrosomal de 290 kDa (CEP290).

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración a, o el tratamiento con una vacuna para, un sujeto o una célula de un sujeto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno de un agente infeccioso, como un virus. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del virus de la gripe. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del virus sincitial respiratorio. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del virus de la rabia. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del citomegalovirus. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del rotavirus. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica enriquecida con ARNm de longitud completa que codifica un antígeno de un virus de la hepatitis, tal como el virus de la hepatitis A, el virus de la hepatitis B o el virus

de la hepatitis C. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del virus del papiloma humano. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno de un virus herpes simple, como el virus herpes simple 1 o el virus herpes simple 2. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno de un virus de inmunodeficiencia humana, como el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 o el virus de inmunodeficiencia humana tipo 2. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno de un metapneumovirus humano. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno de un virus de la parainfluenza humana, como el virus de la parainfluenza humana tipo 1, el virus de la parainfluenza humana tipo 2 o el virus de la parainfluenza humana tipo 3. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del virus de la malaria. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del virus del Zika. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del virus de Chikungunya.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un antígeno asociado con un cáncer de un sujeto o identificado a partir de una célula cancerosa de un sujeto. En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno determinado a partir de la propia célula cancerosa de un sujeto, es decir, para proporcionar una vacuna contra el cáncer personalizada. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica enriquecida con ARNm de longitud completa que codifica un antígeno expresado a partir de un gen KRAS mutante.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un anticuerpo. En ciertas realizaciones, el anticuerpo puede ser un anticuerpo biespecífico. En ciertas realizaciones, el anticuerpo puede ser parte de una proteína de fusión. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un anticuerpo contra OX40. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un anticuerpo contra VEGF. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un anticuerpo contra el factor de necrosis tisular alfa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un anticuerpo contra CD3. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un anticuerpo contra CD19.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un inmunomodulador. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica interleucina 12. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica interleucina 23. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica enriquecida con ARNm de longitud completa que codifica interleucina 36 gamma. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una variante constitutivamente activa de una o más proteínas estimuladoras de genes de interferón (STING).

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica una endonucleasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica una proteína endonucleasa de ADN guiada por el ARN, como la proteína Cas 9. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica enriquecida con ARNm de longitud completa que codifica una proteína meganucleasa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica una proteína nucleasa efectora similar a un activador de la transcripción. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica una proteína nucleasa de dedo de zinc.

Los usos terapéuticos resultan de la administración de ARNm que codifica una proteína segregada. Por consiguiente, las composiciones de la invención proporcionan la administración de ARNm que codifica una proteína segregada. Las composiciones y métodos de la invención proporcionan la administración de ARNm que codifica una o más proteínas

secretadas enumeradas en la **Tabla 1**; por lo tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína enumerada en la **Tabla 1** (o un homólogo de la misma) junto con otros componentes establecidos en el presente documento, y los métodos de la invención pueden comprender la preparación de una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína enumerada en la **Tabla 1** (o un homólogo de la misma) junto con otros componentes establecidos en el presente documento.

5

Tabla 1. Proteínas segregadas

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
A1E959	Proteína odontogénica asociada a ameloblastos	ODAM
A1KZ92	Proteína similar a peroxidasa	PXDNL
A1L453	Serina proteasa 38	PRSS38
A1L4H1	Proteína SSC5D que contiene el dominio rico en cisteína del receptor scavenger soluble	SSC5D
A2RUU4	Proteína 1 similar a colipasa	CLPSL1
A2VDF0	Fucosa mutarrotasa	FUOM
A2VEC9	SCO-espondina	SSPO
A3KMH1	Proteína 8 que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	VWA8
A4D0S4	Subunidad beta-4 de laminina	LAMB4
A4D1T9	Probable serina proteasa inactiva 37	PRSS37
A5D8T8	Miembro A de la familia 18 de dominios de lectina tipo C	CLEC18A
A6NC86	inhibidor de la fosfolipasa A2 y proteína que contiene el dominio Ly6/PLAUR	PINLYP
A6NCI4	Proteína 3A que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	VWA3A
A6ND01	Probable receptor delta de folato	FOLR4
A6NDD2	Similar a betadefensina 108B	
A6NE02	Proteína 17 que contiene el dominio BTB/POZ	BTBD17
A6NEF6	Hormona del crecimiento 1	GH1
A6NF02	Proteína LOC730153 similar a NPIP	
A6NFB4	HCG1749481, isoforma CRA_k	CSH1
A6NFZ4	Proteína FAM24A	FAM24A
A6NG13	Proteína que contiene el dominio glicosiltransferasa 54	
A6NGN9	Miembro 5 de la familia IgLON	IGLON5
A6NHN0	Otolin-1	OTOL1
A6NHN6	Proteína 2 similar a la proteína que interacciona con complejos de poros nucleares	NPIPL2
A6NI73	Miembro 5 de la subfamilia A del receptor similar a inmunoglobulina leucocitaria	LILRA5
A6NIT4	Isoforma 2 de la hormona somatomotropina coriónica 2	CSH2
A6NJ69	Homólogo de la proteína inductora de IgA	IGIP
A6NKQ9	Variante 1 de la subunidad beta de coriogonadotropina	CGB1
A6NMZ7	Cadena de colágeno alfa-6 (VI)	COL6A6
A6NNS2	Miembro 7C de la familia deshidrogenasa/reductasa SDR	DHRS7C
A6XGL2	Cadena de insulina A	INS
A8K0G1	Proteína Wnt	WNT7B
A8K2U0	Proteína 1 similar a la alfa-2-macroglobulina	A2ML1
A8K7I4	Regulador 1 del canal de cloruro activado por calcio	CLCA1
A8MTL9	Proteína HMSD similar a serpina	HMSD

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
A8MV23	Serpina E3	SERPINE3
A8MZH6	Homólogo de la proteína 1 segregada por ovocitos	OOSP1
A8TX70	Cadena de colágeno alfa-5 (VI)	COL6A5
B0ZBE8	Péptido natriurético	NPPA
B1A4G9	Somatotropina	GH1
B1A4H2	HCG1749481, isoforma CRA_d	CSH1
B1A4H9	Hormona somatomamotropina coriónica	CSH2
B1AJZ6	Proteína Wnt	WNT4
B1AKI9	Istmina-1	ISM1
B2RNN3	proteína 9B relacionada con el complemento C1q y el factor de necrosis tumoral	C1QTNF9B
B2RUY7	Proteína similar a la proteína 2 que contiene dominio del factor C de von Willebrand	VWC2L
B3GLJ2	Proteína 3 expresada en próstata y testículos	PATE3
B4DI03	Proteína 3 similar a SEC11 (S. cerevisiae), isoforma CRA_a	SEC11L3
B4DJF9	Proteína Wnt	WNT4
B4DUL4	Proteína 1 similar a SEC11 (S. cerevisiae), isoforma CRA_d	SEC11L1
B5MCC8	Proteína Wnt	WNT10B
B8A595	Proteína Wnt	WNT7B
B8A597	Proteína Wnt	WNT7B
B8A598	Proteína Wnt	WNT7B
B9A064	Polipéptido 5 similar a inmunoglobulina lambda	IGLL5
C9J3H3	Proteína Wnt	WNT10B
C9J8I8	Proteína Wnt	WNT5A
C9JAF2	Factor II de crecimiento similar a la insulina Ala-25 Del	IGF2
C9JCI2	Proteína Wnt	WNT10B
C9JL84	Proteína 1 asociada a la LTR de HERV-H	HHLA1
C9JNR5	Cadena de insulina A	INS
C9JUI2	Proteína Wnt	WNT2
D6RF47	Proteína Wnt	WNT8A
D6RF94	Proteína Wnt	WNT8A
E2RYF7	Proteína PBMUCL2	HCG22
E5RFR1	PENK(114-133)	PENK
E7EML9	Serina proteasa 44	PRSS44
E7EPC3	Proteína Wnt	WNT9B
E7EVP0	Nociceptina	PNOC
E9PD02	Factor I de crecimiento similar a insulina	IGF1
E9PH60	Proteína Wnt	WNT16
E9PJL6	Proteína Wnt	WNT11
F5GYM2	Proteína Wnt	WNT5B
F5H034	Proteína Wnt	WNT5B
F5H364	Proteína Wnt	WNT5B

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
F5H7Q6	Proteína Wnt	WNT5B
F8WCM5	Proteína INS-IGF2	INS-IGF2
F8WDR1	Proteína Wnt	WNT2
H0Y663	Proteína Wnt	WNT4
H0YK72	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11A	SEC11A
H0YK83	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11A	SEC11A
H0YM39	Hormona somatomamotropina coriónica	CSH2
H0YMT7	Hormona somatomamotropina coriónica	CSH1
H0YN17	Hormona somatomamotropina coriónica	CSH2
H0YNA5	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11A	SEC11A
H0YNG3	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11A	SEC11A
H0YNX5	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11A	SEC11A
H7BZB8	Proteína Wnt	WNT10A
H9KV56	Variante 2 de la subunidad beta de coriogonadotropina	CGB2
I3L0L8	Proteína Wnt	WNT9B
J3KNZ1	Variante 1 de la subunidad beta de coriogonadotropina	CGB1
J3 KP00	Subunidad beta de coriogonadotropina	CGB7
J3QT02	Variante 1 de la subunidad beta de coriogonadotropina	CGB1
O00175	Quimiocina 24 de motivo C-C	CCL24
O00182	Galectina-9	LGALS9
O00187	Lectina serina proteasa 2 de unión a manano	MASP2
O00230	Cortistatina	CORT
O00253	Proteína relacionada con agutí	AGRP
O00270	Receptor del ácido 12-(S)-hidroxi-5,8,10,14-eicosatetraenoico	GPR31
O00292	Factor 2 de determinación izquierda-derecha	LEFTY2
O00294	Proteína 1 relacionada con tubby	TULP1
O00295	Proteína 2 relacionada con tubby	TULP2
O00300	Miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF11B
O00339	Matrilina-2	MATN2
O00391	Sulfhidrilo oxidasa 1	QSOX1
O00468	Agrina	AGRN
O00515	Ladinina-1	LAD1
O00533	Proteína similar a la molécula de adhesión de células neurales procesadas L1	CHL1
O00584	Ribonucleasa T2	RNASET2
O00585	Quimiocina 21 de motivo C-C	CCL21
O00602	Ficolina-1	FCN1
O00622	Proteína CYR61	CYR61
O00626	MDC(5-69)	CCL22
O00634	Netrina-3	NTN3
O00744	Proteína Wnt-10b	WNT10B

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
O00755	Proteína Wnt-7a	WNT7A
O14498	Superfamilia de inmunoglobulinas que contiene proteína con repetición rica en leucina	ISLR
O14511	Proneuregulina-2, isoforma unida a membrana	NRG2
O14594	Proteína central de Neurocan	NCAN
O14625	Quimiocina 11 con motivo C-X-C	CXCL11
O14638	Miembro 3 de la familia ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa	ENPP3
O14656	Torsina-1A	TOR1A
O14657	Torsina-1B	TOR1B
O14786	Neuropilina-1	NRP1
O14788	Miembro 11 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral, forma de membrana	TNFSF11
O14791	Apolipoproteína L1	APOL1
O14793	Factor 8 de crecimiento/diferenciación	MSTN
O14904	Proteína Wnt-9a	WNT9A
O14905	Proteína Wnt-9b	WNT9B
O14944	Proepirregulina	EREG
O14960	Quimiotaxina-2 derivada de células leucocitarias	LECT2
O15018	Proteína 2 que contiene dominio PDZ procesada	PDZD2
O15041	Semaforina-3E	SEMA3E
O15072	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 3	ADAMTS3
O15123	Angiopoyetina-2	ANGPT2
O15130	Neuropéptido FF	NPFF
O15197	Receptor 6 de efrina tipo B	EPHB6
O15204	ADAM DEC 1	ADAMDEC1
O15230	Subunidad alfa-5 de laminina	LAMA5
O15232	Matrilina-3	MATN3
O15240	Péptido 1 regulador neuroendocrino	VGF
O15263	Beta-defensina 4A	DEFB4A
O15335	Condroadherina	CHAD
O15393	Cadena catalítica de serina proteasa 2 transmembrana	TMPRSS2
O15444	Quimiocina 25 de motivo C-C	CCL25
O15467	Quimiocina 16 de motivo C-C	CCL16
O15496	Fosfolipasa A2 secretora del grupo 10	PLA2G10
O15520	Factor 10 de crecimiento de fibroblastos	FGF10
O15537	Retinosquisina	RS1
O43157	Plexina-B 1	PLXNB1
O43184	Proteína 12 que contiene dominio de desintegrina y metaloproteínasa	ADAM12
O43240	Calicreína- 10	KLK10
O43278	Inhibidor de proteasa tipo Kunitz 1	SPINT1
O43320	Factor 16 de crecimiento de fibroblastos	FGF16

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
O43323	Producto de proteína C Desert hedgehog	DHH
O43405	Coclina	COCH
O43508	Miembro 12 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral, forma de membrana	TNFSF12
O43555	Progonadoliberina-2	GNRH2
O43557	Miembro 14 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral, forma soluble	TNFSF14
O43692	Inhibidor de peptidasa 15	PI15
O43699	Lectina 6 similar a Ig que se une al ácido siálico	SIGLEC6
O43820	Hialuronidasa-3	HYAL3
O43827	Proteína 7 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL7
O43852	Calumenina	CALU
O43854	proteína 3 que contiene la repetición similar a EGF y dominio similar a discoidina I	EDIL3
O43866	proteína similar al antígeno CD5	CD5L
O43897	Proteína 1 tipo toloide	TLL1
O43915	Factor D de crecimiento endotelial vascular	FIGF
O43927	Quimiocina 13 con motivo C-X-C	CXCL13
O60218	Familia de las aldo-ceto reductasas 1 miembro B10	AKR1B10
O60235	Serina proteasa transmembrana 11D	TMPSR11D
O60258	Factor 17 de crecimiento de fibroblastos	FGF17
O60259	Caliceína-8	KLK8
O60383	Factor 9 de crecimiento/diferenciación	GDF9
O60469	Molécula de adhesión celular del síndrome de Down	DSCAM
O60542	Persefina	PSPN
O60565	Gremlina-1	GREM1
O60575	Inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 4	SPINK4
O60676	Cistatina-8	CST8
O60687	Proteína SRPX2 que contiene repetición de sushi	SRPX2
O60844	Proteína 16 de membrana del gránulo de zimógeno	ZG16
O60882	Metaloproteinasa 20 de matriz	MMP20
O60938	Queratocán	KERA
O75015	Receptor III-B de la región Fc de inmunoglobulina gamma de baja afinidad	FCGR3B
O75077	Proteína 23 que contiene dominio de desintegrina y metaloproteinasa	ADAM23
O75093	Proteína homóloga de hendidura 1	SLIT1
O75094	Proteína homóloga de hendidura 3	SLIT3
O75095	Proteína 6 de múltiples dominios similares al factor de crecimiento epidérmico	MEGF6
O75173	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 4	ADAMTS4
O75200	Proteína 1 similar a la proteína que interacciona con complejos de poros nucleares	NPIPL1
O75339	Proteína 1 C1 de la capa intermedia del cartílago	CILP
O75354	Ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 6	ENTPD6
O75386	Proteína 3 relacionada con tubby	TULP3

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
O75398	Homólogo del factor 1 autorregulador epidérmico deformado	DEAF1
O75443	Alfa-tectorina	TECTA
O75445	Usherina	USH2A
O75462	Factor 1 similar al receptor de citocinas	CRLF1
O75487	Glipicano-4	GPC4
O75493	Proteína 11 relacionada con la anhidrasa carbónica	CA11
O75594	Proteína 1 de reconocimiento de peptidoglicanos	PGLYRP1
O75596	Miembro A de la familia 3 de dominios de lectina tipo C	CLEC3A
O75610	Factor 1 de determinación izquierda-derecha	LEFTY1
O75629	Proteína CREG1	CREG1
O75636	Ficolina-3	FCN3
O75711	Proteína 1 que responde al prurigo lumbar	SCRG1
O75715	Glutathiona peroxidasa secretora del epidídimo	GPX5
O75718	Proteína asociada al cartílago	CRTAP
O75829	Proteína condrosurfactante	LECT1
O75830	Serpina I2	SERPINI2
O75882	Atractina	ATRN
O75888	Miembro 13 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral	TNFSF13
O75900	Metaloproteinasa 23 de matriz	MMP23A
O75951	Proteína 6 similar a la lisozima	LYZL6
O75973	Factor relacionado con C1q	C1QL1
O76038	Secretagoguina	SCGN
O76061	Estañocalcina-2	STC2
O76076	Proteína 2 de la ruta de señalización inducible por WNT1	WISP2
O76093	Factor 18 de crecimiento de fibroblastos	FGF18
O76096	Cistatina-F	CST7
O94769	Proteína 2 de matriz extracelular	ECM2
O94813	Producto de proteína C homóloga de hendidura 2	SLIT2
O94907	Proteína 1 relacionada con Dickkopf	DKK1
O94919	Proteína 1 que contiene el dominio de endonucleasa	ENDOD1
O94964	Forma N-terminal	SOGA1
O95025	Semaforina-3D	SEMA3D
O95084	Serina proteasa 23	PRSS23
O95150	Miembro 15 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral	TNFSF15
O95156	Neurexofilina-2	NXPH2
O95157	Neurexofilina-3	NXPH3
O95158	Neurexofilina-4	NXPH4
O95388	Proteína 1 de la ruta de señalización inducible por WNT1	WISP1
O95389	Proteína 3 de la ruta de señalización inducible por WNT1	WISP3
O95390	Factor 11 de crecimiento/diferenciación	GDF11

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
O95393	Proteína morfogenética ósea 10	BMP10
O95399	Urotensina-2	UTS2
O95407	Miembro 6B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF6B
O95428	Papilina	PAPLN
O95445	Apolipoproteína M	APOM
O95450	Una desintegrina y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 2	ADAMTS2
O95460	Matrilina-4	MATN4
O95467	Tetrapéptido LHAL	GNAS
O95631	Netrina-1	NTN1
O95633	Proteína 3 relacionada con folistatina	FSTL3
O95711	Antígeno linfocitario 86	LY86
O95715	Quimiocina 14 con motivo C-X-C	CXCL14
O95750	Factor 19 de crecimiento de fibroblastos	FGF19
O95760	Interleucina-33	IL33
O95813	Cerbera	CER1
O95841	Proteína 1 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL1
O95897	Noelina-2	OLFM2
O95925	Eppina	EPPIN
O95965	Proteína 1 similar a integrina beta	ITGBL1
O95967	Proteína 2 de matriz extracelular similar a fibulina que contiene EGF	EFEMP2
O95968	Miembro 1 de la familia 1D de la secretoglobina	SCGB1D1
O95969	Miembro 2 de la familia 1D de la secretoglobina	SCGB1D2
O95970	Proteína 1 inactivada por glioma rica en leucina	LGI1
O95972	Proteína morfogenética ósea 15	BMP15
O95994	Homólogo de la proteína 2 del gradiente anterior	AGR2
O95998	Proteína de unión a interleucina-18	IL18BP
O96009	Napsina-A	NAPSA
O96014	Proteína Wnt-11	WNT11
P00450	Ceruloplasmina	CP
P00451	Cadena ligera del Factor VIIIa	F8
P00488	Cadena A del factor de coagulación XIII	F13A1
P00533	Receptor del factor de crecimiento epidérmico	EGFR
P00709	Alfa-lactoalbúmina	LALBA
P00734	Protrombina	F2
P00738	Cadena beta de haptoglobina	HP
P00739	Proteína relacionada con la haptoglobina	HPR
P00740	Cadena pesada del factor de coagulación IXa	F9
P00742	Cadena pesada del Factor X	F10
P00746	Factor D del complemento	CFD
P00747	Cadena B ligera de plasmina	PLG

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P00748	Cadena ligera del factor de coagulación XIIa	F12
P00749	Cadena A larga del activador del plasminógeno de tipo urocinasa	PLAU
P00750	Activador del plasminógeno de tipo tisular	PLAT
P00751	Fragmento Ba del factor B del complemento	CFB
P00797	Renina	REN
P00973	2'-5'-oligoadenilato sintasa 1	OAS1
P00995	Inhibidor de tripsina secretora pancreática	SPINK1
P01008	Antitrombina-III	SERPINC1
P01009	Alfa-1-antitripsina	SERPINA1
P01011	Alfa-1-antiquimiotripsina His-Pro-less	SERPINA3
P01019	Angiotensina-1	AGT
P01023	Alfa-2-macroglobulina	A2M
P01024	Proteína estimulante de la acilación	C3
P01031	Cadena beta del complemento C5	C5
P01033	Inhibidor de metaloproteínasa 1	TIMP1
P01034	Cistatina-C	CST3
P01036	Cistatina-S	CST4
P01037	Cistatina-SN	CST1
P01042	Cadena ligera del cininógeno-1	KNG1
P01127	Subunidad B del factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGFB
P01135	Factor alfa de crecimiento transformante	TGFA
P01137	Factor beta-1 de crecimiento transformante	TGFB1
P01138	Factor beta de crecimiento del nervio	NGF
P01148	Gonadoliberina-1	GNRH1
P01160	Factor natriurético auricular	NPPA
P01178	Oxitocina	OXT
P01185	Vasopresina-neurofina 2-coceptina	AVP
P01189	Corticotropina	POMC
P01210	PENK(237-258)	PENK
P01213	Alfa-neoendorfina	PDYN
P01215	Cadena alfa de hormonas glicoproteicas	CGA
P01222	Subunidad beta de tirotropina	TSHB
P01225	Subunidad beta de folitropina	FSHB
P01229	Subunidad beta de lutropina	LHB
P01233	Subunidad beta de coriogonadotropina	CGB8
P01236	Prolactina	PRL
P01241	Somatotropina	GH1
P01242	Variante de la hormona del crecimiento	GH2
P01243	Hormona somatomamotropina coriónica	CSH2
P01258	Catacalcina	CALCA

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P01266	Tiroglobulina	TG
P01270	Hormona paratiroidea	PTH
P01275	Glucagón	GCG
P01282	Péptido intestinal PHM-27	VIP
P01286	Somatoliberina	GHRH
P01298	Prohormona pancreática	PPY
P01303	Péptido flanqueante C de NPY	NPY
P01308	Insulina	INS
P01344	Factor II de crecimiento similar a insulina	IGF2
P01350	Gastrina grande	GAST
P01374	Linfotoxina-alfa	LTA
P01375	Dominio C 1	TNF
P01562	Interferón alfa-1/13	IFNA1
P01563	Interferón alfa-2	IFNA2
P01566	Interferón alfa-10	IFNA10
P01567	Interferón alfa-7	IFNA7
P01568	Interferón alfa-21	IFNA21
P01569	Interferón alfa-5	IFNA5
P01570	Interferón alfa-14	IFNA14
P01571	Interferón alfa-17	IFNA17
P01574	Interferón beta	IFNB1
P01579	Interferón gamma	IFNG
P01583	Interleucina-1 alfa	IL1A
P01584	Interleucina-1 beta	IL1B
P01588	Eritropoyetina	EPO
P01591	Cadena J de inmunoglobulina	IGJ
P01732	Cadena alfa de la glicoproteína CD8 de la superficie de células T	CD8A
P01833	Receptor de inmunoglobulina polimérico	PIGR
P01857	Región de la cadena C de Ig gamma-1	IGHG1
P01859	Región de la cadena C de Ig gamma-2	IGHG2
P01860	Región de la cadena C de Ig gamma-3	IGHG3
P01861	Región de la cadena C de Ig gamma-4	IGHG4
P01871	Región de la cadena C de Ig mu	IGHM
P01880	Región de la cadena C de Ig delta	IGHD
P02452	Cadena de colágeno alfa-1(I)	COL1A1
P02458	Condrocaldina	COL2A1
P02461	Cadena de colágeno alfa-1(III)	COL3A1
P02462	Cadena de colágeno alfa-1(IV)	COL4A1
P02647	Apolipoproteína A-I	APOA1
P02649	Apolipoproteína E	APOE

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P02652	Apolipoproteína A-II	APOA2
P02654	Apolipoproteína C-I	APOC1
P02655	Apolipoproteína C-II	APOC2
P02656	Apolipoproteína C-III	APOC3
P02671	Cadena alfa de fibrinógeno	FGA
P02675	Fibrinopéptido B	FGB
P02679	Cadena gamma de fibrinógeno	FGG
P02741	Proteína C-reactiva	CRP
P02743	Componente P amiloide sérico (1-203)	APCS
P02745	Subunidad A subcomponente del complemento C1q	C1QA
P02746	Subunidad B subcomponente del complemento C1q	C1QB
P02747	Subunidad C subcomponente del complemento C1q	C1QC
P02748	Componente C9b del complemento	C9
P02749	Beta-2-glicoproteína 1	APOH
P02750	Alfa-2-glicoproteína rica en leucina	LRG1
P02751	Ugl-Y2	FN1
P02753	Proteína 4 de unión a retinol	RBP4
P02760	Tripstatina	AMBP
P02763	Glicoproteína alfa-1-ácida 1	ORM1
P02765	Cadena A de alfa-2-HS-glicoproteína	AHSG
P02766	Transtirretina	TTR
P02768	Seroalbúmina	ALB
P02771	Alfafetoproteína	AFP
P02774	Proteína de unión a vitamina D	GC
P02775	Péptido III activador del tejido conjuntivo	PPBP
P02776	Factor plaquetario 4	PF4
P02778	CXCL10(1-73)	CXCL10
P02786	Proteína 1 del receptor de transferrina	TFRC
P02787	Serotransferrina	TF
P02788	Lactoferroxina-C	LTF
P02790	Hemopexina	HPX
P02808	Estaterina	STATH
P02810	Fosfoproteína 1/2 ácida salival rica en prolina	PRH2
P02812	Proteína 2 salival básica rica en prolina	PRB2
P02814	Péptido D1A	SMR3B
P02818	Osteocalcina	BGLAP
P03950	Angiogenina	ANG
P03951	Cadena pesada del factor de coagulación XIa	F11
P03952	Calicreína plasmática	KLKB1
P03956	Colagenasa intersticial de 27 kDa	MMP1

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P03971	Factor inhibidor de Mueller	AMH
P03973	Antileucoproteinasas	SLPI
P04003	Cadena alfa de la proteína de unión a C4b	C4BPA
P04004	Somatomedina-B	VTN
P04054	Fosfolipasa A2	PLA2G1B
P04085	Subunidad A del factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGFA
P04090	Cadena de relaxina A	RLN2
P04114	Apolipoproteína B-100	APOB
P04118	Colipasa	CLPS
P04141	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	CSF2
P04155	Factor trifólico 1	TFF1
P04180	Fosfatidilcolina-esterol aciltransferasa	LCAT
P04196	Glicoproteína rica en histidina	HRG
P04217	Alfa-1B-glicoproteína	A1BG
P04275	Antígeno 2 de von Willebrand	VWF
P04278	Globulina de unión a hormonas sexuales	SHBG
P04279	Alfa-inhibina-31	SEMG1
P04280	Proteína 1 salival básica rica en prolina	PRB1
P04628	Protooncogén Wnt-1	WNT1
P04745	Alfa-amilasa 1	AMY1A
P04746	Alfa-amilasa pancreática	AMY2A
P04808	Prorrelaxina H1	RLN1
P05000	Interferón omega-1	IFNW1
P05013	Interferón alfa-6	IFNA6
P05014	Interferón alfa-4	IFNA4
P05015	Interferón alfa-16	IFNA16
P05019	Factor I de crecimiento similar a insulina	IGF1
P05060	Péptido GAWK	CHGB
P05090	Apolipoproteína D	APOD
P05109	Proteína S100-A8	S100A8
P05111	Cadena alfa de inhibina	INHA
P05112	Interleucina-4	IL4
P05113	Interleucina-5	IL5
P05120	Inhibidor 2 del activador del plasminógeno	SERPINB2
P05121	Inhibidor 1 del activador del plasminógeno	SERPINE1
P05154	Inhibidor de serina proteasa plasmática	SERPINA5
P05155	Inhibidor de la proteasa C1 plasmática	SERPING1
P05156	Cadena pesada del factor I del complemento	CFI
P05160	Cadena B del factor XIII de coagulación	F13B
P05161	Proteína ISG15 similar a la ubiquitina	ISG15

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P05230	Factor 1 de crecimiento de fibroblastos	FGF1
P05231	Interleucina-6	IL6
P05305	Endotelina-1 grande	EDN1
P05408	Péptido C-terminal	SCG5
P05451	Litostatina-1-alfa	REG1A
P05452	Tetranectina	CLEC3B
P05543	Globulina de unión a tiroxina	SERPINA7
P05814	Beta-caseína	CSN2
P05997	Cadena de colágeno alfa-2(V)	COL5A2
P06276	Colinesterasa	BCHE
P06307	Colecistoquinina-12	CCK
P06396	Gelsolina	GSN
P06681	Complemento C2	C2
P06702	Proteína S100-A9	S100A9
P06727	Apolipoproteína A-IV	APOA4
P06734	Forma soluble del receptor Fc épsilon de inmunoglobulina de baja afinidad	FCER2
P06744	Glucosa-6-fosfato isomerasa	GPI
P06850	Corticoliberina	CRH
P06858	Lipoproteína lipasa	LPL
P06881	Péptido 1 relacionado con el gen de la calcitonina	CALCA
P07093	Nexina derivada de la glía	SERPINE2
P07098	Triacilglicerol lipasa gástrica	LIPF
P07225	Proteína S dependiente de vitamina K	PROS1
P07237	Proteína disulfuro-isomerasa	P4HB
P07288	Antígeno específico de la próstata	KLK3
P07306	Receptor 1 de asialoglicoproteína	ASGR1
P07355	Anexina A2	ANXA2
P07357	Cadena alfa del componente del complemento C8	C8A
P07358	Cadena beta del componente del complemento C8	C8B
P07360	Cadena gamma del componente del complemento C8	C8G
P07477	Cadena 2 de alfa-tripsina	PRSS1
P07478	Tripsina-2	PRSS2
P07492	Neuromedina-C	GRP
P07498	Kappa-caseína	CSN3
P07585	Decorina	DCN
P07911	Uromodulina	UMOD
P07942	Subunidad beta-1 de laminina	LAMB1
P07988	Proteína B asociada al tensioactivo pulmonar	SFTPB
P07998	Ribonucleasa pancreática	RNASE1
P08118	Beta-microseminoproteína	MSMB

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P08123	Cadena de colágeno alfa-2(I)	COL1A2
P08185	Globulina de unión a corticosteroides	SERPINA6
P08217	Miembro 2A de la familia de elastasa similar a quimiotripsina	CELA2A
P08218	Miembro 2B de la familia de elastasa similar a quimiotripsina	CELA2B
P08253	Colagenasa tipo IV de 72 kDa	MMP2
P08254	Estromelisina-1	MMP3
P08294	Superóxido dismutasa extracelular [Cu-Zn]	SOD3
P08476	Cadena de inhibina beta A	INHBA
P08493	Proteína Gla de matriz	MGP
P08572	Cadena de colágeno alfa-2(IV)	COL4A2
P08581	Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos	MET
P08603	Factor H del complemento	CFH
P08620	Factor 4 de crecimiento de fibroblastos	FGF4
P08637	Receptor III-A de la región Fc gamma de inmunoglobulina de baja afinidad	FCGR3A
P08697	Alfa-2-antiplasmina	SERPINF2
P08700	Interleucina-3	IL3
P08709	Factor de coagulación VII	F7
P08833	Proteína 1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFBP1
P08887	Subunidad alfa del receptor de interleucina-6	IL6R
P08949	Neuromedina-B-32	NMB
P08F94	Fibrocistina	PKHD1
P09038	Factor 2 de crecimiento de fibroblastos	FGF2
P09228	Cistatina-SA	CST2
P09237	Matrilisina	MMP7
P09238	Estromelisina-2	MMP10
P09341	Proteína alfa regulada por el crecimiento	CXCL1
P09382	Galectina-1	LGALS1
P09466	Glicodelina	PAEP
P09486	SPARC	SPARC
P09529	Cadena B de inhibina beta	INHBB
P09544	Proteína Wnt-2	WNT2
P09603	Factor 1 estimulante de colonias de macrófagos procesados	CSF1
P09681	Polipéptido inhibidor gástrico	GIP
P09683	Secretina	SCT
P09919	Factor estimulante de colonias de granulocitos	CSF3
P0C091	Proteína 3 de matriz extracelular relacionada con FRAS1	FREM3
P0C0L4	C4d-A	C4A
P0C0L5	Cadena alfa del complemento C4-B	C4B
P0C0P6	Neuropéptido S	NPS
P0C7L1	Inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 8	SPINK8

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P0C862	Proteína 9A relacionada con el complemento C1q y el factor de necrosis tumoral	C1QTNF9
P0C8F1	Proteína 4 expresada en próstata y testículos	PATE4
P0CG01	Gastroquina-3	GKN3P
P0CG36	Proteína 1B de la familia críptica	CFC1B
P0CG37	Proteína críptica	CFC1
P0CJ68	Proteína 1 similar a humanina	MTRNR2L1
P0CJ69	Proteína 2 similar a humanina	MTRNR2L2
P0CJ70	Proteína 3 similar a humanina	MTRNR2L3
P0CJ71	Proteína 4 similar a humanina	MTRNR2L4
P0CJ72	Proteína 5 similar a humanina	MTRNR2L5
P0CJ73	Proteína 6 similar a humanina	MTRNR2L6
P0CJ74	Proteína 7 similar a humanina	MTRNR2L7
P0CJ75	Proteína 8 similar a humanina	MTRNR2L8
P0CJ76	Proteína 9 similar a humanina	MTRNR2L9
P0CJ77	Proteína 10 similar a humanina	MTRNR2L10
P0DJD7	Pepsina A-4	PGA4
P0DJD8	Pepsina A-3	PGA3
P0DJD9	Pepsina A-5	PGA5
P0DJI8	Proteína amiloide A	SAA1
P0DJI9	Proteína amiloide sérica A-2	SAA2
P10082	Péptido YY(3-36)	PYY
P10092	Péptido 2 relacionado con el gen de la calcitonina	CALCB
P10124	Serglicina	SRGN
P10145	MDNCF-a	IL8
P10147	MIP-1-alfa(4-69)	CCL3
P10163	Péptido P-D	PRB4
P10451	Osteopontina	SPP1
P10599	Tiorredoxina	TXN
P10600	Factor beta-3 de crecimiento transformante	TGFB3
P10643	Componente C7 del complemento	C7
P10645	Vasostatina-2	CHGA
P10646	Inhibidor de la ruta del factor tisular	TFPI
P10720	Variante del factor plaquetario 4 (4-74)	PF4V1
P10745	Proteína 3 de unión a retinol	RBP3
P10767	Factor 6 de crecimiento de fibroblastos	FGF6
P10909	Cadena alfa de clusterina	CLU
P10912	Receptor de la hormona del crecimiento	GHR
P10915	Proteína 1 de enlace a hialuronano y proteoglicano	HAPLN1
P10966	Cadena beta de glicoproteína CD8 de la superficie de células T	CD8B
P10997	Polipéptido amiloide de los islotes	IAPP

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P11047	Subunidad gamma-1 de laminina	LAMC1
P11150	Triacilglicerol lipasa hepática	LIPC
P11226	Proteína C de unión a manosa	MBL2
P11464	Beta-1-glicoproteína 1 específica del embarazo	PSG1
P11465	Beta-1-glicoproteína 2 específica del embarazo	PSG2
P11487	Factor 3 de crecimiento de fibroblastos	FGF3
P11597	Proteína de transferencia de éster colesterílico	CETP
P11684	Uteroglobina	SCGB1A1
P11686	Proteína C asociada al tensioactivo pulmonar	SFTPC
P12034	Factor 5 de crecimiento de fibroblastos	FGF5
P12107	Cadena de colágeno alfa-1(XI)	COL11A1
P12109	Cadena de colágeno alfa-1(VI)	COL6A1
P12110	Cadena de colágeno alfa-2(VI)	COL6A2
P12111	Cadena de colágeno alfa-3(VI)	COL6A3
P12259	Factor de coagulación V	F5
P12272	PTHrP[1-36]	PTH LH
P12273	Proteína inducible por prolactina	PIP
P12544	Granzima A	GZMA
P12643	Proteína morfogenética ósea 2	BMP2
P12644	Proteína morfogenética ósea 4	BMP4
P12645	Proteína morfogenética ósea 3	BMP3
P12724	Proteína catiónica de eosinófilos	RNASE3
P12821	Enzima convertidora de angiotensina, forma soluble	ACE
P12838	Defensina 4 de neutrófilos	DEFA4
P12872	Motilina	MLN
P13232	Interleucina-7	IL7
P13236	Quimiocina 4 de motivo C-C	CCL4
P13284	Tiol reductasa lisosomal inducible por interferón gamma	IFI30
P13500	Quimiocina 2 de motivo C-C	CCL2
P13501	Quimiocina 5 de motivo C-C	CCL5
P13521	Secretogranina-2	SCG2
P13591	Molécula de adhesión de células neuronales 1	NCAM1
P13611	Proteína central de Versican	VCAN
P13671	Componente C6 del complemento	C6
P13688	Molécula 1 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario	CEACAM1
P13725	Oncostatina-M	OSM
P13726	Factor tisular	F3
P13727	Proteína básica principal del gránulo de eosinófilo	PRG2
P13942	Cadena de colágeno alfa-2(XI)	COL11A2
P13987	Glicoproteína CD59	CD59

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P14138	Endotelina-3	EDN3
P14174	Factor inhibidor de la migración de macrófagos	MIF
P14207	Receptor beta de folato	FOLR2
P14222	Perforina-1	PRF1
P14543	Nidógeno-1	NID1
P14555	Fosfolipasa A2, asociada a membrana	PLA2G2A
P14625	Endoplasmina	HSP90B1
P14735	Enzima que degrada la insulina	IDE
P14778	Receptor de interleucina-1 tipo 1, forma soluble	IL1R1
P14780	Metaloproteinasa-9 de matriz de 82 kDa	MMP9
P15018	Factor inhibidor de la leucemia	LIF
P15085	Carboxipeptidasa A1	CPA1
P15086	Carboxipeptidasa B	CPB1
P15151	Receptor del virus de la poliomielitis	PVR
P15169	Cadena catalítica de carboxipeptidasa N	CPN1
P15248	Interleucina-9	IL9
P15291	N-acetilactosamina sintasa	B4GALT1
P15309	PAPF39	ACPP
P15328	Receptor alfa de folato	FOLR1
P15374	Isoenzima L3 de hidrolasa carboxiterminal de ubiquitina	UCHL3
P15502	Elastina	ELN
P15509	Subunidad alfa del receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	CSF2RA
P15515	Histatina-1	HTN1
P15516	Péptido His3-(31-51)	HTN3
P15692	Factor A de crecimiento endotelial vascular	VEGFA
P15814	Polipéptido 1 similar a inmunoglobulina lambda	IGLL1
P15907	Beta-galactósido alfa-2,6-sialiltransferasa 1	ST6GAL1
P15941	Subunidad beta de mucina-1	MUC1
P16035	Inhibidor de metaloproteinasa 2	TIMP2
P16112	Proteína central agrecana 2	ACAN
P16233	Triacilglicerol lipasa pancreática	PNLIP
P16442	Transferasa del sistema ABO del grupo histo-sanguíneo	ABO
P16471	Receptor de prolactina	PRLR
P16562	Proteína secretora 2 rica en cisteína	CRISP2
P16619	Proteína 1 similar a quimiocina 3 con motivo C-C	CCL3L1
P16860	BNP(3-29)	NPPB
P16870	Carboxipeptidasa E	CPE
P16871	Subunidad alfa del receptor de interleucina-7	IL7R
P17213	Proteína bactericida que aumenta la permeabilidad	BPI

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P17538	Quimotripsinógeno B	CTRB1
P17931	Galectina-3	LGALS3
P17936	Proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFBP3
P17948	Receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular	FLT1
P18065	Proteína 2 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFBP2
P18075	Proteína morfogenética ósea 7	BMP7
P18428	Proteína de unión a lipopolisacáridos	LBP
P18509	Péptido relacionado con PACAP	ADCYAP1
P18510	Proteína antagonista del receptor de interleucina-1	IL1RN
P18827	Sindecano-1	SDC1
P19021	Monooxigenasa hidroxilante de peptidilglicina alfa	PAM
P19235	Receptor de eritropoyetina	EPOR
P19438	Proteína 1 de unión al factor de necrosis tumoral	TNFRSF1A
P19652	Glicoproteína alfa-1-ácida 2	ORM2
P19801	Amina oxidasa sensible a amilorida [que contiene cobre]	ABP1
P19823	Cadena pesada H2 del inhibidor de inter-alfa-tripsina	ITIH2
P19827	Cadena pesada H1 del inhibidor de inter-alfa-tripsina	ITIH1
P19835	Lipasa activada por sales biliares	CEL
P19875	Quimiocina 2 con motivo C-X-C	CXCL2
P19876	Quimiocina 3 con motivo C-X-C	CXCL3
P19883	Folistatina	FST
P19957	Elafina	PI3
P19961	Alfa-amilasa 2B	AMY2B
P20061	Transcobalamina-1	TCN1
P20062	Transcobalamina-2	TCN2
P20142	Sinus gástrico	PGC
P20155	Inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 2	SPINK2
P20231	Triptasa beta-2	TPSB2
P20333	Miembro 1B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF1B
P20366	Sustancia P	TAC1
P20382	Hormona concentradora de melanina	PMCH
P20396	Tiroliberina	TRH
P20742	Proteína de la zona del embarazo	PZP
P20774	Mimecano	OGN
P20783	Neurotrofina-3	NTF3
P20800	Endotelina-2	EDN2
P20809	Interleucina-11	IL11
P20827	Efrina-A1	EFNA1
P20849	Cadena de colágeno alfa-1(IX)	COL9A1
P20851	Cadena beta de la proteína de unión a C4b	C4BPB

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P20908	Cadena de colágeno alfa-1(V)	COL5A1
P21128	Endorribonucleasa específica de poli(U)	ENDOU
P21246	Pleiotrofina	PTN
P21583	Ligando de Kit	KITLG
P21741	Midkina	MDK
P21754	Proteína 3 de unión a espermatozoides de la zona pelúcida	ZP3
P21781	Factor 7 de crecimiento de fibroblastos	FGF7
P21802	Receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos	FGFR2
P21810	Biglicano	BGN
P21815	Sialoproteína ósea 2	IBSP
P21860	Tirosina-proteína quinasa receptora erbB-3	ERBB3
P21941	Proteína de matriz del cartílago	MATN1
P22003	Proteína morfogenética ósea 5	BMP5
P22004	Proteína morfogenética ósea 6	BMP6
P22079	Lactoperoxidasa	LPO
P22105	Tenascina-X	TNXB
P22301	Interleucina-10	IL10
P22303	Acetilcolinesterasa	ACHE
P22352	Glutación peroxidasa 3	GPX3
P22362	Quimiocina 1 de motivo C-C	CCL1
P22455	Receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos	FGFR4
P22466	Péptido asociado al mensaje de galanina	GAL
P22692	Proteína 4 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFBP4
P22749	Granulisina	GNLY
P22792	Carboxipeptidasa N subunidad 2	CPN2
P22891	Proteína Z dependiente de vitamina K	PROZ
P22894	Colagenasa de neutrófilos	MMP8
P23142	Fibulina-1	FBLN1
P23280	Anhidrasa carbónica 6	CA6
P23352	Anosmina-1	KAL1
P23435	Cerebelina-1	CBLN1
P23560	Factor neurotrófico derivado del cerebro	BDNF
P23582	Péptido natriurético tipo C	NPPC
P23946	Quimasa	CMA1
P24043	Subunidad alfa-2 de laminina	LAMA2
P24071	Receptor Fc de inmunoglobulina alfa	FCAR
P24347	Estromelisina-3	MMP11
P24387	Proteína de unión al factor liberador de corticotropina	CRHBP
P24592	Proteína 6 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFBP6
P24593	Proteína 5 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFBP5

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P24821	Tenascina	TNC
P24855	Desoxirribonucleasa-1	DNASE1
P25067	Cadena de colágeno alfa-2(VIII)	COL8A2
P25311	Zinc-alfa-2-glicoproteína	AZGP1
P25391	Subunidad alfa-1 de laminina	LAMA1
P25445	Miembro 6 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	FAS
P25940	Cadena de colágeno alfa-3(V)	COL5A3
P25942	Miembro 5 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	CD40
P26022	Proteína PTX3 relacionada con pentraxina	PTX3
P26927	Cadena beta de proteína similar al factor de crecimiento de hepatocitos	MST1
P27169	Paraoxonasa/arilesterasa sérica 1	PON1
P27352	Factor intrínseco gástrico	GIF
P27487	Forma de membrana de dipeptidil peptidasa 4	DPP4
P27539	Factor de crecimiento/diferenciación embrionario 1	GDF1
P27658	Vastatina	COL8A1
P27797	Calreticulina	CALR
P27918	Properdina	CFP
P28039	Aciloxiacil hidrolasa	AOAH
P28300	Proteína-lisina 6-oxidasa	LOX
P28325	Cistatina-D	CST5
P28799	Granulina-1	GRN
P29122	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 6	PCSK6
P29279	Factor de crecimiento del tejido conjuntivo	CTGF
P29320	Receptor 3 de efrina tipo A	EPHA3
P29400	Cadena de colágeno alfa-5(IV)	COL4A5
P29459	Subunidad alfa de interleucina-12	IL12A
P29460	Subunidad beta de interleucina-12	IL12B
P29508	Serpina B3	SERPINB3
P29622	Calistatina	SERPINA4
P29965	Ligando de CD40, forma soluble	CD40LG
P30990	Neurotensina/neurodina N	NTS
P31025	Lipocalina-1	LCN1
P31151	Proteína S100-A7	S100A7
P31371	Factor 9 de crecimiento de fibroblastos	FGF9
P31431	Sindecano-4	SDC4
P31947	14-3-3 proteína sigma	SFN
P32455	Proteína 1 de unión a guanilato inducida por interferón	GBP1
P32881	Interferón alfa-8	IFNA8
P34096	Ribonucleasa 4	RNASE4
P34130	Neurotrofina-4	NTF4

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P34820	Proteína morfogenética ósea 8B	BMP8B
P35030	Tripsina-3	PRSS3
P35052	Glipicano-1 segregado	GPC1
P35070	Betacelulina	BTC
P35225	Interleucina-13	IL13
P35247	Proteína D asociada al tensioactivo pulmonar	SFTPD
P35318	ADM	ADM
P35542	Proteína amiloide sérica A-4	SAA4
P35555	Fibrilina-1	FBN1
P35556	Fibrilina-2	FBN2
P35625	Inhibidor de metaloproteínasa 3	TIMP3
P35858	Subunidad lábil ácida del complejo proteico de unión al factor de crecimiento similar a insulina	IGFALS
P35916	Receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular	FLT4
P35968	Receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular	KDR
P36222	Proteína 1 similar a quitinasa-3	CHI3L1
P36952	Serpina B5	SERPINB5
P36955	Factor derivado del epitelio pigmentario	SERPINF1
P36980	Proteína 2 relacionada con el factor H del complemento	CFHR2
P39059	Cadena de colágeno alfa-1(XV)	COL15A1
P39060	Cadena de colágeno alfa-1(XVIII)	COL18A1
P39877	Fosfolipasa A2 dependiente de calcio	PLA2G5
P39900	Metaloelastasa de macrófagos	MMP12
P39905	Factor neurotrófico derivado de la línea celular glial	GNDF
P40225	Trombopoyetina	THPO
P40967	M-alfa	PMEL
P41159	Leptina	LEP
P41221	Proteína Wnt-5a	WNT5A
P41222	Prostaglandina-H2 D-isomerasa	PTGDS
P41271	Proteína 1 supresora de la tumorigenicidad del neuroblastoma	NBL1
P41439	Receptor gamma de folato	FOLR3
P42127	Proteína de señalización agutí	ASIP
P42702	Receptor del factor inhibidor de la leucemia	LIFR
P42830	ENA-78(9-78)	CXCL5
P43026	Factor 5 de crecimiento/diferenciación	GDF5
P43251	Biotinidasa	BTD
P43652	Afamina	AFM
P45452	Colagenasa 3	MMP13
P47710	Casoxina-D	CSN1S1
P47929	Galectina-7	LGALS7B

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P47972	Pentraxina-2 neuronal	NPTX2
P47989	Xantina oxidasa	XDH
P47992	Linfotactina	XCL1
P48023	Miembro 6 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral, forma de membrana	FASLG
P48052	Carboxipeptidasa A2	CPA2
P48061	Factor 1 derivado de células estromales	CXCL12
P48304	Litostatina-1-beta	REG1B
P48307	Inhibidor 2 de la ruta del factor tisular	TFPI2
P48357	Receptor de leptina	LEPR
P48594	Serpina B4	SERPINB4
P48645	Neuromedina-U-25	NMU
P48740	Lectina serina proteasa 1 de unión a manano	MASP1
P48745	Homólogo de proteína NOV	NOV
P48960	Subunidad beta del antígeno CD97	CD97
P49223	Inhibidor de proteasa tipo Kunitz 3	SPINT3
P49747	Proteína de matriz oligomérica del cartílago	COMP
P49763	Factor de crecimiento placentario	PGF
P49765	Factor B de crecimiento endotelial vascular	VEGFB
P49767	Factor C de crecimiento endotelial vascular	VEGFC
P49771	Ligando de tirosina quinasa 3 relacionada con Fms	FLT3LG
P49862	Calicreína-7	KLK7
P49863	Granzima K	GZMK
P49908	Selenoproteína P	SEPP1
P49913	Proteína antibacteriana FALL-39	CAMP
P50607	Homólogo de proteína tubby	TUB
P51124	Granzima M	GZMM
P51512	Metaloproteinasas-16 de matriz	MMP16
P51654	Glipicano-3	GPC3
P51671	Eotaxina	CCL11
P51884	Lumicano	LUM
P51888	Prolargina	PRELP
P52798	Efrina-A4	EFNA4
P52823	Estañocalcina-1	STC1
P53420	Cadena de colágeno alfa-4(IV)	COL4A4
P53621	Subunidad alfa del coatómero	COPA
P54108	Proteína secretora 3 rica en cisteína	CRISP3
P54315	Proteína 1 relacionada con la lipasa pancreática	PNLIPRP1
P54317	Proteína 2 relacionada con la lipasa pancreática	PNLIPRP2
P54793	Arilsulfatasa F	ARSF

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P55000	Proteína 1 segregada relacionada con Ly-6/uPAR	SLURP1
P55001	Proteína 2 asociada a microfibrillas	MFAP2
P55056	Apolipoproteína C-IV	APOC4
P55058	Proteína de transferencia de fosfolípidos	PLTP
P55075	Factor 8 de crecimiento de fibroblastos	FGF8
P55081	Proteína 1 asociada a microfibrillas	MFAP1
P55083	Glicoproteína 4 asociada a microfibrillas	MFAP4
P55107	Proteína morfogenética ósea 3B	GDF10
P55145	Factor neurotrófico derivado de astrocitos mesencefálicos	MANF
P55259	Glicoproteína principal GP2 de la membrana del gránulo secretor pancreático	GP2
P55268	Subunidad beta-2 de laminina	LAMB2
P55773	CCL23(30-99)	CCL23
P55774	Quimiocina 18 de motivo C-C	CCL18
P55789	Sulfhidrilo oxidasa ALR enlazada a FAD	GFER
P56703	Protooncogén Wnt-3	WNT3
P56704	Proteína Wnt-3a	WNT3A
P56705	Proteína Wnt-4	WNT4
P56706	Proteína Wnt-7b	WNT7B
P56730	Neurotripsina	PRSS12
P56851	Proteína secretora del epidídimo E3-beta	EDDM3B
P56975	Neuregulina-3	NRG3
P58062	Inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 7	SPINK7
P58215	Homólogo 3 de lisil oxidasa	LOXL3
P58294	Procinetina-1	PROK1
P58335	Receptor 2 de la toxina del ántrax	ANTXR2
P58397	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 12	ADAMTS12
P58417	Neurexofilina-1	NXPH1
P58499	Proteína FAM3B	FAM3B
P59510	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 20	ADAMTS20
P59665	Defensina 1 de neutrófilos	DEFA1B
P59666	Defensina 3 de neutrófilos	DEFA3
P59796	Glutación peroxidasa 6	GPX6
P59826	Miembro 3 de la familia B que contiene pliegues BPI	BPIFB3
P59827	Miembro 4 de la familia B que contiene pliegues BPI	BPIFB4
P59861	Beta-defensina 131	DEFB131
P60022	Beta-defensina 1	DEFB1
P60153	Proteína 9 similar a la ribonucleasa inactiva	RNASE9
P60827	Proteína 8 relacionada con el factor de necrosis tumoral y el complemento C1q	C1QTNF8
P60852	Proteína 1 de unión a espermatozoides de la zona pelúcida	ZP1
P60985	Proteína asociada a la diferenciación de queratinocitos	KRTDAP

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P61109	Proteína regulada por andrógenos renales	KAP
P61278	Somatostatina-14	SST
P61366	Osteocrina	OSTN
P61626	Lisozima C	LYZ
P61769	Beta-2-microglobulina	B2M
P61812	Factor beta-2 de crecimiento transformante	TGFB2
P61916	Proteína secretora del epidídimo E1	NPC2
P62502	Lipocalina-6 específica del epidídimo	LCN6
P62937	Peptidil-prolil cis-trans isomerasa A	PPIA
P67809	Proteína 1 de unión a elementos sensible a nucleasas	YBX1
P67812	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11A	SEC11A
P78310	Receptor de virus Coxsackie y adenovirus	CXADR
P78333	Glipicano-5 segregado	GPC5
P78380	Receptor 1 de lipoproteínas oxidadas de baja densidad	OLR1
P78423	Fractalquina procesada	CX3CL1
P78509	Reelina	RELN
P78556	CCL20(2-70)	CCL20
P80075	MCP-2(6-76)	CCL8
P80098	Quimiocina 7 de motivo C-C	CCL7
P80108	Fosfolipasa D específica de fosfatidilinositol-glicano	GPLD1
P80162	Quimiocina 6 con motivo C-X-C	CXCL6
P80188	Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos	LCN2
P80303	Nucleobindina-2	NUCB2
P80511	Calcitermina	S100A12
P81172	Hepcidina-25	HAMP
P81277	Péptido liberador de prolactina	PRLH
P81534	Beta-defensina 103	DEFB103A
P81605	Dermcidina	DCD
P82279	Homólogo 1 de migas de proteínas	CRB1
P82987	Proteína 3 similar a ADAMTS	ADAMTSL3
P83105	Serina proteasa HTRA4	HTRA4
P83110	Serina proteasa HTRA3	HTRA3
P83859	Neuropéptido orexigénico QRFP	QRFP
P98088	Mucina-5AC	MUCSAC
P98095	Fibulina-2	FBLN2
P98160	Proteína central de proteoglicano de sulfato de heparán específica de la membrana basal	HSPG2
P98173	Proteína FAM3A	FAM3A
Q00604	Norrina	NDP
Q00796	Sorbitol deshidrogenasa	SORD

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q00887	Beta-1-glicoproteína 9 específica del embarazo	PSG9
Q00888	Beta-1-glicoproteína 4 específica del embarazo	PSG4
Q00889	Beta-1-glicoproteína 6 específica del embarazo	PSG6
Q01523	HD5(56-94)	DEFA5
Q01524	Defensina-6	DEFA6
Q01955	Cadena de colágeno alfa-3(IV)	COL4A3
Q02297	Proneuregulina-1, isoforma unida a membrana	NRG1
Q02325	Proteína B similar al plasminógeno	PLGLB1
Q02383	Semenogelina-2	SEMG2
Q02388	Cadena de colágeno alfa-1(VII)	COL7A1
Q02505	Mucina-3A	MUC3A
Q02509	Otoconina-90	OC90
Q02747	Guanilina	GUCA2A
Q02763	Receptor de angiopoyetina-1	TEK
Q02817	Mucina-2	MUC2
Q02985	Proteína 3 relacionada con el factor H del complemento	CFHR3
Q03167	Receptor tipo 3 del factor beta de crecimiento transformante	TGFBR3
Q03403	Factor trifólico 2	TFF2
Q03405	Receptor de superficie del activador del plasminógeno uroquinasa	PLAUR
Q03591	Proteína 1 relacionada con el factor H del complemento	CFHR1
Q03692	Cadena de colágeno alfa-1(X)	COL10A1
Q04118	Proteína 3 salival básica rica en prolina	PRB3
Q04756	Cadena corta del activador del factor de crecimiento de hepatocitos	HGFAC
Q04900	Proteína central de sialomucina 24	CD164
Q05315	Lisofosfolipasa de eosinófilos	CLC
Q05707	Cadena de colágeno alfa-1(XIV)	COL14A1
Q05996	Proteína 2 de unión a espermatozoides de la zona pelúcida procesada	ZP2
Q06033	Cadena pesada H3 del inhibidor de inter-alfa-tripsina	ITIH3
Q06141	Proteína 3-alfa regeneradora derivada de los islotes	REG3A
Q06828	Fibromodulina	FMOD
Q07092	Cadena de colágeno alfa-1(XVI)	COL16A1
Q07325	Quimiocina 9 con motivo C-X-C	CXCL9
Q07507	Dermatopontina	DPT
Q075Z2	Aglutinante del homólogo 1 de la proteína del espermatozoide	BSPH1
Q07654	Factor trifólico 3	TFF3
Q07699	Subunidad beta-1 del canal de sodio	SCN1B
Q08345	Receptor 1 que contiene el dominio de discoidina epitelial	DDR1
Q08380	Proteína de unión a galectina-3	LGALS3BP
Q08397	Homólogo 1 de lisil oxidasa	LOXL1
Q08431	Lactadherina	MFGE8

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q08629	Testicano-1	SPOCK1
Q08648	Antígeno 11B asociado al espermatozoides	SPAG11B
Q08830	Proteína 1 similar al fibrinógeno	FGL1
Q10471	Polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 2	GALNT2
Q10472	Polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 1	GALNT1
Q11201	CMP-N-acetilneuraminato-beta-galactosamida-alfa-2,3-sialiltransferasa 1	ST3GAL1
Q11203	CMP-N-acetilneuraminato-beta-1,4-galactósido alfa-2,3-sialiltransferasa	ST3GAL3
Q11206	CMP-N-acetilneuraminato-beta-galactosamida-alfa-2,3-sialiltransferasa 4	ST3GAL4
Q12794	Hialuronidasa-1	HYAL1
Q12805	Proteína 1 de matriz extracelular similar a fibulina que contiene EGF	EFEMP1
Q12836	Proteína 4 de unión a espermatozoides de la zona pelúcida	ZP4
Q12841	Proteína 1 relacionada con folistatina	FSTL1
Q12904	Proteína multifuncional 1 que interacciona con el complejo de aminoacil ARNt sintasa	AIMP1
Q13018	Receptor de fosfolipasa A2 secretora soluble	PLA2R1
Q13072	Antígeno 1 del melanoma B	BAGE
Q13093	Acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas	PLA2G7
Q13103	Fosfoproteína 24 segregada	SPP2
Q13162	Peroxirredoxina-4	PRDX4
Q13201	Glucoproteína plaquetaria Ia*	MMRN1
Q13214	Semaforina-3B	SEMA3B
Q13219	Papalisina-1	PAPPA
Q13231	Quitotriosidasa-1	CHIT1
Q13253	Nogina	NOG
Q13261	Subunidad alfa del receptor de interleucina-15	IL15RA
Q13275	Semaforina-3F	SEMA3F
Q13291	Molécula de activación linfocítica de señalización	SLAMF1
Q13316	Fosfoproteína ácida 1 de matriz dentinaria	DMP1
Q13361	Proteína 5 asociada a microfibrillas	MFAP5
Q13410	Subfamilia 1 de butirofilina, miembro A1	BTN1A1
Q13421	Mesotelina, forma disociada	MSLN
Q13429	Factor I de crecimiento similar a insulina	IGF-I
Q13443	Proteína 9 que contiene dominio de desintegrina y metaloproteinasas	ADAM9
Q13519	Neuropéptido 1	PNOC
Q13751	Subunidad beta-3 de laminina	LAMB3
Q13753	Subunidad gamma-2 de laminina	LAMC2
Q13790	Apolipoproteína F	APOF
Q13822	Miembro 2 de la familia ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa	ENPP2
Q14031	Cadena de colágeno alfa-6(IV)	COL4A6
Q14050	Cadena de colágeno alfa-3(IX)	COL9A3
Q14055	Cadena de colágeno alfa-2(IX)	COL9A2

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q14112	Nidógeno-2	NID2
Q14114	Proteína 8 relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad	LRP8
Q14118	Distroglicano	DAG1
Q14314	Fibroleucina	FGL2
Q14393	Proteína 6 específica de la detención del crecimiento	GAS6
Q14406	Hormona somatomamotropina coriónica tipo 1	CSHL1
Q14507	Proteína secretora del epidídimo E3-alfa	EDDM3A
Q14508	Proteína 2 del dominio central de cuatro disulfuros WAP	WFDC2
Q14512	Proteína 1 de unión al factor de crecimiento de fibroblastos	FGFBP1
Q14515	Proteína 1 similar a SPARC	SPARCL1
Q14520	Cadena ligera de 27 kDa de la proteína 2 de unión a hialuronano	HABP2
Q14563	Semaforina-3A	SEMA3A
Q14623	Proteína Indian hedgehog	IHH
Q14624	Cadena pesada H4 del inhibidor de inter-alfa-tripsina	ITIH4
Q14667	Proteína UPF0378 KIAA0100	KIAA0100
Q14703	Proteasa del sitio 1 del factor de transcripción unido a membrana	MBTPS1
Q14766	Proteína 1 de unión al factor beta de crecimiento transformante latente	LTBP1
Q14767	Proteína 2 de unión al factor beta de crecimiento transformante latente	LTBP2
Q14773	Molécula 4 de adhesión intercelular	ICAM4
Q14993	Cadena de colágeno alfa-1(XIX)	COL19A1
Q14CN2	Regulador del canal de cloruro activado por calcio, forma 4, 110 kDa	CLCA4
Q15046	Lisina-ARNt ligasa	KARS
Q15063	Periostina	POSTN
Q15109	Receptor específico del producto final de glicosilación avanzada	AGER
Q15113	Potenciador 1 de procolágeno C-endopeptidasa	PCOLCE
Q15166	Paraoxonasa/lactonasa 3 sérica	PON3
Q15195	Proteína A similar al plasminógeno	PLGLA
Q15198	Proteína similar al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGFRL
Q15223	Proteína 1 relacionada con el receptor del virus de la poliomielitis	PVRL1
Q15238	Beta-1-glicoproteína 5 específica del embarazo	PSG5
Q15363	Proteína 2 que contiene el dominio emp24 transmembrana	TMED2
Q15375	Receptor 7 de efrina tipo A	EPHA7
Q15389	Angiopoyetina-1	ANGPT1
Q15465	Proteína Sonic hedgehog	SHH
Q15485	Ficolina-2	FCN2
Q15517	Corneodesmosina	CDSN
Q15582	Proteína ig-h3 inducida por el factor beta de crecimiento transformante	TGFBI
Q15661	Triptasa alfa/beta-1	TPSAB1
Q15726	Metastina	KISS1
Q15782	Proteína 2 similar a quitinasa-3	CHI3L2

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q15828	Cistatina-M	CST6
Q15846	Proteína 1 similar a clusterina	CLUL1
Q15848	Adiponectina	ADIPOQ
Q16206	Proteína disulfuro-tiol oxidorreductasa	ENOX2
Q16270	Proteína 7 de unión al factor de crecimiento similar a insulina	IGFBP7
Q16363	Subunidad alfa-4 de laminina	LAMA4
Q16378	Proteína 4 rica en prolina	PRR4
Q16557	Beta-1-glicoproteína 3 específica del embarazo	PSG3
Q16568	CART(42-89)	CARTPT
Q16610	Proteína 1 de matriz extracelular	ECM1
Q16619	Cardiotrofina-1	CTF1
Q16623	Sintaxina-1A	STX1A
Q16627	HCC-1(9-74)	CCL14
Q16651	Cadena ligera de prostatina	PRSS8
Q16661	Péptido 2 activador de guanilato ciclasa C	GUCA2B
Q16663	CCL15(29-92)	CCL15
Q16674	Proteína reguladora del crecimiento derivada del melanoma	MIA
Q16769	Glutaminil-péptido ciclotransferasa	QPCT
Q16787	Subunidad alfa-3 de laminina	LAMA3
Q16842	CMP-N-acetilneuraminato-beta-galactosamida-alfa-2,3-sialiltransferasa 2	ST3GAL2
Q17RR3	Proteína 3 relacionada con la lipasa pancreática	PNLIPRP3
Q17RW2	Cadena de colágeno alfa-1(XXIV)	COL24A1
Q17RY6	Antígeno linfocitario 6K	LY6K
Q1L6U9	Microseminoproteína asociada a la próstata	MSMP
Q1W4C9	Inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 13	SPINK13
Q1ZYL8	Proteína 4 de fusión óvulo-esperma Izumo	IZUMO4
Q29960	Antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena Cw-16 alfa	HLA-C
Q2I0M5	R-espondina-4	RSPO4
Q2L4Q9	Serina proteasa 53	PRSS53
Q2MKA7	R-espondina-1	RSPO1
Q2MV58	Tectónica-1	TCTN1
Q2TAL6	Brorina	VWC2
Q2UY09	Cadena de colágeno alfa-1(XXVIII)	COL28A1
Q2VPA4	Proteína similar al receptor 1 del componente del complemento	CR1L
Q2WEN9	Molécula 16 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario	CEACAM16
Q30KP8	Beta-defensina 136	DEFB136
Q30KP9	Beta-defensina 135	DEFB135
Q30KQ1	Beta-defensina 133	DEFB133
Q30KQ2	Beta-defensina 130	DEFB130
Q30KQ4	Beta-defensina 116	DEFB116

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q30KQ5	Beta-defensina 115	DEFB115
Q30KQ6	Beta-defensina 114	DEFB114
Q30KQ7	Beta-defensina 113	DEFB113
Q30KQ8	Beta-defensina 112	DEFB112
Q30KQ9	Beta-defensina 110	DEFB110
Q30KR1	Beta-defensina 109	DEFB109P1
Q32P28	Prolil 3-hidroxilasa 1	LEPRE1
Q3B7J2	Proteína 2 que contiene el dominio de glucosa-fructosa oxidorreductasa	GFOD2
Q3SY79	Proteína Wnt	WNT3A
Q3T906	Subunidades alfa/beta de N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa	GNPTAB
Q495T6	Proteína 1 similar a metaloendopeptidasa de la membrana	MMEL1
Q49AH0	Factor neurotrófico de dopamina cerebral	CDNF
Q4G0G5	Miembro 2 de la familia 2B de la secretoglobina	SCGB2B2
Q4G0M1	Proteína FAM132B	FAM132B
Q4LDE5	Proteína 1 que contiene el dominio Sushi, del factor de von Willebrand tipo A, EGF y pentraxina	SVEP1
Q4QY38	Beta-defensina 134	DEFB 134
Q4VAJ4	Proteína Wnt	WNT10B
Q4W5P6	Proteína TMEM155	TMEM155
Q4ZHG4	Proteína 1 que contiene el dominio de fibronectina tipo III	FNDC1
Q53H76	Fosfolipasa A1, miembro A	PLA1A
Q53RD9	Fibulina-7	FBLN7
Q53S33	Proteína 3 similar a BolA	BOLA3
Q5BLP8	Proteína C4orf48 similar a neuropéptido	C4orf48
Q5DT21	Inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 9	SPINK9
Q5EBL8	Proteína 11 que contiene dominio PDZ	PDZD11
Q5FYB0	Arilsulfatasa J	ARSJ
Q5FYB1	Arilsulfatasa I	ARSI
Q5GAN3	Proteína 13 similar a ribonucleasa	RNASE13
Q5GAN4	Proteína 12 similar a ribonucleasa	RNASE12
Q5GAN6	Proteína 10 similar a ribonucleasa	RNASE10
Q5GFL6	Proteína 2 que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	VWA2
Q5H8A3	Neuromedina-S	NMS
Q5H8C1	Proteína 1 de matriz extracelular relacionada con FRAS1	FREM1
Q5U48	Homólogo 2 de migas de proteínas	CRB2
Q5J5C9	Beta-defensina 121	DEFB121
Q5JS37	Proteína 3 que contiene repeticiones de NHL	NHLRC3
Q5JTB6	Proteína 9 específica de la placenta	PLAC9
Q5JU69	Torsina-2A	TOR2A
Q5JXM2	Proteína 24 similar a la metiltransferasa	METTL24

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q5JZY3	Receptor 10 de efrina tipo A	EPHA10
Q5K4E3	Poliserasa-2	PRSS36
Q5SRR4	Proteína G5c del locus del complejo del antígeno 6 de linfocitos	LY6G5C
Q5T1H1	Homólogo de la proteína ojos cerrados	EYS
Q5T4F7	Proteína 5 segregada relacionada con frizzled	SFRP5
Q5T4W7	Artemina	ARTN
Q5T7M4	Proteína FAM132A	FAM132A
Q5TEH8	Proteína Wnt	WNT2B
Q5TIE3	Proteína 5B 1 que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	VWA5B1
Q5UCC4	Subunidad 10 del complejo proteico de la membrana del ER	EMC10
Q5VST6	Proteína FAM108B1 que contiene el dominio de abhidrolasa	FAM108B1
Q5VTL7	Proteína 7 que contiene el dominio de fibronectina tipo III	FNDC7
Q5VUM1	Proteína UPF0369 C6orf57	C6orf57
Q5VV43	Proteína KIAA0319 asociada a dislexia	KIAA0319
Q5VWW1	Proteína 3 similar al complemento C1q	C1QL3
Q5VXI9	Miembro N de lipasa	LIPN
Q5VXJ0	Miembro K de lipasa	LIPK
Q5VXM1	Proteína 2 que contiene el dominio CUB	CDCP2
Q5VYX0	Renalasa	RNLS
Q5VYY2	Miembro M de lipasa	LIPM
Q5W186	Cistatina-9	CST9
QSWSW9	Proteína 18 endocrina específica regulada	RESP18
Q5XG92	Carboxilesterasa 4A	CES4A
Q63HQ2	Pikachurina	EGFLAM
Q641Q3	Proteína similar a meteorina	METRNL
Q66K79	Carboxipeptidasa Z	CPZ
Q685J3	Mucina-17	MUC17
Q68BL7	Proteína 2A similar a la olfactomedina	OLFML2A
Q68BL8	Proteína 2B similar a la olfactomedina	OLFML2B
Q68DV7	E3 ubiquitina-proteína ligasa RNF43	RNF43
Q6B9Z1	Miembro 4 de la familia similar al factor de crecimiento de insulina	IGFL4
Q6BAA4	Receptor Fc tipo B	FCRLB
Q6E0U4	Dermoduina	DMKN
Q6EMK4	Vasorina	VASN
Q6FHJ7	Proteína 4 segregada relacionada con frizzled	SFRP4
Q6GPI1	Cadena B de quimotripsina B2	CTRB2
Q6GTS8	Probable carboxipeptidasa PM20D1	PM20D1
Q6H9L7	Istmina-2	ISM2
Q6IE36	Homólogo 2 de ovostatina	OVOS2
Q6IE37	Homólogo 1 de ovostatina	OVOS1

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q6IE38	Inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 14	SPINK14
Q6ISS4	Receptor 2 similar a inmunoglobulina asociada a leucocitos	LAIR2
Q6JVE5	Lipocalina-12 específica del epidídimo	LCN12
Q6JVE6	Lipocalina-10 específica del epidídimo	LCN10
Q6JVE9	Lipocalina-8 específica del epidídimo	LCN8
Q6KF10	Factor 6 de crecimiento/diferenciación	GDF6
Q6MZW2	Proteína 4 relacionada con folistatina	FSTL4
Q6NSX1	Proteína 70 que contiene el dominio de superhélice	CCDC70
Q6NT32	Carboxilesterasa 5A	CESSA
Q6NT52	Variante 2 de la subunidad beta de coriogonadotropina	CGB2
Q6NUI6	Proteína similar a la condroadherina	CHADL
Q6NUJ1	Saposina tipo A	PSAPL1
Q6P093	Proteína 2 similar a arilacetamida desacetilasa	AADACL2
Q6P4A8	Proteína 1 similar a fosfolipasa B	PLBD1
Q6PSS2	Proteína UPF0762 C6orf58	C6orf58
Q6P988	Homólogo de proteína notum	NOTUM
Q6PCB0	Proteína 1 que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	VWA1
Q6PDA7	Antígeno 11A asociado al espermatozoide	SPAG11A
Q6PEW0	Serina proteasa 54 inactiva	PRSS54
Q6PEZ8	Proteína 1 similar al podocán	PODNL1
Q6PKH6	Proteína 2 similar al miembro 4 de la familia de deshidrogenasas/reductasas SDR	DHRS4L2
Q6Q788	Apolipoproteína A-V	APOA5
Q6SPF0	Aterina	SAMD1
Q6UDR6	Inhibidor de proteasa tipo Kunitz 4	SPINT4
Q6URK8	Proteína expresada en testículos, próstata y placenta.	TEPP
Q6UW01	Cerebelina-3	CBLN3
Q6UW10	Proteína 2 asociada al tensioactivo	SFTA2
Q6UW15	Proteína 3-gamma derivada de islotes regeneradora	REG3G
Q6UW32	Miembro 1 de la familia similar al factor de crecimiento de insulina	IGFL1
Q6UW78	Proteína UPF0723 C11orf83	C11orf83
Q6UW88	Epigén	EPGN
Q6UWE3	Proteína 2 similar a colipasa	CLPSL2
Q6UWF7	Miembro 4 de la familia NXPE	NXPE4
Q6UWF9	Proteína FAM180A	FAM180A
Q6UWM5	Proteína 1 similar a GLIPR1	GLIPR1L1
Q6UWN8	Inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 6	SPINK6
Q6UWP2	Miembro 11 de la familia de deshidrogenasas/reductasas SDR	DHRS11
Q6UWP8	Suprabasina	SBSN
Q6UWQ5	Proteína 1 similar a la lisozima	LYZL1
Q6UWQ7	Miembro 2 de la familia similar al factor de crecimiento de insulina	IGFL2

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q6UWR7	Forma soluble del miembro 6 de la familia de ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa	ENPP6
Q6UWT2	Adropina	ENHO
Q6UWU2	Proteína similar a la beta-galactosidasa-1	GLB1L
Q6UWW0	Lipocalina-15	LCN15
Q6UWX4	Proteína 2 similar a HHIP	HHIPL2
Q6UWY0	Arilsulfatasa K	ARSK
Q6UWY2	Serina proteasa 57	PRSS57
Q6UWY5	Proteína 1 similar a la olfactomedina	OLFML1
Q6UX06	Olfactomedina-4	OLFM4
Q6UX07	Miembro 13 de la familia de deshidrogenasas/reductasas SDR	DHRS13
Q6UX39	Amelotina	AMTN
Q6UX46	Proteína FAM150B	FAM150B
Q6UX73	Proteína UPF0764 C16orf89	C16orf89
Q6UXB0	Proteína FAM131A	FAM131A
Q6UXB1	Miembro 3 de la familia similar al factor de crecimiento de insulina	IGFL3
Q6UXB2	Quimiocina 1 corregulada por VEGF	CXCL17
Q6UXF7	Miembro B de la familia 18 de dominios de lectina tipo C	CLEC18B
Q6UXH0	Proteína TD26 asociada al carcinoma hepatocelular	C19orf80
Q6UXH1	Proteína 2 rica en cisteína con dominio similar a EGF	CRELD2
Q6UXH8	Proteína 1 que contiene el dominio de EGF de unión calcio y colágeno	CCBE1
Q6UXH9	Serina proteasa inactiva PAMR1	PAMR1
Q6UXI7	Vitrina	VIT
Q6UXI9	Nefronectina	NPNT
Q6UXN2	Proteína de transcrito 4 similar a Trem	TREML4
Q6UXS0	Miembro A de la familia 19 de dominios de lectina tipo C	CLEC19A
Q6UXT8	Proteína FAM150A	FAM150A
Q6UXT9	Proteína 15 que contiene el dominio de abhidrolasa	ABHD15
Q6UXV4	Proteína similar a apolipoproteína O	APOOL
Q6UXX5	Cadena pesada H6 del inhibidor de inter-alfa-tripsina	ITIH6
Q6UXX9	R-espondina-2	RSPO2
Q6UY14	Proteína 4 similar a ADAMTS	ADAMTSL4
Q6UY27	Proteína 2 expresada en próstata y testículos	PATE2
Q6W4X9	Mucina-6	MUC6
Q6WN34	Proteína 2 similar a cordina	CHRD12
Q6WRI0	Miembro 10 de la superfamilia de inmunoglobulinas	IGSF10
Q6X4U4	Proteína 1 que contiene el dominio de esclerostina	SOSTDC1
Q6X784	Proteína 2 de unión a la zona pelúcida	ZPBP2
Q6XE38	Miembro 4 de la familia 1D de la secretoglobina	SCGB1D4
Q6XPR3	Repetina	RPTN

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q6XZB0	Miembro I de lipasa	LIP1
Q6ZMM2	Proteína 5 similar a ADAMTS	ADAMTSL5
Q6ZMP0	Proteína 4 que contiene el dominio de trombospondina tipo 1	THSD4
Q6ZNF0	Proteína similar a la fosfatasa ácida púrpura de hierro/zinc	PAPL
Q6ZRI0	Otogelina	OTOG
Q6ZRP7	Sulfhidrilo oxidasa 2	QSOX2
Q6ZWJ8	Proteína similar a kielina/cordina	KCP
Q75N90	Fibrilina-3	FBN3
Q765I0	Urotensina-2B	UTS2D
Q76B58	Proteína FAM5C	FAM5C
Q76LX8	Una desintegrina y metaloproteína con motivos de trombospondina 13	ADAMTS13
Q76M96	Proteína 80 que contiene el dominio de superhélice	CCDC80
Q7L1S5	Carbohidrato sulfotransferasa 9	CHST9
Q7L513	Proteína A similar al receptor Fc	FCRLA
Q7L8A9	Vasohibina-1	VASH1
Q7RTM1	Otopetrina-1	OTOP1
Q7RTW8	Otoancorina	OTOA
Q7RTY5	Serina proteasa 48	PRSS48
Q7RTY7	Ovoquimasa-1	OVCH1
Q7RTZ1	Ovoquimasa-2	OVCH2
Q7Z304	Proteína 2 que contiene el dominio MAM	MAMDC2
Q7Z3S9	Proteína similar al N-terminal del homólogo 2 de Notch	NOTCH2NL
Q7Z4H4	Intermedina-corta	ADM2
Q7Z4P5	Factor 7 de crecimiento/diferenciación	GDF7
Q7Z4R8	Proteína UPF0669 C6orf120	C6orf120
Q7Z4W2	Proteína 2 similar a lisozima	LYZL2
Q7Z5A4	Serina proteasa 42	PRSS42
Q7Z5A7	Proteína FAM19A5	FAM19A5
Q7Z5A8	Proteína FAM 19A3	FAM19A3
Q7Z5A9	Proteína FAM19A1	FAM19A1
Q7Z5J1	Proteína similar al hidroxisteroide 11-beta-deshidrogenasa 1	HSD11B1L
Q7Z5L0	Homólogo de la proteína 1 de la capa exterior de la membrana vitelina	VMO1
Q7Z5L3	Proteína 2 similar al complemento C1q	C1QL2
Q7Z5L7	Podocán	PODN
Q7Z5P4	17-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa 13	HSD17B13
Q7Z5P9	Mucina-19	MUC19
Q7Z5Y6	Proteína morfogenética ósea 8A	BMP8A
Q7Z7B7	Beta-defensina 132	DEFB132
Q7Z7B8	Beta-defensina 128	DEFB128
Q7Z7C8	Subunidad 8 del factor TFIIID de iniciación de la transcripción	TAF8

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q7Z7H5	Proteína 4 que contiene el dominio emp24 transmembrana	TMED4
Q86SG7	Proteína 2 similar a lisozima g	LYG2
Q86SI9	Proteína CEI	CSorf38
Q86TE4	Proteína 2 cremallera de leucina	LUZP2
Q86TH1	Proteína 2 similar a ADAMTS	ADAMTSL2
Q86U17	Serpina A11	SERPINA11
Q86UU9	Endoquinina-A	TAC4
Q86UW8	Proteína 4 de enlace a hialuronano y proteoglicano	HAPLN4
Q86UX2	Cadena pesada H5 del inhibidor de inter-alfa-tripsina	ITIH5
Q86V24	Proteína 2 receptora de adiponectina	ADIPOR2
Q86VB7	CD163 soluble	CD163
Q86VR8	Proteína 1 de la caja de cuatro articulaciones	FJX1
Q86WD7	Serpina A9	SERPINA9
Q86WN2	Interferón épsilon	IFNE
Q86WS3	Proteína tipo 1 específica de la placenta	PLAC1L
Q86X52	Condroitín sulfato sintasa 1	CHSY1
Q86XP6	Gastroquina-2	GKN2
Q86XS5	Proteína 5 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL5
Q86Y27	Antígeno 5 del melanoma B	BAGE5
Q86Y28	Antígeno 4 del melanoma B	BAGE4
Q86Y29	Antígeno 3 del melanoma B	BAGE3
Q86Y30	Antígeno 2 del melanoma B	BAGE2
Q86Y38	Xilosiltransferasa 1	XYLT1
Q86Y78	Proteína 6 que contiene el dominio Ly6/PLAUR	LYPD6
Q86YD3	Proteína transmembrana 25	TMEM25
Q86YJ6	Proteína 2 similar a treonina sintasa	THNSL2
Q86YW7	Hormona glicoproteica beta-5	GPHB5
Q86Z23	Proteína 4 similar al complemento C1q	C1QL4
Q8IU57	Subunidad alfa del receptor de interleucina-28	IL28RA
Q8IUA0	Proteína 8 del dominio central de cuatro disulfuros WAP	WFDC8
Q8IUB2	Proteína 3 del dominio central de cuatro disulfuros WAP	WFDC3
Q8IUB3	Proteína WFDC10B	WFDC10B
Q8IUB5	Proteína 13 del dominio central de cuatro disulfuros WAP	WFDC13
Q8IUH2	Proteína CREG2	CREG2
Q8IUK5	Proteína 1 que contiene el dominio de plexina	PLXDC1
Q8IUL8	Proteína 2 C2 de la capa intermedia del cartílago	CILP2
Q8IUX7	Proteína 1 de unión al potenciador de adipocitos	AEBP1
Q8IUX8	Proteína 6 similar al factor de crecimiento epidérmico	EGFL6
Q8IVL8	Carboxipeptidasa O	CPO
Q8IVN8	Proteína que contiene el dominio de somatomedina-B y trombospondina tipo 1	SBSPON

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q8IVW8	Homólogo 2 spinster proteico	SPNS2
Q8IW75	Serpina A12	SERPINA12
Q8IW92	Proteína 2 similar a la beta-galactosidasa-1	GLB1L2
Q8IWL1	Proteína A2 asociada al tensioactivo pulmonar	SFTPA2
Q8IWL2	Proteína A1 asociada al tensioactivo pulmonar	SFTPA1
Q8I WV2	Contactina-4	CNTN4
Q8IWY4	Proteína 1 que contiene dominios similares al péptido señal, CUB y EGF	SCUBE1
Q8IX30	Proteína 3 que contiene dominios similares al péptido señal, CUB y EGF	SCUBE3
Q8IXA5	Proteína 3 asociada a la membrana del acrosoma espermático, forma de membrana	SPACA3
Q8IXB1	Miembro 10 de la subfamilia C del homólogo de DnaJ	DNAJC10
Q8IXL6	Serina/treonina proteína quinasa extracelular Fam20C	FAM20C
Q8IYD9	Proteína 2 de susceptibilidad al adenoma de pulmón	LAS2
Q8IYP2	Serina proteasa 58	PRSS58
Q8IYS5	Receptor similar a inmunoglobulina asociado a osteoclastos	OSCAR
Q8IZC6	Cadena de colágeno alfa-1(XXVII)	COL27A1
Q8IZJ3	Proteína 8 que contiene el dominio alfa-2-macroglobulina similar a C3 y PZP	CPAMD8
Q8IZN7	Beta-defensina 107	DEFB107B
Q8N0V4	Miembro 2 de la familia LGI repetido rico en leucina	LGI2
Q8N104	Beta-defensina 106	DEFB106B
Q8N119	Metaloproteinasa-21 de matriz	MMP21
Q8N129	Homólogo 4 de proteína Canopy	CNPY4
Q8N135	Miembro 4 de la familia LGI repetido rico en leucina	LGI4
Q8N145	Miembro 3 de la familia LGI repetido rico en leucina	LGI3
Q8N158	Glipicano-2	GPC2
Q8N1E2	Proteína 1 similar a lisozima g	LYG1
Q8N2E2	Proteína que contiene el dominio del factor D de von Willebrand y de EGF	VWDE
Q8N2E6	Prosalusina	TOR2A
Q8N2S1	Proteína 4 de unión al factor beta de crecimiento transformante latente	LTBP4
Q8N302	Factor angiogénico con dominios de parche G y FHA 1	AGGF1
Q8N307	Mucina-20	MUC20
Q8N323	Miembro 1 de la familia NXPE	NXPE1
Q8N387	Mucina-15	MUC15
Q8N3Z0	Serina proteasa 35 inactiva	PRSS35
Q8N436	Proteína X2 similar a la carboxipeptidasa inactiva	CPXM2
Q8N474	Proteína 1 segregada relacionada con frizzled	SFRP1
Q8N475	Proteína 5 relacionada con folistatina	FSTL5
Q8N4F0	Miembro 2 de la familia B que contiene pliegues BPI	BPIFB2
Q8N4T0	Carboxipeptidasa A6	CPA6
Q8NSW8	Proteína FAM24B	FAM24B
Q8N687	Beta-defensina 125	DEFB125

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q8N688	Beta-defensina 123	DEFB123
Q8N690	Beta-defensina 119	DEFB119
Q8N6C5	Miembro 1 de la superfamilia de inmunoglobulinas	IGSF1
Q8N6C8	Miembro 3 de la subfamilia A del receptor similar a inmunoglobulina leucocitaria	LILRA3
Q8N6G6	Proteína 1 similar a ADAMTS	ADAMTSL1
Q8N6Y2	Proteína 17 que contiene repeticiones ricas en leucina	LRR17
Q8N729	Neuropéptido W-23	NPW
Q8N8U9	Proteína reguladora endotelial de unión a BMP	BMPER
Q8N907	Miembro 5 de la familia del dominio DAN	DAND5
Q8NAT1	Proteína 2 que contiene el dominio similar a glicosiltransferasa	GTDC2
Q8NAU1	Proteína 5 que contiene el dominio de fibronectina tipo III	FNDC5
Q8NB37	Proteína 1 que contiene el dominio 7 de la enfermedad de Parkinson	PDDC1
Q8NBI3	Draxina	DRAXIN
Q8NBM8	Proteína similar a la prenilcisteína oxidasa	PCYOX1L
Q8NBP7	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9	PCSK9
Q8NBQ5	Estradiol 17-beta-deshidrogenasa 11	HSD17B11
Q8NBV8	Sinaptotagmina-8	SYT8
Q8NCC3	Fosfolipasa A2 del grupo XV	PLA2G15
Q8NCF0	Miembros C de la familia 18 del dominio de lectina tipo C	CLEC18C
Q8NCW5	NAD(P)H-hidrato epimerasa	APOA1BP
Q8NDA2	Hemicentina-2	HMCN2
Q8NDX9	Proteína G5b del locus del complejo del antígeno 6 de linfocitos	LY6G5B
Q8NDZ4	Eliminada en la proteína 1 del autismo	C3orf58
Q8NEB7	Proteína de unión a acrosina	ACRBP
Q8NES8	Beta-defensina 124	DEFB124
Q8NET1	Beta-defensina 108B	DEFB108B
Q8NEX5	Proteína WFDC9	WFDC9
Q8NEX6	Proteína WFDC11	WFDC11
Q8NF86	Serina proteasa 33	PRSS33
Q8NFM7	Receptor D de interleucina-17	IL17RD
Q8Nfq5	Miembro 6 de la familia B que contiene pliegues BPI	BPIFB6
Q8Nfq6	Proteína de la familia C que contiene pliegues BPI	BPIFC
Q8NFU4	Péptido segregado por células dendríticas foliculares	FDCSP
Q8NFW1	Cadena de colágeno alfa-1(XXII)	COL22A1
Q8NG35	Beta-defensina 105	DEFB105B
Q8NG41	Neuropéptido B-23	NPB
Q8NHW6	Otospiralina	OTOS
Q8NI99	Proteína 6 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL6
Q8TAA1	Probable ribonucleasa 11	RNASE11
Q8TAG5	Proteína 2A que contiene el dominio de conjunto V y transmembrana	VSTM2A

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q8TAL6	Homólogo del factor de iniciación de la yema de aleta	FIBIN
Q8TAT2	Proteína 3 de unión al factor de crecimiento de fibroblastos	FGFBP3
Q8TAX7	Mucina-7	MUC7
Q8TB22	Proteína 20 asociada a la espermatogénesis	SPATA20
Q8TB73	Proteína NDNF	NDNF
Q8TB96	Proteína inmunomoduladora de células T	ITFG1
Q8TC92	Proteína disulfuro-tiol oxidorreductasa	ENOX1
Q8TCV5	Proteína 5 del dominio central de cuatro disulfuros WAP	WFDC5
Q8TD06	Homólogo de la proteína 3 del gradiente anterior	AGR3
Q8TD33	Miembro 1 de la familia 1C de la secretoglobina	SCGB1C1
Q8TD46	Receptor 1 de glicoproteína CD200 de la superficie celular	CD200R1
Q8TDE3	Ribonucleasa 8	RNASE8
Q8TDF5	Proteína 1 similar a neuropilina y toloide	NETO1
Q8TDL5	Miembro 1 de la familia B que contiene pliegues BPI	BPIFB1
Q8TE56	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 17	ADAMTS17
Q8TE57	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 16	ADAMTS16
Q8TE58	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 15	ADAMTS15
Q8TE59	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 19	ADAMTS19
Q8TE60	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 18	ADAMTS18
Q8TE99	Proteína 2 similar a la fosfatasa ácida	ACPL2
Q8TER0	Proteína 1 que contiene los dominios similares a sushi, nidógeno y EGF	SNED1
Q8TEU8	Proteína 2 que contiene los dominios de WAP, kazal, inmunoglobulina, kunitz y NTR	WFIKKN2
Q8WTQ1	Beta-defensina 104	DEFB104B
Q8WTR8	Netrina-5	NTN5
Q8WTU2	Proteína del grupo B que contiene un dominio rico en cisteína del receptor scavenger	SRCRB4D
Q8WU66	Proteína TSPEAR	TSPEAR
Q8WUA8	Tsukushina	TSKU
Q8WUF8	Proteína FAM172A	FAM172A
Q8WUJ1	Neuferricina	CYBSD2
Q8WUY1	Proteína UPF0670 THEM6	THEM6
Q8WVN6	Proteína 1 segregada y transmembrana	SECTM1
Q8WVQ1	Nucleotidasa 1 soluble activada por calcio	CANT1
Q8WWA0	Intelectina-1	ITLN1
Q8WWG1	Neuregulina-4	NRG4
Q8WWQ2	Heparanasa-2 inactiva	HPSE2
Q8WWU7	Intelectina-2	ITLN2
Q8WWY7	Proteína 12 del dominio central de cuatro disulfuros WAP	WFDC12
Q8WWY8	Miembro H de lipasa	LIPH
Q8WWZ8	Proteína del transcrito 3 inducido por oncoproteínas	OIT3
Q8WX39	Lipocalina-9 específica del epidídimo	LCN9

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q8WXA2	Proteína 1 expresada en próstata y testículos	PATE1
Q8WXD2	Secretogranina-3	SCG3
Q8WXF3	Cadena A de relaxina-3	RLN3
Q8WXI7	Mucina-16	MUC16
Q8WXQ8	Carboxipeptidasa A5	CPA5
Q8WXS8	Una desintegrina y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 14	ADAMTS14
Q92484	Fosfodiesterasa 3a similar a esfingomielinasa ácida	SMPDL3A
Q92485	Fosfodiesterasa 3b similar a esfingomielinasa ácida	SMPDL3B
Q92496	Proteína 4 relacionada con el factor H del complemento	CFHR4
Q92520	Proteína FAM3C	FAM3C
Q92563	Testicano-2	SPOCK2
Q92583	Quimiocina 17 de motivo C-C	CCL17
Q92626	Homólogo de peroxidasa	PXDN
Q92743	Serina proteasa HTRA1	HTRA1
Q92752	Tenascina-R	TNR
Q92765	Proteína 3 segregada relacionada con frizzled	FRZB
Q92819	Hialuronano sintasa 2	HAS2
Q92820	Gamma-glutamyl hidrolasa	GGH
Q92824	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 5	PCSK5
Q92832	Proteína NELL1 de unión a proteína quinasa C	NELL1
Q92838	Ectodisplasina-A, forma de membrana	EDA
Q92874	Proteína 2 similar a desoxirribonucleasa-1	DNASE1L2
Q92876	Calicreína-6	KLK6
Q92913	Factor 13 de crecimiento de fibroblastos	FGF13
Q92954	Proteoglicano 4 parte C-terminal	PRG4
Q93038	Miembro 25 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF25
Q93091	Ribonucleasa K6	RNASE6
Q93097	Proteína Wnt-2b	WNT2B
Q93098	Proteína Wnt-8b	WNT8B
Q95460	Proteína del gen relacionado con el complejo mayor de histocompatibilidad clase I	MR1
Q969D9	Linfopoyetina del estroma tímico	TSLP
Q969E1	Péptido 2 antimicrobiano expresado en el hígado	LEAP2
Q969H8	Proteína UPF0556 C19orf10	C19orf10
Q969Y0	Miembro 3 de la familia NXPE	NXPE3
Q96A54	Proteína 1 receptora de adiponectina	ADIPOR1
Q96A83	Cadena de colágeno alfa-1(XXVI)	EMID2
Q96A84	Proteína 1 que contiene el dominio EMI	EMID1
Q96A98	Péptido tuberoinfundibular de 39 restos	PTH2
Q96A99	Pentraxina-4	PTX4
Q96BH3	Proteína 1 de unión a espermatozoides del epidídimo	ELSPBP1

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q96BQ1	Proteína FAM3D	FAM3D
Q96CG8	Proteína 1 que contiene repetición de triple hélice de colágeno	CTHRC1
Q96DA0	Homólogo B de la proteína 16 del gránulo de zimógeno	ZG16B
Q96DN2	Proteína que contiene el dominio del factor de von Willebrand C y EGF	VWCE
Q96DR5	Miembro 2 de la familia A que contiene pliegues BPI	BPIFA2
Q96DR8	Proteína 1 similar a mucina	MUCL1
Q96DX4	Proteína 1 que contiene el dominio de dedo RING y SPRY	RSPRY1
Q96EE4	Proteína 126 que contiene el dominio de superhélice	CCDC126
Q96GS6	Proteína FAM108A1 que contiene el dominio de abhidrolasa	FAM108A1
Q96GW7	Proteína central de Brevican	BCAN
Q96HF1	Proteína 2 segregada relacionada con Frizzled	SFRP2
Q96I82	Proteína 1 que contiene el dominio inhibidor de serina proteasa tipo Kazal	KAZALD1
Q96ID5	Miembro 21 de la superfamilia de inmunoglobulinas	IGSF21
Q96II8	Proteína 3 que contiene el dominio de repetición rico en leucina y de homología de calponina	LRCH3
Q96IY4	Carboxipeptidasa B2	CPB2
Q96JB6	Homólogo 4 de lisil oxidasa	LOXL4
Q96JK4	Proteína 1 similar a HHIP	HHIPL1
Q96KN2	Beta-Ala-His dipeptidasa	CNDP1
Q96KW9	Proteína SPACA7	SPACA7
Q96KX0	Proteína 4 similar a lisozima	LYZL4
Q96L15	Ecto-ADP-ribosiltransferasa 5	ART5
Q96LB8	Proteína 4 de reconocimiento de peptidoglicanos	PGLYRP4
Q96LB9	Proteína 3 de reconocimiento de peptidoglicanos	PGLYRP3
Q96LC7	Lectina 10 similar a Ig que se une al ácido siálico	SIGLEC10
Q96LR4	Proteína FAM19A4	FAM19A4
Q96MK3	Proteína FAM20A	FAM20A
Q96MS3	Proteína 1 que contiene el dominio de glicosiltransferasa 1	GLT1D1
Q96NY8	Proteína 4 relacionada con el receptor del poliovirus procesada	PVRL4
Q96NZ8	Proteína 1 que contiene los dominios de WAP, kazal, inmunoglobulina, kunitz y NTR	WFIKKN1
Q96NZ9	Proteína 1 ácida rica en prolina	PRAP1
Q96P44	Cadena de colágeno alfa-1(XI)	COL21A1
Q96PB7	Noelina-3	OLFM3
Q96PC5	Proteína 2 de la actividad inhibidora del melanoma	MIA2
Q96PD5	N-acetilmuramoil-L-alanina amidasa	PGLYRP2
Q96PH6	Beta-defensina 118	DEFB118
Q96PL1	Miembro 2 de la familia 3A de la secretoglobina	SCGB3A2
Q96PL2	Beta-tectorina	TECTB
Q96QH8	Proteína 5 asociada al acrosoma del espermatozoide	SPACA5
Q96QR1	Miembro 1 de la familia 3A de la secretoglobina	SCGB3A1

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q96QU1	Protocadherina-15	PCDH15
Q96QV1	Proteína que interacciona con hedgehog	HHIP
Q96RW7	Hemicentina-1	HMCN1
Q96S42	Homólogo nodal	NODAL
Q96S86	Proteína 3 de enlace a hialuronano y proteoglicano	HAPLN3
Q96SL4	Glutación peroxidasa 7	GPX7
Q96SM3	Probable carboxipeptidasa X1	CPXM1
Q96T91	Hormona glicoproteica alfa-2	GPHA2
Q99062	Receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos	CSF3R
Q99102	Cadena alfa de mucina-4	MUC4
Q99217	Amelogenina, isoforma X	AMELX
Q99218	Amelogenina, isoforma Y	AMELY
Q99435	Proteína NELL2 de unión a proteína quinasa C	NELL2
Q99470	Factor 2 derivado de células estromales	SDF2
Q99542	Metaloproteinasa-19 de matriz	MMP19
Q99574	Neuroserpina	SERPINI1
Q99584	Proteína S100-A13	S100A13
Q99616	Quimiocina 13 de motivo C-C	CCL13
Q99645	Epifacán	EPYC
Q99674	Proteína 1 del regulador del crecimiento celular con dominio manual de EF	CGREF1
Q99715	Cadena de colágeno alfa-1(XII)	COL12A1
Q99727	Inhibidor de metaloproteinasa 4	TIMP4
Q99731	Quimiocina 19 de motivo C-C	CCL19
Q99748	Neurturina	NRTN
Q99935	Proteína 1 rica en prolina	PROL1
Q99942	E3 ubiquitina-proteína ligasa RNF5	RNF5
Q99944	Proteína 8 similar al factor de crecimiento epidérmico	EGFL8
Q99954	Proteína 3A regulada por andrógenos de la glándula submaxilar	SMR3A
Q99969	Proteína 2 respondedora del receptor de ácido retinoico	RARRES2
Q99972	Miocilina	MYOC
Q99983	Osteomodulina	OMD
Q99985	Semaforina-3C	SEMA3C
Q99988	Factor 15 de crecimiento/diferenciación	GDF15
Q9BPW4	Apolipoproteína L4	APOL4
Q9BQ08	Beta similar a resistina	RETNLB
Q9BQ16	Testicano-3	SPOCK3
Q9BQ51	Ligando 2 de la muerte celular programada 1	PDCD1LG2
Q9BQB4	Esclerostina	SOST
Q9BQI4	Proteína 3 que contiene el dominio de superhélice	CCDC3
Q9BQP9	Miembro 3 de la familia A que contiene pliegues BPI	BPIFA3

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9BQR3	Serina proteasa 27	PRSS27
Q9BQY6	Proteína 6 del dominio central de cuatro disulfuros WAP	WFDC6
Q9BRR6	Glucocinasa dependiente de ADP	ADPGK
Q9BS86	Proteína 1 de unión a la zona pelúcida	ZBPB
Q9BSG0	Proteína 1 que contiene dominio asociado a proteasa	PRADC1
Q9BSG5	Retbindina	RTBDN
Q9BT30	Probable dioxigenasa ABH7 dependiente de alfa-cetoglutarato	ALKBH7
Q9BT56	Espexina	C12orf39
Q9BT67	Proteína 1 que interacciona con la familia NEDD4	NDFIP1
Q9BTY2	Alfa-L-fucosidasa plasmática	FUCA2
Q9BU40	Proteína 1 similar a cordina	CHRD1
Q9BUD6	Espondina-2	SPON2
Q9BUN1	Proteína MENT	MENT
Q9BUR5	Apolipoproteína O	APOO
Q9BV94	Proteína 2 similar a alfa-manosidasa que mejora la degradación del ER	EDEM2
Q9BWP8	Collectina-11	COLEC11
Q9BWS9	Proteína 1 que contiene dominio de quitinasa	CHID1
Q9BX67	Molécula C de adhesión de unión	JAM3
Q9BX93	Proteína similar a la fosfolipasa A2 secretora del grupo XIIB	PLA2G12B
Q9BXI9	Proteína 6 relacionada con el factor de necrosis tumoral y el complemento C1q	C1QTNF6
Q9BXJ0	Proteína 5 relacionada con el factor de necrosis tumoral y el complemento C1q	C1QTNF5
Q9BXJ1	Proteína 1 relacionada con el factor de necrosis tumoral y el complemento C1q	C1QTNF1
Q9BXJ2	Proteína 7 relacionada con el factor de necrosis tumoral y el complemento C1q	C1QTNF7
Q9BXJ3	Proteína 4 relacionada con el factor de necrosis tumoral y el complemento C1q	C1QTNF4
Q9BXJ4	Proteína 3 relacionada con el factor de necrosis tumoral y el complemento C1q	C1QTNF3
Q9BXJ5	Proteína 2 relacionada con el factor de necrosis tumoral y el complemento C1q	C1QTNF2
Q9BXN1	Asporina	ASPN
Q9BXP8	Papalisina-2	PAPPA2
Q9BXR6	Proteína 5 relacionada con el factor H del complemento	CFHR5
Q9BXS0	Cadena de colágeno alfa-1 (XXV)	COL25A1
Q9BXX0	EMILIN-2	EMILIN2
Q9BXY4	R-espondina-3	RSPO3
Q9BY15	Subunidad beta del receptor tipo 3 de hormona similar a mucina que contiene el módulo similar a EGF	EMR3
Q9BY50	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal SEC11C	SEC11C
Q9BY76	Proteína 4 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL4
Q9BYF1	Enzima convertidora de angiotensina 2 procesada	ACE2
Q9BYJ0	Proteína 2 de unión al factor de crecimiento de fibroblastos	FGFBP2
Q9BYW3	Beta-defensina 126	DEFB126
Q9BYX4	Proteína 1 que contiene el dominio de helicasa C inducida por interferón	IFIH1

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9BYZ8	Proteína 4 regeneradora derivada de los islotes	REG4
Q9BZ76	Proteína 3 similar a la proteína asociada a contactina	CNTNAP3
Q9BZG9	Proteína 1 similar a Ly-6/neurotoxina	LYNX1
Q9BZJ3	Triptasa delta	TPSD1
Q9BZM1	Fosfolipasa A2 secretora del grupo XIIA	PLA2G12A
Q9BZM2	Fosfolipasa A2 secretora del grupo IIF	PLA2G2F
Q9BZM5	Ligando 2 de NKG2D	ULBP2
Q9BZP6	Quitinasa ácida de mamíferos	CHIA
Q9BZZ2	Sialoadhesina	SIGLEC1
Q9C0B6	Proteína FAM5B	FAM5B
Q9GZM7	Proteína similar al antígeno de la nefritis tubulointersticial	TINAGL1
Q9GZN4	Serina proteasa 4 específica del cerebro	PRSS22
Q9GZP0	Factor D de crecimiento derivado de plaquetas, forma de unión al receptor	PDGFD
Q9GZT5	Proteína Wnt-10a	WNT10A
Q9GZU5	Nictalopina	NYX
Q9GZV7	Proteína 2 de enlace a hialuronano y proteoglicano	HAPLN2
Q9GZV9	Factor 23 de crecimiento de fibroblastos	FGF23
Q9GZX9	Homólogo 1 de la proteína de gastrulación retorcida	TWSG1
Q9GZZ7	Receptor alfa-4 de la familia GDNF	GFRA4
Q9GZZ8	Glicoproteína lacritina extracelular	LACRT
Q9H0B8	Proteína 2 que contiene el dominio LCCL de la proteína secretora rica en cisteína	CRISPLD2
Q9H106	Proteína delta reguladora de señales	SIRPD
Q9H114	Proteína 1 similar a cistatina	CSTL1
Q9H173	Factor SIL1 de intercambio de nucleótidos	SIL1
Q9H1E1	Ribonucleasa 7	RNASE7
Q9H1F0	Proteína 10A del dominio central de cuatro disulfuros WAP	WFDC10A
Q9H1J5	Proteína Wnt-8a	WNT8A
Q9H1J7	Proteína Wnt-5b	WNT5B
Q9H1M3	Beta-defensina 129	DEFB129
Q9H1M4	Beta-defensina 127	DEFB127
Q9H1Z8	Augurina	C2orf40
Q9H239	Metaloproteinasas-28 de matriz	MMP28
Q9H2A7	Quimiocina 16 con motivo C-X-C	CXCL16
Q9H2A9	Carbohidrato sulfotransferasa 8	CHST8
Q9H2R5	Calicreína-15	KLK15
Q9H2X0	Cordina	CHRD
Q9H2X3	Miembro M de la familia 4 de dominios de lectina tipo C	CLEC4M
Q9H306	Metaloproteinasas-27 de matriz	MMP27
Q9H324	Una desintegrina y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 10	ADAMTS10
Q9H336	Proteína 1 que contiene el dominio LCCL de la proteína secretora rica en cisteína	CRISPLD1

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9H3E2	Nexina-25 clasificadora	SNX25
Q9H3R2	Mucina-13	MUC13
Q9H3U7	Proteína 2 modular de unión a calcio relacionada con SPARC	SMOC2
Q9H3Y0	Inhibidor de peptidasa R3HDML	R3HDML
Q9H4A4	Aminopeptidasa B	RNPEP
Q9H4F8	Proteína 1 modular de unión a calcio relacionada con SPARC	SMOC1
Q9H4G1	Proteína similar a cistatina-9	CST9L
Q9HSV8	Proteína 1 que contiene el dominio CUB	CDCP1
Q9H6B9	Epóxido hidrolasa 3	EPHX3
Q9H6E4	Proteína 134 que contiene el dominio de superhélice	CCDC134
Q9H741	Proteína UPF0454 C12orf49	C12orf49
Q9H772	Gremlina-2	GREM2
Q9H7Y0	Eliminado en la proteína 1 relacionada con el autismo	CXorf36
Q9H8L6	Multimerina-2	MMRN2
Q9H9S5	Proteína relacionada con la fukutina	FKRP
Q9HAT2	Sialato O-acetilesterasa	SIAE
Q9HB40	Serina carboxipeptidasa inducible por retinoides	SCPEP1
Q9HB63	Netrina-4	NTN4
Q9HBJ0	Proteína 1 específica de la placenta	PLAC1
Q9HC23	Procinetina-2	PROK2
Q9HC57	Proteína 1 del dominio central de cuatro disulfuros WAP	WFDC1
Q9HC73	Factor 2 similar al receptor de citocinas	CRLF2
Q9HC84	Mucina-5B	MUC5B
Q9HCB6	Espondina-1	SPON1
Q9HCQ7	Neuropéptido NPSF	NPVF
Q9HCT0	Factor 22 de crecimiento de fibroblastos	FGF22
Q9HD89	Resistina	RETN
Q9NNX1	Tuftelina	TUFT1
Q9NNX6	Antígeno CD209	CD209
Q9NP55	Miembro 1 de la familia A que contiene pliegues BPI	BPIFA1
Q9NP70	Ameloblastina	AMBN
Q9NP95	Factor 20 de crecimiento de fibroblastos	FGF20
Q9NP99	Receptor desencadenante expresado en células mieloides 1	TREM1
Q9NPA2	Metaloproteinasa-25 de matriz	MMP25
Q9NPE2	Neugrina	NGRN
Q9NPH0	Fosfatasa del ácido lisofosfatídico tipo 6	ACP6
Q9NPH6	Proteína 2b de unión a olores	OBP2B
Q9NQ30	Molécula 1 específica de células endoteliales	ESM1
Q9NQ36	Proteína 2 que contiene dominios similares al péptido señal, CUB y EGF	SCUBE2
Q9NQ38	Inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 5	SPINK5

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9NQ76	Fosfoglicoproteína extracelular de matriz	MEPE
Q9NQ79	Proteína 1 ácida del cartílago	CRTAC1
Q9NR16	Proteína M160 tipo 1 rica en cisteína del receptor scavenger	CD163L1
Q9NR23	Factor 3 de crecimiento/diferenciación	GDF3
Q9NR71	Ceramidasa neutra	ASAH2
Q9NR99	Proteína 5 asociada a la remodelación de matriz	MXRA5
Q9NRA1	Factor de crecimiento derivado de plaquetas C	PDGFC
Q9NRC9	Otoraplina	OTOR
Q9NRE1	Metaloproteínasa-26 de matriz	MMP26
Q9NRJ3	Quimiocina 28 de motivo C-C	CCL28
Q9NRM1	Enamelina	ENAM
Q9NRN5	Proteína 3 similar a la olfactomedina	OLFML3
Q9NRR1	Proteína 1 similar a citocinas	CYTL1
Q9NS15	Proteína 3 de unión al factor beta de crecimiento transformante latente	LTBP3
Q9NS62	Proteína 1 que contiene el dominio de trombospondina tipo 1	THSD1
Q9NS71	Gastroquina-1	GKN1
Q9NS98	Semaforina-3G	SEMA3G
Q9NSA1	Factor 21 de crecimiento de fibroblastos	FGF21
Q9NT22	EMILIN-3	EMILIN3
Q9NTU7	Cerebelina-4	CBLN4
Q9NVR0	Proteína 11 tipo Kelch	KLHL11
Q9NWH7	Proteína 6 asociada a la espermatogénesis	SPATA6
Q9NXC2	Proteína 1 que contiene el dominio de glucosa-fructosa oxidorreductasa	GFOD1
Q9NY56	Proteína 2a de unión a olores	OBP2A
Q9NY84	Molécula vascular no inflamatoria 3	VNN3
Q9NZ20	Fosfolipasa A2 secretora del grupo 3	PLA2G3
Q9NZC2	Receptor desencadenante expresado en células mieloides 2	TREM2
Q9NZK5	Adenosina desaminasa CECR1	CECR1
Q9NZK7	Fosfolipasa A2 secretora del grupo IIE	PLA2G2E
Q9NZP8	Proteína similar al subcomponente del complemento C1r	C1RL
Q9NZV1	Proteína de la motoneurona 1 rica en cisteína	CRIM1
Q9NZW4	Sialoproteína de la dentina	DSPP
Q9P0G3	Calicreína- 14	KLK14
Q9P0WO	Interferón kappa	IFNK
Q9P218	Cadena de colágeno alfa-1(XX)	COL20A1
Q9P2C4	Proteína transmembrana 181	TMEM181
Q9P2K2	Proteína 16 que contiene el dominio de tiorredoxina	TXNDC16
Q9P2N4	Una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 9	ADAMTS9
Q9UBC7	Péptido similar a galanina	GALP
Q9UBD3	Citocina SCM-1 beta	XCL2

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9UBD9	Factor 1 de citocina similar a la cardiotrofina	CLCF1
Q9UBM4	Opticina	OPTC
Q9UBP4	Proteína 3 relacionada con Dickkopf	DKK3
Q9UBQ6	Proteína 2 similar a exostosina	EXTL2
Q9UBR5	Factor similar a la quimiocina	CKLF
Q9UBS5	Subunidad 1 del receptor de ácido gamma-aminobutírico tipo B	GABBR1
Q9UBT3	Forma corta de la proteína 4 relacionada con Dickkopf	DKK4
Q9UBU2	Proteína 2 relacionada con Dickkopf	DKK2
Q9UBU3	Grelina-28	GHRL
Q9UBV4	Proteína Wnt-16	WNT16
Q9UBX5	Fibulina-5	FBLNS
Q9UBX7	Calicreína-11	KLK11
Q9UEF7	Klotho	KL
Q9UFP1	Proteína FAM198A	FAM198A
Q9UGM3	Proteína eliminada en tumores cerebrales malignos 1	DMBT1
Q9UGM5	Fetuína-B	FETUB
Q9UGP8	Homólogo de la proteína de translocación SEC63	SEC63
Q9UHF0	Neuroquinina-B	TAC3
Q9UHF1	Proteína 7 similar al factor de crecimiento epidérmico	EGFL7
Q9UHG2	ProSAAS	PCSK1N
Q9UHI8	Una desintegrina y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 1	ADAMTS1
Q9UHL4	Dipeptidil peptidasa 2	DPP7
Q9UI42	Carboxipeptidasa A4	CPA4
Q9UIG4	Proteína del gen 2 candidato de la susceptibilidad a la psoriasis 1	PSORS1C2
Q9UIK5	Tomorregulina-2	TMEFF2
Q9UIQ6	Leucil-cistinil aminopeptidasa, forma de suero de embarazo	LNPEP
Q9UJA9	Miembro 5 de la familia ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa	ENPP5
Q9UJH8	Meteorina	METRNL
Q9UJJ9	Subunidad gamma de N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa	GNPTG
Q9UJW2	Antígeno de la nefritis tubulointersticial	TINAG
Q9UK05	Factor 2 de crecimiento/diferenciación	GDF2
Q9UK55	Inhibidor de proteasa dependiente de proteína Z	SERPINA10
Q9UK85	Proteína 1 similar a Dickkopf	DKKL1
Q9UKJ1	Receptor alfa tipo 2 similar a inmunoglobulina emparejado	PILRA
Q9UKP4	Una desintegrina y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 7	ADAMTS7
Q9UKP5	Una desintegrina y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 6	ADAMTS6
Q9UKQ2	Proteína 28 que contiene dominio de desintegrina y metaloproteinasas	ADAM28
Q9UKQ9	Calicreína-9	KLK9
Q9UKR0	Calicreína-12	KLK12
Q9UKR3	Calicreína-13	KLK13

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9UKU9	Proteína 2 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL2
Q9UKZ9	Potenciador 2 de procolágeno C-endopeptidasa	PCOLCE2
Q9UL52	Cadena no catalítica de serina proteasa 11E transmembrana	TMPRSS11E
Q9ULC0	Endomucina	EMCN
Q9ULI3	Homólogo 1 de la proteína HEG	HEG1
Q9ULZ1	Apelina-13	APLN
Q9ULZ9	Metaloproteinasa-17 de matriz	MMP17
Q9UM21	Forma soluble de alfa-1,3-manosil-glicoproteína 4-beta-N-acetilglucosaminiltransferasa A	MGAT4A
Q9UM22	Proteína 1 relacionada con la ependimina de mamíferos	EPDR1
Q9UM73	Receptor de tirosina quinasa ALK	ALK
Q9UMD9	Antígeno de enfermedad de IgA lineal de 97 kDa	COL17A1
Q9UMX5	Neudesina	NENF
Q9UN73	Protocadherina alfa-6	PCDHA6
Q9UNA0	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 5	ADAMTS5
Q9UNI1	Miembro 1 de la familia de elastasas similar a quimotripsina	CELA1
Q9UNK4	Fosfolipasa A2 secretora de grupo IID	PLA2G2D
Q9UP79	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 8	ADAMTS8
Q9UPZ6	Proteína 7A que contiene el dominio de trombospondina tipo 1	THSD7A
Q9UQ72	Beta-1-glicoproteína 11 específica del embarazo	PSG11
Q9UQ74	Beta-1-glicoproteína 8 específica del embarazo	PSG8
Q9UQC9	Regulador 2 del canal de cloruro activado por calcio	CLCA2
Q9UQE7	Proteína 3 del mantenimiento estructural de cromosomas	SMC3
Q9UQP3	Tenascina-N	TNN
Q9Y223	UDP-N-acetilglucosamina 2-epimerasa	GNE
Q9Y240	Miembro A de la familia 11 de dominios de lectina tipo C	CLEC11A
Q9Y251	Subunidad de heparanasa de 8 kDa	HPSE
Q9Y258	Quimiocina 26 de motivo C-C	CCL26
Q9Y264	Angiopoyetina-4	ANGPT4
Q9Y275	Miembro 13b de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral, forma de membrana	TNFSF13B
Q9Y287	Dominio intracelular de BRI2	ITM2B
Q9Y2E5	Alfa-manosidasa específica del epidídimo	MAN2B2
Q9Y334	Proteína 7 que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	VWA7
Q9Y337	Calicreína-5	KLK5
Q9Y3B3	Proteína 7 que contiene el dominio emp24 transmembrana	TMED7
Q9Y3E2	Proteína 1 similar a BolA	BOLA1
Q9Y426	Proteína 2 que contiene el dominio C2	C2CD2
Q9Y4K0	Homólogo 2 de lisil oxidasa	LOXL2
Q9Y4X3	Quimiocina 27 de motivo C-C	CCL27

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9Y5C1	Proteína 3 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL3
Q9Y5I2	Protocadherina alfa-10	PCDHA10
Q9Y5I3	Protocadherina alfa-1	PCDHA1
Q9YSK2	Calicreína-4	KLK4
Q9YSL2	Proteína asociada a gotitas de lípidos inducible por hipoxia	HILPDA
Q9Y5Q5	Enzima convertidora del péptido natriurético auricular	CORIN
Q9Y5R2	Metaloproteinasa-24 de matriz	MMP24
Q9Y5U5	Miembro 18 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF18
Q9Y5W5	Factor 1 inhibidor de Wnt	WIF1
Q9Y5X9	Lipasa endotelial	LIPG
Q9Y625	Glipicano-6 segregado	GPC6
Q9Y646	Carboxipeptidasa Q	CPQ
Q9Y6C2	EMILIN-1	EMILIN1
Q9Y6F9	Proteína Wnt-6	WNT6
Q9Y6I9	Proteína de secuencia 264 expresada en testículos	TEX264
Q9Y6L7	Proteína 2 tipo toloide	TLL2
Q9Y6N3	Miembro 3 de la familia de reguladores del canal de cloruro activado por calcio	CLCA3P
Q9Y6N6	Subunidad gamma-3 de laminina	LAMC3
Q9Y6R7	Proteína de unión a IgGfc	FCGBP
Q9Y6Y9	Antígeno linfocitario 96	LY96
Q9Y6Z7	Collectina-10	COLEC10

Las composiciones y los métodos de la invención proporcionan la administración de uno o más ARNm que codifican una o más proteínas a modo de ejemplo adicionales enumeradas en la **Tabla 2**; por lo tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína enumerada en la **Tabla 2** (o un homólogo de la misma) junto con otros componentes establecidos en el presente documento, y los métodos de la invención pueden comprender la preparación de una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína seleccionada a partir de las proteínas enumeradas en la **Tabla 2** (o un homólogo de la misma) junto con otros componentes establecidos en el presente documento.

Tabla 2. Proteínas ejemplares adicionales

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
A6NGW2	Proteína putativa similar a la estereocilina	STRCP1
A6NIE9	Serina proteasa 29 putativa	PRSS29P
A6NJ16	Proteína IGHV4OR15-8 putativa de tipo que contiene el dominio de inmunoglobulina y conjunto V	IGHV4OR15-8
A6NJS3	Proteína IGHV1OR21-1 putativa de tipo que contiene el dominio de inmunoglobulina y conjunto V	IGHV1OR21-1
A6NMY6	Proteína putativa similar a la anexina A2	ANXA2P2
A8MT79	Proteína 1 putativa similar a zinc-alfa-2-glicoproteína	
A8MWS1	Proteína KIR3DP1 putativa tipo receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas	KIR3DP1
A8MXU0	Beta-defensina 108A putativa	DEFB108P1

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
C9JUS6	Proteína putativa similar a la adrenomedulina-5	ADMS
P0C7V7	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal putativa SEC11B	SEC11B
P0C854	Proteína 9 putativa de la región crítica del síndrome del ojo de gato	CECR9
Q13046	Beta-1-glicoproteína 7 putativa específica del embarazo	PSG7
Q16609	Proteína 2 putativa similar a la apolipoproteína (a)	LPAL2
Q2TV78	Proteína putativa estimulante de macrófagos MSTP9	MST1P9
Q5JQD4	Péptido putativo YY-3	PYY3
Q5R387	Fosfolipasa A2 inactiva putativa secretora del grupo IIC	PLA2G2C
Q5VSP4	Proteína 1 similar a la lipocalina 1 putativa	LCN1P1
Q5W188	Proteína putativa similar a cistatina-9 CST9LP1	CST9LP1
Q6UXR4	Serpina putativa A13	SERPINA13P
Q86SH4	Proteína priónica putativa específica de los testículos	PRNT
Q86YQ2	Laterina putativa	LATH
Q8IVG9	Péptido humanina putativo	MT-RNR2
Q8NHM4	Tripsina-6 putativa	TRY6
Q8NHW4	Quimiocina tipo 4 con motivo C-C	CCL4L2
Q9H7L2	Proteína KIR3DX1 tipo receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas putativa	KIR3DX1
Q9NRI6	Péptido putativo YY-2	PYY2
Q9UF72	Proteína 1 del gen antisentido TP73 putativa	TP73-AS1
Q9UKY3	Carboxilesterasa 4 inactiva putativa	CES1P1

Los ID de Uniprot expuestos en la **Tabla 1** y la **Tabla 2** se refieren a las versiones humanas de las proteínas enumeradas, y cuyas secuencias están disponibles en la base de datos de Uniprot. Las secuencias de las proteínas enumeradas también están generalmente disponibles para diversos animales, incluidos diversos mamíferos y animales de interés veterinario o industrial. Por consiguiente, las composiciones y los métodos de la invención proporcionan la administración de uno o más ARNm que codifican una o más proteínas elegidas de homólogos de mamífero u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de las proteínas secretadas enumeradas en la **Tabla 1** y la **Tabla 2**; por lo tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína elegida de homólogos de mamífero u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de una proteína enumerada en la **Tabla 1** y la **Tabla 2**, junto con otros componentes establecidos en el presente documento, y los métodos de la invención pueden comprender la preparación de una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína elegida de homólogos de mamífero u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de una proteína enumerada en la **Tabla 1** y la **Tabla 2** junto con otros componentes establecidos en el presente documento. En algunas realizaciones, los homólogos de mamíferos se escogen de homólogos de ratón, rata, hámster, jerbo, caballo, cerdo, vaca, llama, alpaca, visón, perro, gato, hurón, oveja, cabra o camello. En algunas realizaciones, el animal de interés veterinario o industrial se escoge de los mamíferos enumerados anteriormente y/o pollo, pavo, salmón, bagre o tilapia.

Las composiciones de la invención proporcionan la administración de ARNm que codifica una proteína lisosomal elegida de la **Tabla 3**. Las composiciones y los métodos de la invención proporcionan la administración de uno o más ARNm que codifican una o más proteínas lisosomales y/o relacionadas enumeradas en la **Tabla 3**; por lo tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína enumerada en la **Tabla 3** (o un homólogo de la misma) junto con otros componentes establecidos en el presente documento, y los métodos de la invención pueden comprender la preparación de una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína elegida de las proteínas enumeradas en la **Tabla 3** (o un homólogo de las mismas) junto con otros componentes establecidos en el presente documento.

Tabla 3. Proteínas lisosomales y relacionadas

α-fucosidasa

α-galactosidasa
α-glucosidasa
α-Iduronidasa
α-manosidasa
α-N-acetilgalactosaminidasa (α-galactosidasa B)
β-galactosidasa
β-glucuronidasa
β-hexosaminidasa
β-manosidasa
3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) liasa
3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
3-O-sulfogalactosil cerebrósido sulfatasa (arilsulfatasa A)
acetil-CoA transferasa
alfa-glucosidasa ácida
ceramidasa ácida
lipasa ácida
fosfatasa ácida
esfingomielinasa ácida
alfa-galactosidasa A
arilsulfatasa A
beta-galactosidasa
beta-glucocerebrosidasa
beta-hexosaminidasa
Biotinidasa
catepsina A
catepsina K
CLN3
CLN5
CLN6
CLN8
CLN9
transportador de cistina (cistinosina)
subunidad beta3A de la proteína citosólica del complejo de proteína adaptadora 3, AP3
enzima generadora de formilglicina (FGE)
galactocerebrosidasa
galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT)
galactosa 6-sulfato sulfatasa (también conocida como N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa)
Glucocerebrosidasa
glucuronato sulfatasa
glucuronidasa
enzimas que disocian glicoproteínas

enzimas que disocian glucosaminoglicanos
glicosilasparaginasa (aspartilglucosaminidasa)
GM2-AP
Heparán-alfa-glucosaminida N-acetiltransferasa (HGSNAT, TMEM76)
Heparán sulfatasa
hexosaminidasa A proteasas lisosomales metilmalonil-CoA mutasa
Hialuronidasa
Iduronato sulfatasa
LAMP-2
α -manosidasa lisosomal
P40 lisosomal (C2orf18)
Proteína 8 que contiene el dominio de la superfamilia de facilitadores principales (MFSD8 o CLN7)
N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa
N-acetil glucosamina 6-sulfatasa
N-acetil glucosaminidasa
N-acetilglucosamina-1-fosfato transferasa
NPC1
NPC2
Palmitoil-proteína tioesterasa
Palmitoil-proteína tioesterasa (CLN1)
Saposina A (proteína A activadora de esfingolípidos)
Saposina B (proteína B activadora de esfingolípidos)
Saposina C (proteína C activadora de esfingolípidos)
Saposina D (proteína D activadora de esfingolípidos)
Transportador de ácido siálico (sialina)
Sialidasa
Sialina
Sulfatasa
Proteína transmembrana 74 (TMEM74)
tripeptidil-peptidasa
tripeptidil-peptidasa I (CLN2)
UDP-N-acetilglucosamina-fosfotransferasa

La información sobre las proteínas lisosomales está disponible en Lubke et al., "Proteomics of the Lysosome", Biochim Biophys Acta. (2009) 1793: 625-635. En algunas realizaciones, la proteína enumerada en la Tabla 3 y codificada por ARNm en las composiciones y los métodos de la invención es una proteína humana. Las secuencias de las proteínas enumeradas también están disponibles para diversos animales, incluidos diversos mamíferos y animales de interés veterinario o industrial como se describe anteriormente.

Las composiciones y los métodos de la invención proporcionan la administración de ARNm que codifica una proteína terapéutica (por ejemplo, citosólica, transmembrana, o segregada) tal como las enumeradas en la **Tabla 4**. Las composiciones y los métodos de la invención proporcionan la administración de un ARNm que codifica una proteína terapéutica útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno (es decir, indicación) enumerado en la **Tabla 4**; por lo tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína terapéutica enumerada o no enumerada en la **Tabla 4** (o un homólogo de la misma, como se trata a continuación) junto con otros componentes establecidos en el presente documento para tratar una enfermedad o trastorno (es decir, indicación)

enumerada en la **Tabla 4**, y los métodos de la invención pueden comprender la preparación de una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína de este tipo (o un homólogo de la misma, como se trata a continuación) junto con otros componentes expuestos en el presente documento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno enumerado en la **Tabla 4**.

5

Tabla 4. Indicaciones ejemplares y proteínas relacionadas

Indicación	Proteína Terapéutica
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	Metilcrotonoil-CoA carboxilasa
Aciduria 3-metilglutacónica	Metilglutaconil-CoA hidratasa
Queratosis actínica	
Porfiria aguda intermitente	Porfobilinógeno desaminasa
Leucemia linfocítica aguda	
Leucemia mieloide aguda	
Enfermedad de Addison	
Deficiencia de adenosina desaminasa	Adenosina desaminasa
Adrenoleucodistrofia	ABCD1
Adrenomieloneuropatía	
SIDA / VIH	
Trastornos por consumo de alcohol	
Alcaptonuria	Homogentisa 1,2-dioxigenasa
Asma alérgica	mAb anti-IgE
Alergias (dermatitis, rinitis)	
Alopecia areata	
Enfermedad de Alpers	POLG
Síndrome de Alpers-Huttenlocher	
Deficiencia de alfa 1-antitripsina	Inhibidor de proteasa alfa 1
Alfa-manosidosis	Alfa-D-manosidasa
Síndrome de Alport	
Enfermedad de Alzheimer	
Amiloidosis de cadenas ligeras amiloideas	
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	
Anemia	Eritropoyetina
Estenosis de la válvula aórtica	
Argininemia	Arginasa
Acidemia argininosuccínica	Argininosuccinato liasa
Displasia arritmogénica del ventrículo derecho	
Autismo	
Oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante y recesiva con delecciones del ADN mitocondrial	
Poliquistosis renal autosómica recesiva	PQRAR
Infecciones bacterianas	
Carcinoma de células basales	
Enfermedad de Batten	Battenina + otras
Leucemia linfocítica crónica de células B	

Indicación	Proteína Terapéutica
Distrofia muscular de Becker	Distrofina
Beta-talasemia	Beta globina
Trastorno por atracón	
Trastorno bipolar	
Cáncer de vejiga	
Blefaroespasma, distonía cervical, migraña crónica, más	Toxina botulínica
Bronquiolitis obliterante	
Síndrome de Brugada	
Enfermedad de Buerger	
CACNA1A	
Ataxia episódica tipo 2 relacionada con CACNB4	
Cáncer y depresión	
Cáncer y disfunción sexual	
Cáncer en el embarazo	
Deficiencia de carbamilofofato sintetasa	Carbamilofofato sintetasa
Carcinoma de vesícula biliar	
Miocardiopatía (diabética)	
Miocardiopatía (hipertrófica)	
Defecto de absorción de carnitina	SLC22A5
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	
Síndrome de Rett atípico relacionado con CDKLS	
Celiaquía	
Celulitis	
Enfermedad cerebrovascular	
Cáncer de cuello uterino	
Síndrome de fatiga crónica	
Enfermedad crónica de injerto contra hospedante	
Urticaria idiopática crónica	
Trombocitopenia inmune crónica	Trombopoyetina
Enfermedad renal crónica	
Enfermedad hepática crónica	
Leucemia linfocítica crónica	
Leucemia mieloide crónica	
Pancreatitis crónica	
Cirrosis hepática	
Citrulinemia, tipo I	Argininosuccinato sintasa
Síndrome de Rett clásico	
Galactosemia clásica	Galactosa-1-fosfato uridililtransferasa
Diarrea asociada a Clostridium difficile	
Trastornos de la coagulación	

Indicación	Proteína Terapéutica
COAD/EPOC	
Adicción a la cocaína	
Trastornos relacionados con COL4A5	
Urticaria por contacto con el frío	
Anticoncepción, femenina	
Arteriopatías coronarias	
Cáncer de cuerpo de útero	
Degeneración corticobasal	
Síndrome de Crigler-Najjar	UDP-glucuronosiltransferasa
Isquemia crítica de miembros	
Cistinosis relacionada con CTNS	
Lupus eritematoso cutáneo	
Carcinoma neuroendocrino cutáneo (célula de Merkel)	
Fibrosis quística	CFTR
Fibrosis quística	Desoxirribonucleasa I
Cistinosis	Cistinosina
Cistinuria	SLC7A9
Demencia (cuerpos de Lewy)	
Depresión	
Infecciones del pie diabético	
Úlcera del pie diabético	
Neuropatía periférica diabética	
Úlceras diabéticas	
Enfermedades diarreicas	
Linfoma difuso de células B grandes	
Síndrome de DiGeorge	
Diverticulitis	
Trastornos por consumo de drogas	
Distrofia muscular de Duchenne	Distrofina
Disartria	
Discinesia (inducida por levodopa)	
Enfermedad de Alzheimer autosómica dominante de aparición temprana	
Eccema	
Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo 1	
EIF2B1	
EIF2B2	
EIF2B3	
EIF2B4	
Ataxia infantil relacionada con EIF2B5 con hipomielinización/sustancia blanca que desaparece del sistema nervioso central	
Esofagitis eosinófila	

Indicación	Proteína Terapéutica
Epilepsia	
Disfunción eréctil	
Protoporfiria eritropoyética	Ferroquelatasa
Carcinoma de esófago	
Temblor esencial	
Enfermedad de Fabry	Alfa galactosidasa
Poliposis adenomatosa familiar	APC
Quilomicronemia familiar	Lipoproteína lipasa
Disbetalipoproteinemia familiar	Apolipoproteína E
Miocardopatía dilatada aislada familiar	
Fiebre mediterránea familiar	Pirina (MEFV)
Melanoma familiar	
Infertilidad femenina	Hormona estimuladora folicular
Disfunción sexual femenina	
Fibromialgia	
Trastornos relacionados con FMR1	
Curación de fracturas	
Síndrome de insuficiencia ovárica prematura del cromosoma X frágil	
Síndrome del cromosoma X frágil	FMRP
Síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil	
Ataxia de Friedreich	
Demencia frontotemporal	
Síndrome de Fryns	
Deficiencias de galactocerebrosidasa	
Deficiencia de GALE	Galactosa epimerasa
Deficiencia de GALK	Galactocinasa
Galactosemia relacionada con GALT	
Cáncer gástrico	
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa
Síndrome de Gilbert	UDP-glucuronosiltransferasa
Glioblastoma multiforme	
Glomerulonefritis	
Acidemia glutárica, tipo I	Glutaril-CoA deshidrogenasa
Gangliosidosis GM2	HEXA, HEXB
Gota	Urato oxidasa
Enfermedad de injerto contra hospedante	
Deficiencia de la hormona del crecimiento	Hormona del crecimiento 1 / Hormona del crecimiento 2
Cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal metastásico	mAb anti-EGFr
Sordera, inicio en la edad adulta	

Indicación	Proteína Terapéutica
Insuficiencia cardíaca	
Hemacromatosis	Proteína HFE
Espasmo hemifacial	
Síndrome urémico hemolítico	mAb anti-factor C5 del complemento
Hemofilia A	Factor VIII
Hemofilia A, Hemofilia B	Factor VII
Hemofilia B	Factor IX
Hepatitis B, Hepatitis C	Interferón alfa
Cáncer de mama HER2+, cáncer gástrico	mAb anti-HER2
Angioedema hereditario	Inhibidor de la esterasa C1
Telangiectasia hemorrágica hereditaria	
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (TA)	
Esferocitosis hereditaria	
Hidradenitis supurativa	
Homocistinuria	Cistationina beta-sintasa
Hipercolesterolemia familiar homocigótica	Receptor de LDL
Síndrome de Hunter (MPS II)	Iduronato-2-sulfatasa
Enfermedad de Huntington	Huntingtina
Síndrome de Hurler (MPS I)	Alfa-L iduronidasa
Síndrome hidroletal	
Hiperalgnesia	
Hiperbilirrubinemia	
Hiperhidrosis	
Hiperlipidemia	
Hipermetioninemia	Metionina adenosiltransferasa
Hiperoxaluria, tipo I	Serina-piruvato aminotransferasa
Hipertensión	
Hiperuricemia	
Hiponatremia	
Hipoparatiroidismo	Hormona paratiroidea
Hipofosfatasa	TNSALP
Fibrosis pulmonar idiopática	
Iminoglicinuria	
Deficiencia de inmunoglobulina	Inmunoglobulina
Infección (adenovirus)	
Infección (profilaxis del ántrax)	
Infección (virus BK)	
Infección (profilaxis de Clostridium difficile)	
Infección (profilaxis del dengue)	

Indicación	Proteína Terapéutica
Infección (virus de Epstein-Barr)	
Infección (hepatitis-D)	
Infección (profilaxis de la enfermedad de Lyme)	
Infección (virus de la viruela)	
Vacunas contra enfermedades infecciosas.	Antígeno infeccioso
Cardiopatías inflamatorias	
Insomnio	
Cistitis intersticial	
Anemia por deficiencia de hierro	
Enfermedad del intestino irritable	
Cardiopatía isquémica	
Aciduria isovalérica	Deficiencia de ácido isovalérico CoA deshidrogenasa
Enfermedad de Jansky-Bielschowsky	
Enfermedad de Batten juvenil	
Lipofuscinosis cerioide neuronal juvenil (JNCL)	
Artritis reumatoide juvenil	Inhibidores del TNF-alfa
Enfermedad de Kennedy (SBMA)	
Queratocono	
Enfermedad de Krabbe	galactocerebrosidasa
Neuropatía óptica hereditaria de Leber	NADH deshidrogenasa
Leiomiomasarcoma	
Síndrome de Lennox-Gastaut	
Síndrome de Lesch-Nyhan	Hipoxantina fosforribosiltransferasa 1
Leucemia	
Síndrome de Li-Fraumeni	TP53
Lipoma	
Liposarcoma	
Cáncer hepático	
Deficiencia de 3-OH acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	3-Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
Infecciones de las vías respiratorias inferiores	
Deficiencia de lipasa ácida lisosomal	Lipasa ácida lisosomal
Degeneración macular	
Trastorno depresivo mayor	
Histiocitoma fibroso maligno	
Linfoma de células del manto	
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	3-Metil-2-oxobutanoato deshidrogenasa
Síndrome de Marfan	FBN1

Indicación	Proteína Terapéutica
Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI)	N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa
Mastocitosis	
Enfermedad de McArdle	Glucógeno fosforilasa muscular
Trastornos relacionados con MECP2	
Encefalopatía neonatal grave relacionada con MECP2	
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	Acil-CoA deshidrogenasa
Melanoma	mAb anti-CTLA4
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A
Cáncer colorrectal metastásico, NSCLC, otros	mAb anti-VEGF
Deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa	Metilmalonil-CoA mutasa
Migraña	
Trastornos de la fosforilación oxidativa mitocondrial	
Síndrome de Morquio, tipo A (MPS IVA)	Galactosa 6-sulfato sulfatasa
Síndrome de Morquio, tipo B (MPS IVB)	Beta-galactosidasa
Cánceres de boca y orofaringe	
Deficiencia múltiple de carboxilasa	Biotina-metilcrotonoil-CoA-carboxilasa ligasa
Mieloma múltiple	
Esclerosis múltiple	mAb anti-VLA-4
Esclerosis múltiple	Interferón beta
Atrofia multisistémica	
Miastenia grave	
Mielofibrosis	
Narcolepsia	
Displasia broncopulmonar neonatal	
Infecciones neonatales	
Nefritis y nefrosis	
Neurofibromatosis, tipo 1	NF-1
Enfermedades relacionadas con la lipofuscinosis neuronal cerioidea	
Neutropenia	G-CSF
Enfermedad de Niemann Pick, tipo A/B	SMPD1
Enfermedad de Niemann Pick, tipo C	NPC1
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C1	
Nocturia	
Esteatosis hepática no alcohólica	
Linfoma no de Hodgkin	mAb anti-CD20
Cáncer de pulmón no microcítico	
Arteriopatía cerebral autosómica dominante relacionada con Notch-3 con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)	
Obesidad	

Indicación	Proteína Terapéutica
Oftalmoparesia	
Estreñimiento inducido por opioides	
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	Ornitina transcarbamilasa
Osteoartritis	
Osteopetrosis	
Osteoporosis	mAb anti-RANKL
Cáncer ovárico	
Enfermedad de Paget del hueso	Sequestosoma 1
Dolor	
Carcinoma de páncreas	
Trastorno de pánico	
Enfermedad de Parkinson	
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Mab anti-factor C5 del complemento
Pediculosis capitis (piojos)	
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	
Pénfigo vulgar	
Enfermedad de úlcera péptica	
Neuropatía periférica	
Enfermedad de Peyronie	
Fenilketonuria	Fenilalanina hidroxilasa
Profilaxis de la infección neumocócica	
Neuropatía atáxica sensorial relacionada con POLG	
Poliquistosis renal	
Síndrome de ovario poliquístico	
Policitemia vera	
Trastornos relacionados con la polimerasa G	
Erupción polimorfa lumínica	
Enfermedad de Pompe	Alfaglucosidasa
Porfiria cutánea tardía	Uroporfirinógeno descarboxilasa
Neuralgia postherpética	
Post-trasplante de órganos	
Reservoritis	
Síndrome PPM-X	
Síndrome de Prader-Willi	
Preeclampsia	
Eyacuación precoz	
Nacimiento prematuro y bajo peso al nacer	
Discinesia ciliar primaria	
Enfermedades glomerulares primarias	

Indicación	Proteína Terapéutica
Deficiencias inmunes humores primarias (por ejemplo COVID)	Inmunoglobulina
Proctitis	
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	
Parálisis supranuclear progresiva	
Acidemia propiónica	Propionil-CoA carboxilasa
Cáncer de próstata	
Psoriasis	mAb anti-IL-12 e IL-23
Artritis psoriásica	Inhibidores del TNF-alfa
PTT-1	
Hipertensión arterial pulmonar	
Hipertensión arterial pulmonar	
Fenómeno de Raynaud	
Errores refractivos	
Carcinoma de células renales	
Síndrome de piernas inquietas	
Retinitis pigmentaria	
Enfermedad cardíaca reumática	
Artritis reumatoide	mAb anti-interleucina-6 (IL-6)
Artritis reumatoide	Bloqueador de la coestimulación de células T
Artritis reumatoide	Inhibidor de TNF-alfa
Síndrome de Romano-Ward	
Rosácea	
Síndrome de Sanfilippo, tipo A (MPS IIIA)	Heparán N-sulfatasa
Síndrome de Sanfilippo, tipo B (MPS IIIB)	N-acetil-alfa-D-glucosaminidasa
Enfermedad de Santavuori-Haltia	
Esquizofrenia	
Síndrome de Schnitzler	
Esclerodermia	
SCN1A	
Trastornos convulsivos relacionados con SCN1B	
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	Butiril-CoA deshidrogenasa
Anemia drepanocítica	Hemoglobina
Trastornos relacionados con SLC3A1	
Cáncer de pulmón microcítico	
Atrofia muscular espinal (AME) relacionada con SMN-1	
Atrofia muscular espinal	Proteína de la motoneurona de supervivencia
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.	
Síndrome de Stickler	
Cáncer de estómago	

Indicación	Proteína Terapéutica
Profilaxis del ictus	
Sarcoma sinovial	
Lupus eritematoso sistémico	Anti-BAFF
Esclerosis sistémica	
Hiperfenilalaninemia por deficiencia de tetrahidrobiopterina	Tetrahidrobiopterina
Tromboangitis obliterante	
Trastornos trombóticos	
Cáncer de tiroides	
Deficiencias de TPP1	
Cánceres de tráquea, bronquios, pulmón	
Atresia tricuspídea	
TSC1	
Esclerosis tuberosa relacionada con TSC2	
Diabetes mellitus tipo 2	Agonista del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)
Diabetes mellitus tipo 2	Insulina
Tirosinemia, tipo I	Fumarilacetoacetasa
Colitis ulcerosa	
Fibroides uterinos	
Venas varicosas	
Tromboembolia venosa	
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
Enfermedad de von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa
Enfermedad de von Hippel-Lindau	pVHL
Granulomatosis de Wegener	
Enfermedad de Wilson	Proteína de la enfermedad de Wilson
Hipoplasia suprarrenal enlazada al cromosoma X	
Adrenoleucodistrofia enlazada al cromosoma X	
Agammaglobulinemia enlazada al cromosoma X	Tirosina quinasa de Bruton

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se divulgan para uso en la prevención, el tratamiento y/o la curación de un sujeto afectado con una enfermedad o trastorno enumerado o asociado con las proteínas enumeradas en las **Tablas 1, 2, 3 o 4**. En algunas realizaciones, un ARNm codifica uno o más de regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), argininosuccinato sintetasa (ASS1), Factor IX, motoneurona 1 de supervivencia (SMN1) o fenilalanina hidroxilasa (PAH).

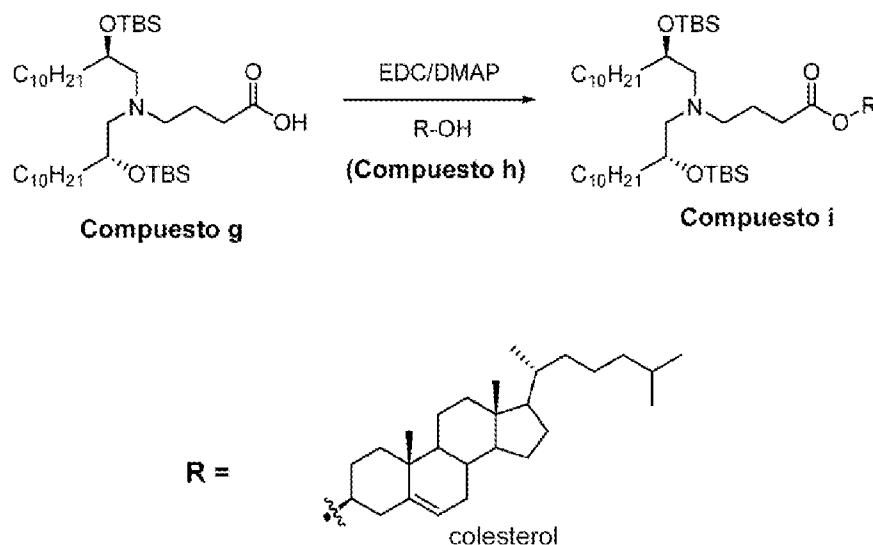
Si bien ciertos compuestos, composiciones y métodos de la presente invención se han descrito con especificidad según ciertas realizaciones, los siguientes ejemplos sirven sólo para ilustrar los compuestos de la invención y no pretenden limitarlos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis ejemplar de lípido catiónico (3)

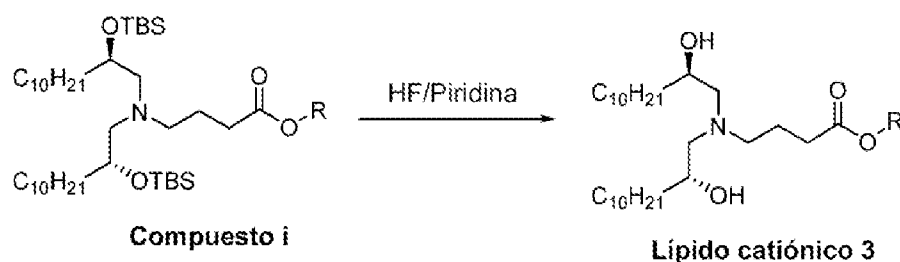
Los lípidos catiónicos descritos en el presente documento pueden prepararse según la síntesis ejemplar del Esquema 1. En el presente documento se proporciona una síntesis ejemplar de lípido catiónico (3)

Síntesis de 4-(bis((R)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)dodecil)amino)butanoato de (3*S*,10*R*,13*R*)-10,13-dimetil-17-(*R*)-6-metilheptano-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1*H*-ciclopenta[α]fenantreno-3-ilo (Compuesto i)



A una mezcla ácido de 4-(bis((R)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)dodecil)aminobutanoico **Compuesto g** (1,0 g, 1,4 mmol) y colesterol (**Compuesto h**; 580 mg, 1,5 mmol) en 10 mL de diclorometano se añadió DMAP (50 mg, 0,43 mmol) y EDCI (550 mg, 2,8 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 mL) y después se lavó con agua y salmuera. Después de secarse sobre sulfato de sodio, la capa orgánica se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía de columna flash (120 g de SiO_2 : 0-30% de acetato de etilo en gradiente de hexano) para dar 1,25 g del producto deseado **Compuesto i** como aceite incoloro (rendimiento: 82%).

Síntesis de 4-(bis((R)-2-hidroxidodecil)amino)butanoato de (3*S*,10*R*,13*R*)-10,13-dimetil-17-(*R*)-6-metilheptano-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1*H*-ciclopenta[α]fenantreno-3-ilo (Lípido catiónico 3)



En un matraz de teflón de 100 ml se enfrió 0 °C una solución de **Compuesto i** (500 mg, 0,468 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano y después se añadió gota a gota solución de HF-piridina (2 mL, 70% en peso/30% en peso). La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de que el análisis de espectrometría de masas indicara la conversión completa, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se neutralizó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía de columna flash (12 g SiO_2 : 0-50% acetato de etilo en gradiente de hexano) para dar 335 mg del producto deseado **Lípido catiónico 3** como sólido blanco (rendimiento: 85%).

Ejemplo 2: Formulación de nanopartículas lipídicas usando lípido catiónico (3) y expresión in vivo de eritropoyetina humana (hEPO) en ratones CD1

Los lípidos catiónicos descritos en el presente documento se pueden usar en la preparación de nanopartículas lipídicas según métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los métodos adecuados incluyen métodos descritos en la Publicación Internacional n° WO 2018/089801.

Un proceso ejemplar para la formulación de nanopartículas lipídicas es el *Proceso A* del documento WO 2018/089801 (véase, por ejemplo, el Ejemplo 1 y la Figura 1 del documento WO 2018/089801). El Proceso A ("A") se refiere a un método convencional de encapsulación de ARNm mediante mezclado de ARNm con una mezcla de lípidos, sin preformar primero los lípidos en nanopartículas lipídicas. En un proceso ejemplar, se prepararon por separado una solución lipídica de etanol y una solución tamponada acuosa de ARNm. Se preparó una solución de mezcla de lípidos (lípidos catiónicos, lípidos auxiliares, lípidos zwitteriónicos, lípidos de PEG, etc.) mediante disolución de lípidos en etanol. La solución de ARNm se preparó mediante disolución de ARNm en tampón citrato, dando lugar a ARNm a una concentración de 0,0833mg/ml en tampón citrato con un pH de 4,5. Ambas mezclas se calentaron a 65 °C antes de la mezcla. Después se mezclaron estas dos soluciones utilizando un sistema de bombeo. En algunos casos se mezclaron las dos soluciones utilizando un sistema de bombeo de engranajes. En ciertas realizaciones se mezclaron las dos soluciones usando una unión en 'T' (o unión en 'Y'). La mezcla se purificó entonces mediante diafiltración con un proceso TFF. La formulación resultante se concentró y se almacenó a 2-8 °C hasta su posterior uso.

Un segundo proceso ejemplar para la formulación de nanopartículas lipídicas es el *Proceso B* del documento WO 2018/089801 (véase, por ejemplo, el Ejemplo 2 y la Figura 2 del documento WO 2018/089801). El Proceso B ("B") se refiere a un proceso de encapsulación de ARNm mensajero (ARNm) mediante mezclado de nanopartículas lipídicas preformadas con ARNm. En el Proceso B se puede emplear un rango de condiciones diferentes, como temperaturas variables (es decir, calentamiento o no calentamiento de la mezcla), tampones y concentraciones. En un proceso ejemplar se mezclaron lípidos disueltos en etanol y tampón citrato utilizando un sistema de bombeo. El mezclado instantáneo de las dos corrientes dio lugar a la formación de nanopartículas lipídicas vacías, lo que era un proceso de autoensamblaje. La mezcla de formulación resultante era de nanopartículas lipídicas vacías en tampón citrato que contenía alcohol. Después se sometió la formulación a un proceso de purificación TFF, en donde se produjo el intercambio de tampón. La suspensión resultante de nanopartículas lipídicas vacías preformadas se mezcló entonces con ARNm usando un sistema de bombeo. Para ciertos lípidos catiónicos, el calentamiento de la solución después del mezclado dio lugar a un mayor porcentaje de nanopartículas lipídicas que contenían ARNm y un mayor rendimiento total de ARNm.

La administración intravenosa (IV) de formulaciones de nanopartículas lipídicas que comprenden un lípido catiónico ejemplar y ARNm que codifica hEPO se llevó a cabo con el fin de estudiar la administración de ARNm y la expresión de hEPO resultante. Se preparó una formulación de nanopartículas de lípido catiónico (3) y ARNm hEPO mediante el Proceso A descrito anteriormente para administración intravenosa en una composición como se muestra en la **Tabla 5** a continuación. La formulación se preparó en una proporción % en moles de la siguiente manera: Lípido catiónico: DMG-PEG2000; Colesterol: DPPC: DOPE = 20:5:25:20:30.

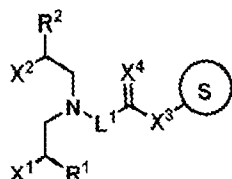
Tabla 5. Formulación ejemplar de nanopartículas lipídicas

ARNm	Composición de la formulación	Proceso	N/P	Tamaño	PDI	% de encapsulación
hEPO	(3): DMG-PEG2000:Colesterol:DPPC:DOPE	A	4	134.6	0.292	83.16

Se administró a ratones CD1 macho de 6-8 semanas una única inyección intravenosa de la formulación de LNP a un nivel de dosificación de 1 mg/kg. Las muestras de sangre se recogieron por corte de cola a las 6 y 24 horas después de la dosis. Se midieron los niveles de expresión de proteína hEPO en las muestras de sueros mediante ELISA, lo que mostró la expresión de hEPO en los sueros de aproximadamente 3,47ng/ml. Este estudio demostró que los lípidos catiónicos descritos en el presente documento son altamente eficaces en la administración de ARNm in vivo, lo que da lugar a alta expresión de la proteína o polipéptido codificado por el ARNm administrado.

REIVINDICACIONES

1. Un lípido catiónico que tiene una estructura según la Fórmula (I):



(I)

en donde

R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo C₁-C₃₀, alquenilo C₂-C₃₀, alquinilo C₂-C₃₀, heteroalquilo C₁-C₃₀, heteroalquenilo C₁-C₃₀, heteroalquinilo C₁-C₃₀, un polímero, cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, arilo C₅-C₆ o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho alquilo C₁-C₃₀ no está sustituido o está sustituido con un o más de halógeno, -COR', -CO₂H, -CO₂R', -CN, -OH, -OR', -OCOR', -OCO₂R', -NH₂, -NHR', -N(R')₂, -SR' o -SO₂R', en donde cada caso de R' es independientemente C₁-C₂₀ alifático; o en donde R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo C₆-C₃₀ no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, amino, tiol, éster y tioéster;

X¹ y X² son cada uno independientemente OH, OR^a o NR^bR^c;

L¹ es alquileno C₁-C₁₀; alquenileno C₂-C₁₀; o alquinileno C₂-C₁₀;

X³ es CH₂, O, S, NH o NR^d;

X⁴ es O o S;

R^a y R^d son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

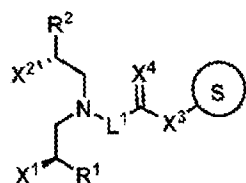
R^b y R^c son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆; o

R^b y R^c, junto con el átomo de nitrógeno a través del cual están conectados, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y



es un esteroil natural o no natural.

2. El lípido catiónico de la reivindicación 1
(a) que tiene una estructura según la Fórmula (Ia):



(Ia)

en donde

X¹ y X² son cada uno independientemente OH, OR^a o NR^bR^c y/o

(b) en donde X¹ es OH y/o

(c) en donde X² es OH y/o

(d) en donde X³ es O.

3. El lípido catiónico de la reivindicación 1 o 2,

(a) en donde R¹ y R² son cada uno independiente alquilo C₆-C₃₀, opcionalmente

(a)(i) en donde R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo C₆-C₃₀ no sustituido, por ejemplo en donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente a partir de -C₆H₁₃, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -C₉H₁₉, -C₁₀H₂₁, -C₁₁H₂₃, -C₁₂H₂₅, -C₁₃H₂₇, -C₁₄H₂₉, -C₁₅H₃₁, -C₁₆H₃₃, -C₁₇H₃₅, -C₁₈H₃₇, -C₁₉H₃₉, -C₂₀H₄₁, -C₂₁H₄₃, -C₂₂H₄₅, -C₂₃H₄₇, -C₂₄H₄₉ y -C₂₅H₅₁ o

(a)(ii) en donde R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo C₆-C₃₀ sustituido con uno o más sus sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, amino, tiol, éster y tioéster o

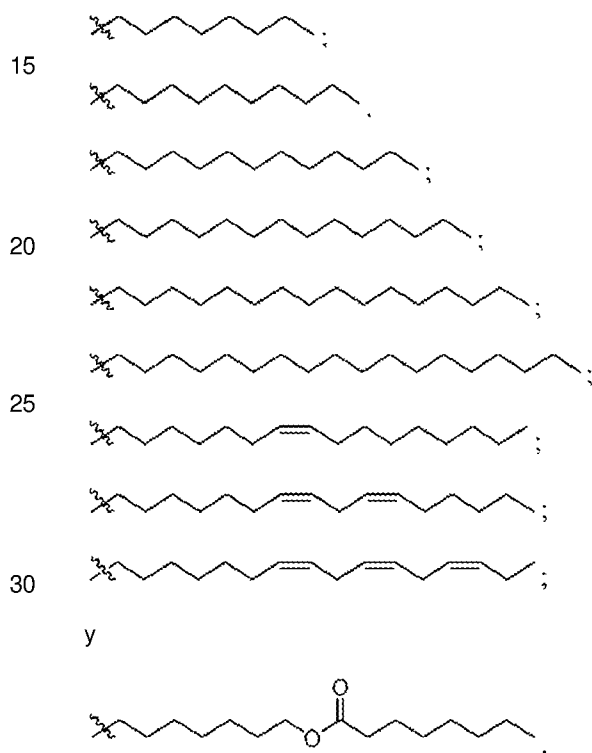
(b) en donde R¹ y R² son cada uno independientemente alquenilo C₆-C₃₀ o alquenilo C₈-C₂₀ o

(c) en donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente a partir de alquenilo C₈, alquenilo C₉, alquenilo C₁₀, alquenilo C₁₁, alquenilo C₁₂, alquenilo C₁₃, alquenilo C₁₄, alquenilo C₁₅, alquenilo C₁₆, alquenilo C₁₇, alquenilo C₁₈, alquenilo C₁₉ y alquenilo C₂₀, opcionalmente en donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente a partir de alquenilo C₈ no sustituido, alquenilo C₉ no sustituido, alquenilo C₁₀ no sustituido, alquenilo C₁₁ no sustituido,

alqueno C₁₂ no sustituido, alqueno C₁₃ no sustituido, alqueno C₁₄ no sustituido, alqueno C₁₅ no sustituido, alqueno C₁₆ no sustituido, alqueno C₁₇ no sustituido, alqueno C₁₈ no sustituido, alqueno C₁₉ no sustituido y alqueno C₂₀ no sustituido o

- (d) en donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente a partir de -(CH₂)₄CH=CH₂, -(CH₂)₅CH=CH₂, -(CH₂)₆CH=CH₂, -(CH₂)₇CH=CH₂, -(CH₂)₈CH=CH₂, -(CH₂)₉CH=CH₂, -(CH₂)₁₀CH=CH₂, -(CH₂)₁₁CH=CH₂, -(CH₂)₁₂CH=CH₂, -(CH₂)₁₃CH=CH₂, -(CH₂)₁₄CH=CH₂, -(CH₂)₁₅CH=CH₂, -(CH₂)₁₆CH=CH₂, -(CH₂)₁₇CH=CH₂, -(CH₂)₁₈CH=CH₂, -(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₅CH₃, -(CH₂)₄CH=CH(CH₂)₈CH₃, -(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃, -(CH₂)₆CH=CHCH₂CH=CH(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₇CH=CHCH₂CH=CH(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₇CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH₃, -(CH₂)₃CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CH(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₃CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH₃, -(CH₂)₁₁CH=CH(CH₂)₇CH₃, and -(CH₂)₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH₃ o

(e) en donde R¹ y R² se seleccionan independientemente a partir del grupo formado por:



(f) en donde R¹ es heteroarilo de 5 a 6 miembros.

4. El lípido catiónico de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3(f),

- (a) en donde R² es heteroarilo de 5 a 6 miembros y/o
(b) en donde R¹ y/o R² es imidazol o un derivado del mismo.

5. El lípido catiónico de cualquiera de las reivindicaciones 1-4,

- (a) en donde X⁴ es O y/o
(b) en donde L¹ es alqueno C₁-C₁₀, opcionalmente en donde L¹ es -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- o -(CH₂)₆-.

6. El lípido catiónico de cualquiera de las reivindicaciones 1-5,

(a) en donde



es un zoosterol o una forma oxidada o reducida del mismo o

(b) en donde



es un fitosterol o una forma oxidada o reducida del mismo o

(c) en donde



5 es un esteroide no natural o una forma oxidada o reducida del mismo o
(d) en donde



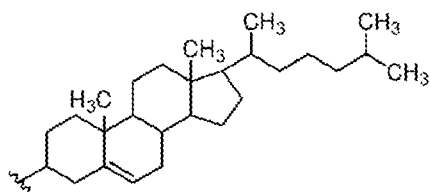
10 es un esteroide seleccionado a partir de colesterol, una forma oxidada de colesterol, una forma reducida de colesterol, alquil litocolato, estigmasterol, estigmastanol, campesterol, ergosterol y sitosterol o
(e) en donde



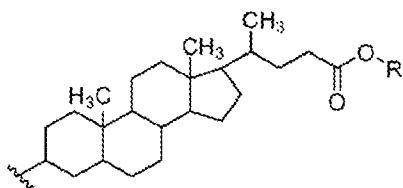
15 es un esteroide seleccionado de una forma oxidada de colesterol, una forma reducida de colesterol, alquil litocolato, estigmasterol, estigmastanol, campesterol, ergosterol y sitosterol o
(f) en donde



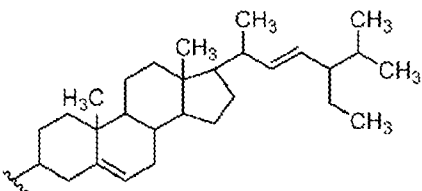
20 es un esteroide seleccionado a partir de



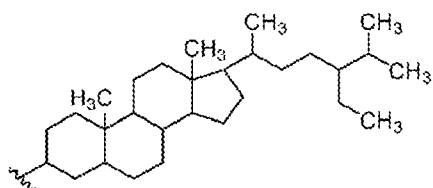
25 (colesterol),



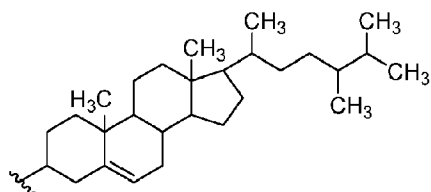
30 (alquil litocolato),



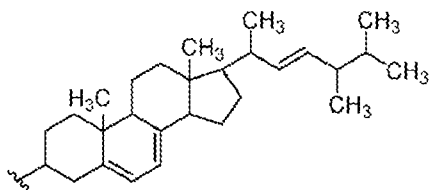
35 (estigmasterol),



(estigmastanol),

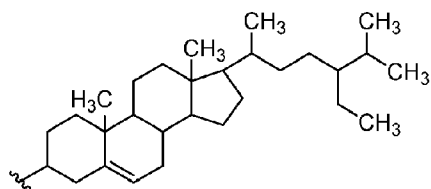


5 (campesterol),



(ergosterol) y

10

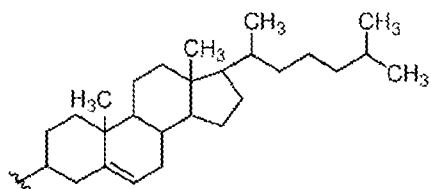


(sitosterol),
en donde R es alquilo C₁-C₂₀, opcionalmente en donde

15



es un esteroil que es



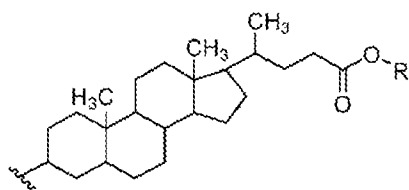
20

(colesterol) o
(g) en donde



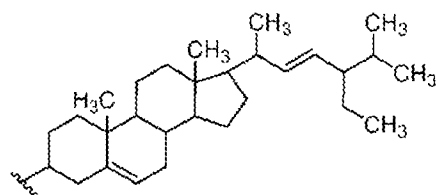
25

es un esteroil seleccionado a partir de

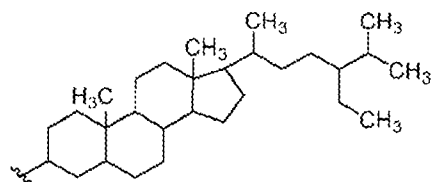


30

(alquil litocolato),

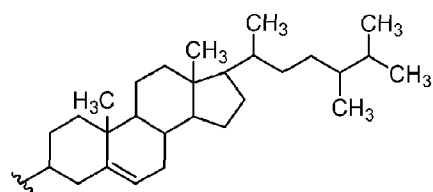


(stigmasterol),



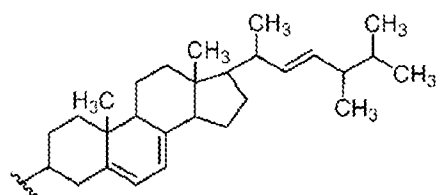
5

(stigmasteranol),



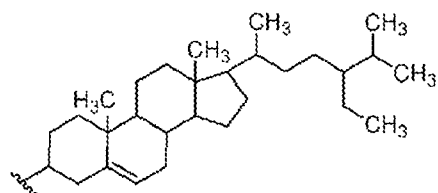
10

(campesterol),



15

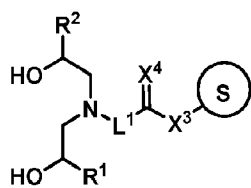
(ergosterol) y



20

(sitosterol),
en donde R es alquilo C₁-C₂₀.

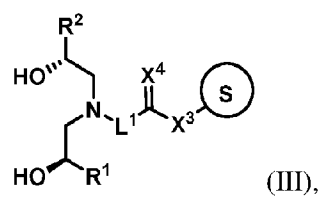
7. El lípido catiónico de la reivindicación 1,
(a) que tiene una estructura según la Fórmula (II),



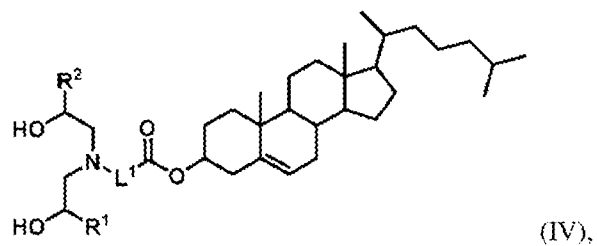
25

(II),

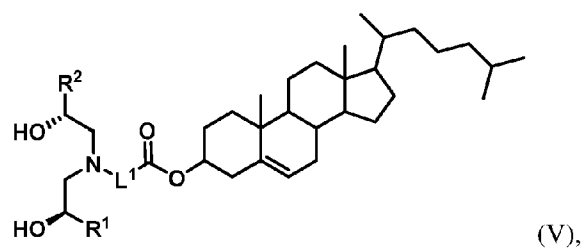
o
(b) que tiene una estructura según la fórmula (III),



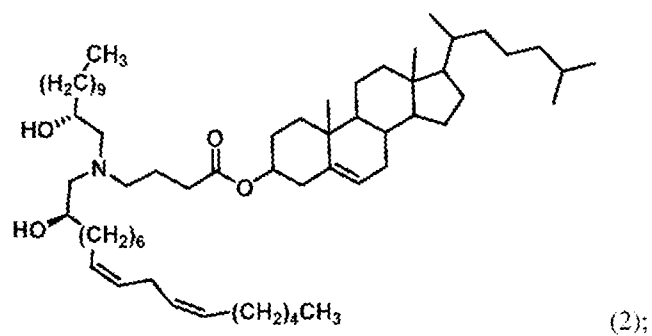
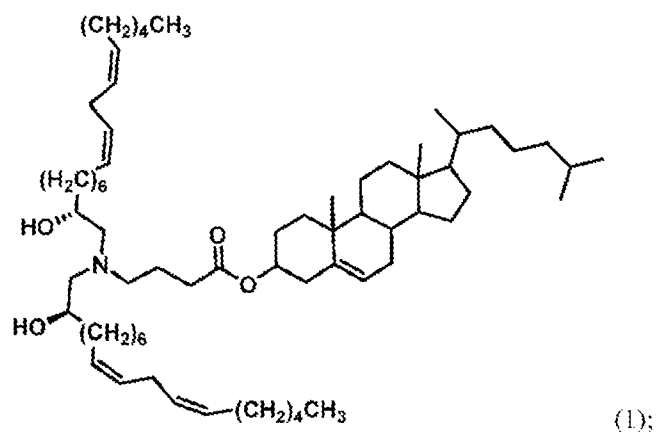
o
(c) que tiene una estructura según la Fórmula (IV),



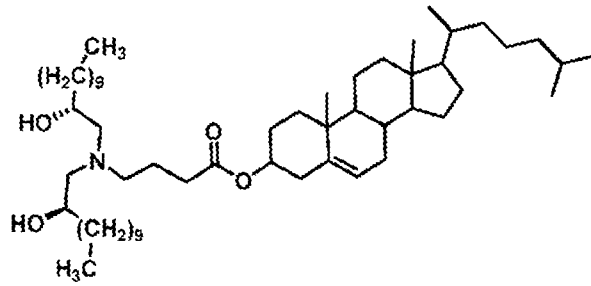
o
(d) que tiene una estructura según la fórmula (V),



o
(e) que tiene la estructura de:



o



(3).

- 5 8. Una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína, encapsulada dentro de un liposoma, en donde el liposoma comprende uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG, en donde al menos un lípido catiónico es según cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
- 10 9. La composición de la reivindicación 8,
(a) que comprende un ARNm que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), o
(b) que comprende un ARNm que codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC) o
(c) que comprende un ARNm que codifica un antígeno, opcionalmente en donde el antígeno es de un agente infeccioso.
- 15 10. Una composición que comprende un ácido nucleico encapsulado dentro de un liposoma, en donde el liposoma comprende un lípido catiónico según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
- 20 11. La composición de la reivindicación 10, que comprende además uno o más lípidos seleccionados a partir del grupo que consiste en uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos y uno o más lípidos modificados con PEG.
- 25 12. La composición de la reivindicación 10 u 11, en donde el ácido nucleico es un ARNm que codifica un péptido o polipéptido.
- 30 13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 10-12,
(a) en donde el ARNm codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración o el tratamiento del pulmón de un sujeto o de una célula pulmonar; opcionalmente en donde el ARNm codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) o
(b) en donde el ARNm codifica un péptido o polipéptido para uso en la administración o el tratamiento del hígado de un sujeto o de una célula hepática; opcionalmente en donde el ARNm codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC) o
(c) en donde el ARNm codifica un péptido o polipéptido para uso en vacuna, opcionalmente en donde el ARNm codifica un antígeno, por ejemplo en donde el antígeno es de un agente infeccioso.
- 35 14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 10-13,
(a) en donde la composición se formula para administración intravenosa (IV) o
(b) en donde la composición se formula para administración intramuscular (IM) o
(c) en donde la composición se formula para administración por inhalación, opcionalmente en donde la composición se formula para nebulización.
- 40