

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 972 014**

51 Int. Cl.:

C07C 327/22 (2006.01)

C07C 327/28 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2020** **PCT/US2020/029085**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2020** **WO20219427**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2020** **E 20727421 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2023** **EP 3959195**

54 Título: **Lípidos catiónicos de tioéster**

30 Prioridad:

22.04.2019 US 201962836930 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
10.06.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KARVE, SHRIRANG;
ZHANG, YI y
DEROSA, FRANK

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 972 014 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 de tioéster

5 ANTECEDENTES

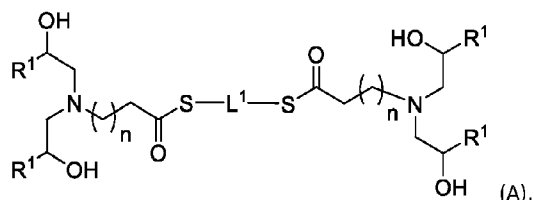
La administración de ácidos nucleicos se ha explorado ampliamente como una posible opción terapéutica para ciertos estados patológicos. En particular, la terapia con ARN mensajero (ARNm) se ha convertido en una opción cada vez más importante para el tratamiento de diversas enfermedades, incluidas aquellas asociadas con la deficiencia de una o más proteínas.

El documento US 2015/0376144 A1 describe "composiciones que comprenden lípidos enriquecidos estereoquímicamente para administrar ARNm".

15 SUMARIO

La presente invención proporciona, entre otros, una nueva clase de compuestos lipídicos catiónicos de tioéster para una mejor administración *in vivo* de agentes terapéuticos, tales como ácidos nucleicos. Se contempla que los compuestos proporcionados aquí sean capaces de una administración *in vivo* altamente eficaz al tiempo que mantienen un perfil de toxicidad favorable. La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones anexo.

En un aspecto, se proporcionan aquí lípidos catiónicos que tienen una estructura según la Fórmula (A),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cada R¹ es independientemente alifático de C₆-C₃₀;

L¹ es independientemente -(CR²ᵃR²ᵇ)ₐ-, -(CH₂CH₂S)ᵇCH₂CH₂-, o -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)ᶜ;

cada R²ᵃ y R²ᵇ es independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;

cada n es independientemente un número entero de 0-12;

cada a es independientemente un número entero de 1-12;

cada b es independientemente un número entero de 1-11; y

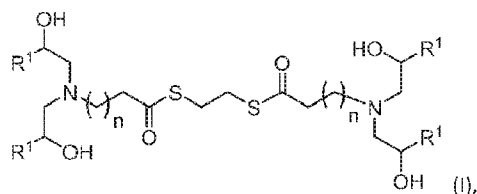
cada c es independientemente un número entero de 1-11.

En realizaciones, cada R²ᵃ y R²ᵇ es independientemente hidrógeno o metilo.

En realizaciones, cada L¹ es independientemente -(CH₂)ₐ-, -(CHCH₃)ₐ-, -(CH₂CH₂S)ᵇCH₂CH₂-, o -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)ᶜ.

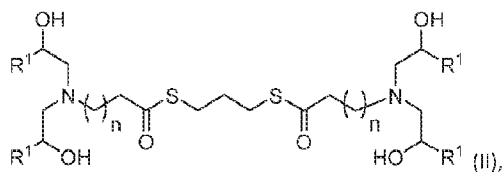
En realizaciones, L¹ es -(CH₂)ₐ-.

En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

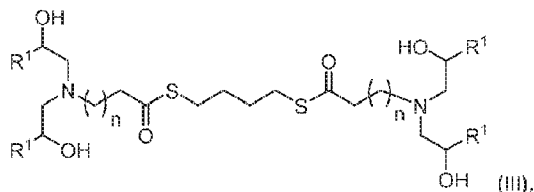
En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:

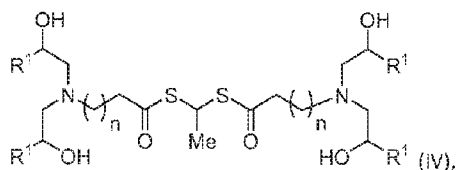


10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones, L¹ es $-(CHCH_3)_a-$.

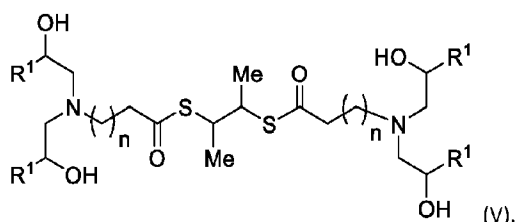
En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:

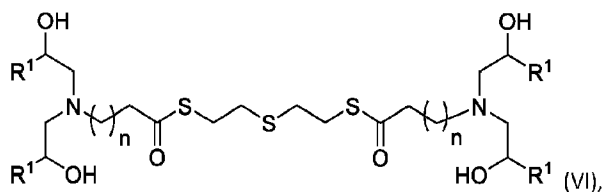


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

En realizaciones, L¹ es $-(CH_2CH_2S)_bCH_2CH_2-$, y b es 1, 2, 3, 4, o 5.

En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



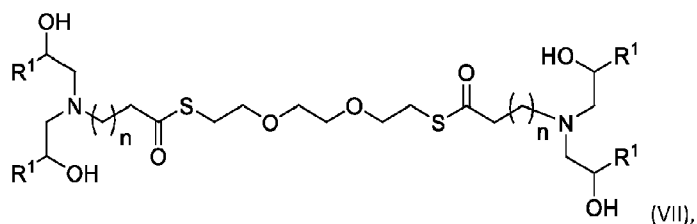
30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones, L¹ es $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_c-$, y c es 1, 2, 3, 4, o 5.

35

En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En realizaciones, cada R¹ es alquilo de C₆-C₂₄.

En realizaciones, cada R¹ es C₈H₁₇, C₁₀H₂₁, o C₁₂H₂₅.

En realizaciones, cada R¹ es alqueno de C₆-C₂₄.

10 En realizaciones, cada R¹ es alquino de C₆-C₂₄.

En realizaciones, n es 1, 2, 3 o 4.

15 En realizaciones, un lípido catiónico es uno cualquiera de los Compuestos 1-63.

En otro aspecto, la invención presenta una composición que comprende cualquier liposoma (por ejemplo, un liposoma que encapsula un ARNm que codifica una proteína) descrito aquí. El liposoma de la presente invención comprende un lípido catiónico descrito aquí.

20 En realizaciones, un ARNm codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

En realizaciones, un ARNm codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC).

25 En otro aspecto, la invención presenta una composición que comprende un ácido nucleico encapsulado dentro de un liposoma como se describe aquí. El liposoma de la presente invención comprende un lípido catiónico descrito aquí.

30 En realizaciones, una composición comprende además uno o más lípidos seleccionados 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 proteína.

35 En realizaciones, un ARNm codifica un péptido o proteína para uso en la administración o tratamiento del pulmón de un sujeto o una célula pulmonar.

En realizaciones, un ARNm codifica un péptido o proteína para uso en la administración o tratamiento del pulmón de un sujeto o una célula pulmonar.

40 En realizaciones, un ARNm codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

En realizaciones, un ARNm codifica un péptido o proteína para uso en la administración o tratamiento del hígado de un sujeto o una célula hepática.

45 En realizaciones, un ARNm codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC).

En realizaciones, un ARNm codifica un péptido o proteína para uso en una vacuna.

50 En realizaciones, un ARNm codifica un antígeno.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona una composición como se describe aquí para uso en métodos para tratar una enfermedad en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto la composición como se describe aquí.

55 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 representa la producción de proteínas *in vivo* resultante de la administración de ARNm usando nanopartículas lipídicas que comprenden el Compuesto 30 como se describe aquí. Como se muestra en esta Figura,

el uso de este compuesto permite altos niveles de producción de proteínas *in vivo* incluso 6 horas después de la administración.

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. Las publicaciones y otros materiales de referencia a los que se hace referencia aquí describen los antecedentes de la invención y proporcionan detalles adicionales sobre su práctica.

Aminoácidos: Como se usa aquí, 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 los péptidos de origen natural. "Aminoácido no estándar" se refiere a cualquier aminoácido, distinto de los aminoácidos estándar, independientemente de si se prepara sintéticamente o se obtiene de una fuente natural. Como se usa aquí, "aminoácido sintético" abarca aminoácidos modificados químicamente, incluyendo, pero sin limitarse a, sales, derivados de aminoácidos (tales como amidas), y/o sustituciones. Los aminoácidos, incluyendo los aminoácidos carboxi y/o amino terminales en los 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 de disulfuro. Los aminoácidos pueden comprender una o más modificaciones postraduccionales, tales como asociación con una o más entidades químicas (por ejemplo, grupos metilo, grupos acetato, grupos acetilo, grupos fosfato, restos de formilo, grupos isoprenoides, grupos sulfato, restos de polietilenglicol, restos lipídicos, restos de hidratos de carbono, restos de biotina, etc.). El término "aminoácido" se usa indistintamente con "resto de aminoácido", y puede referirse a un aminoácido libre y/o a un resto de aminoácido de un péptido. Será evidente por el contexto en el que se usa el término si se refiere a un aminoácido libre o a un resto de un péptido.

Animal: Como se usa aquí, 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, un bóvido, 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 usa aquí, 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 usa aquí, 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 usa aquí, el término "administración" abarca tanto la administración local como la 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 se retiene dentro del 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 segrega en el sistema circulatorio del paciente (por ejemplo, suero) y se distribuye y absorbe sistemáticamente por otros tejidos (también denominada "distribución sistémica" o "administración sistémica").

Expresión: Como se usa aquí, "expresión" de una secuencia de ácido nucleico se refiere a la traducción de un ARNm en un polipéptido, ensamblar múltiples polipéptidos en una proteína intacta (por ejemplo, enzima) y/o la modificación postraducciona de un polipéptido o proteína completamente ensamblada (por ejemplo, enzima). En esta solicitud, los términos "expresión" y "producción", y sus equivalentes gramaticales, se usan indistintamente.

Funcional: Como se usa aquí, 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 usa aquí, la expresión "vida media" es el tiempo necesario para que una cantidad tal como concentración o actividad del ácido nucleico o de la proteína caiga a la mitad de su valor medido al comienzo de un período de tiempo.

Lípido auxiliar: La expresión "lípido auxiliar", como se usa aquí, se refiere a cualquier material lipídico neutro o bipolar, incluyendo el colesterol. Sin desear estar atados a una teoría particular, los lípidos auxiliares pueden añadir estabilidad, rigidez, y/o fluidez dentro de las bicapas/nanopartículas lipídicas.

Mejorar, aumentar, o reducir: Como se usan aquí, los términos "mejorar", "aumentar", o "reducir", o equivalentes gramaticales, indican valores con respecto a una medida inicial, tal como una medida en el mismo individuo antes del inicio del tratamiento descrito aquí, o una medida en un sujeto de control (o múltiples sujetos de control) en ausencia del tratamiento descrito aquí. 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 usa aquí, la expresión "*in vitro*" se refiere a eventos que ocurren en un entorno artificial, por ejemplo en un tubo de ensayo o vasija de reacción, en un cultivo celular, etc., en lugar de dentro de un organismo multicelular.

In vivo: Como se usa aquí, la expresión "*in vivo*" se refiere a eventos que ocurren dentro de un organismo multicelular, tal como un ser humano y un animal no humano. En el contexto de los sistemas basados en células, la expresión puede usarse para referirse a eventos que ocurren dentro de una célula viva (a diferencia de, por ejemplo, los sistemas *in vitro*).

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

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

ARN mensajero (ARNm): Como se usa aquí, la expresión "ARN mensajero (ARNm)" o "ARNm" se refiere a un polinucleótido que codifica al menos un polipéptido. El ARNm, como se usa aquí, abarca tanto ARN 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 tales 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 bromuridina, C5-fluorouridina, C5-yodouridina, C5-propinil-uridina, C5-propinil-citidina, C5-metilcitidina, 2-aminoadenosina, 7-desazaadenosina, 7-desazaguanosina, 8-oxoadenosina, 8-oxoguanosina, O(6)-metilguanina y 2-tiocitidina); bases químicamente modificadas; bases biológicamente modificadas (por ejemplo, bases metiladas); bases intercaladas; azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluororibosa, ribosa, 2'-desoxirribosa, arabinosa, y hexosa); y/o grupos fosfato modificados (por ejemplo, fosforotioatos y enlaces de 5'-N-fosforamido).

Ácido nucleico: Como se usa aquí, 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 polinucleotídica que comprende restos de ácido nucleico individuales. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" abarca ARN así como ADN y/o ADNc monocatenario y/o bicatenario. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" abarca ácidos ribonucleicos (ARN), que incluyen, pero no se limitan a, uno o más ARN de interferencia (ARNi), ARN de interferencia pequeño (ARNip), 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, pero no se limita a, 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. En realizaciones, 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 nuclear pequeño (ARNnp), ARN nucleolar pequeño (RNA nop), ARN SmY, ARN pequeño específico del cuerpo de Cajal (ARNpca), ARN guía (ARNg), ribonucleasa P (ARNasa P), ARN Y, componente de ARN de telomerasa (TERC), ARN líder ajustado (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 interactúa con piwi (piARN), ARN de interferencia pequeño (ARNip), ARNip de transacción (ARNipta), ARNip asociado a repetición (ARNipar), 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 usa aquí, 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: La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a sustancias que, dentro del alcance del buen juicio médico, 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 con una relación beneficio/riesgo razonable.

Sal farmacéuticamente aceptable: Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, SM Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en 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 ácidos no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, o ácido malónico, o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen 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-hidroxietanosulfonato, 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 alcalino-térreos, amonio y N⁺(alquilo de 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 sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formadas usando contraiones tales 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.

Sistémico, distribución o administración: Como se usan aquí, las expresiones "distribución sistémica" o "administración sistémica", o equivalentes gramaticales de las mismas, se refieren a un mecanismo o enfoque de administración o distribución que afecta a todo el cuerpo o a un organismo completo. 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 usa aquí, 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 usa aquí 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 usa aquí, 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 usa aquí para expresar la posible falta de completitud inherente a muchos fenómenos biológicos y químicos.

Tejidos diana: Como se usa aquí, 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 usa aquí, 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.

Tratar: Como se usa aquí, 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 usa aquí, el término alifático se refiere a hidrocarburos de C₁-C₄₀, e incluye hidrocarburos tanto saturados como insaturados. Un alifático puede ser lineal, ramificado, o cíclico. Por ejemplo, los alifáticos de C₁-C₂₀ pueden incluir alquilos de C₁-C₂₀ (por ejemplo, alquilos saturados de C₁-C₂₀ lineales o ramificados), alqueno de C₂-C₂₀ (por ejemplo, dienilos de C₄-C₂₀ lineales o ramificados, trienilos de C₆-C₂₀ lineales o ramificados, y similares), y alquiniilos de C₂-C₂₀ (por ejemplo, alquiniilos de C₂-C₂₀ lineales o ramificados). Los alifáticos de C₁-C₂₀ pueden incluir alifáticos de C₃-C₂₀ cíclicos (por ejemplo, cicloalquilos de C₃-C₂₀, cicloalquenos de C₄-C₂₀, o cicloalquiniilos de 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 aquí. 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 los que cada aparición de R' es independientemente alifático de C₁-C₂₀ (por ejemplo, alquilo de C₁-C₂₀, alquilo de C₁-C₁₅, alquilo de C₁-C₁₀, o alquilo de C₁-C₃). En realizaciones, R' es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo de C₁-C₂₀, alquilo de C₁-C₁₅, alquilo de C₁-C₁₀, o alquilo de C₃-C₃, no sustituido). En realizaciones, R' es independientemente alquilo de C₁-C₃ no sustituido. En realizaciones, el alifático no está sustituido. En realizaciones, el alifático no incluye ningún heteroátomo.

Alquilo: Como se usa aquí, el término "alquilo" significa grupos hidrocarbonados acíclicos lineales y ramificados, por ejemplo "alquilo de C₁-C₃₀" se refiere a grupos alquilo que tienen 1-30 carbonos. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los 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. La expresión "alquilo inferior" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado, que tiene 1 a 6 átomos de carbono. 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 aquí. 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 los que cada aparición de R' es independientemente alifático de C₃-C₂₀ (por ejemplo, alquilo de C₁-C₂₀, alquilo de C₁-C₁₅, alquilo de C₁-C₁₀, o alquilo de C₁-C₃). En realizaciones, R' es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo de C₁-C₂₀, alquilo de C₁-C₁₅, alquilo de C₁-C₁₀, o alquilo de C₁-C₃, no sustituido). En realizaciones, R' es independientemente alquilo de C₁-C₃ no sustituido. En realizaciones, el alquilo está sustituido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos sustituyentes como se describe aquí). En realizaciones, un grupo alquilo está sustituido con un grupo -OH, y también puede denominarse aquí como un grupo "hidroxialquilo", en el que el prefijo denota el grupo -OH, y "alquilo" es como se describe aquí.

Colocar el sufijo "-eno" en un grupo indica que el grupo es un resto divalente, por ejemplo arileno es el resto divalente de arilo, y heteroarileno es el resto divalente de heteroarilo.

Alquileño: El término "alquileño", como se usa aquí, representa un grupo hidrocarbonado divalente saturado de cadena lineal o ramificada, y está ejemplificado por metileno, etileno, isopropileno y similares. Asimismo, el término "alquenileno", como se usa aquí, representa un grupo hidrocarbonado 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 hidrocarbonado 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 alquileño, 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 alquileño, 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 los que cada aparición de R' es independientemente alifático de C₁-C₂₀ (por ejemplo, alquilo de C₁-C₂₀, alquilo de C₁-C₁₅, alquilo de C₁-C₁₀, o alquilo de C₁-C₃). En realizaciones, R' es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo de C₁-C₂₀, alquilo de C₁-C₁₅, alquilo de C₁-C₁₀, o alquilo de C₁-C₃, no sustituido). En realizaciones, R' es independientemente alquilo de C₁-C₃ no sustituido. En ciertas realizaciones, un alquileño, alquenileno, o alquinileno no está sustituido. En ciertas realizaciones, un alquileño, alquenileno o alquinileno no incluye ningún heteroátomo.

Alquenilo: Como se usa aquí, "alquenilo" significa cualquier cadena hidrocarbonada, 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 de C₂-C₃₀" se refiere a un grupo alquenilo que tiene 2-30 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 aquí. 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 los que cada aparición de R' es independientemente alifático de C₁-C₂₀ (por ejemplo, alquilo de C₁-C₂₀, alquilo de C₁-C₁₅, alquilo de C₁-C₁₀, o alquilo de C₁-C₃). En realizaciones, R' es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo de C₁-C₂₀, alquilo de C₁-C₁₅, alquilo de C₁-C₁₀, o alquilo de C₁-C₃, no sustituido). En realizaciones, R' es independientemente alquilo de 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 aquí). En realizaciones, un grupo alquenilo está sustituido con un grupo -OH, y también puede denominarse aquí como un grupo "hidroxialquenilo", en el que el prefijo indica el grupo -OH, y "alquenilo" es como se describe aquí.

Alquinilo: Como se usa aquí, "alquinilo" significa cualquier cadena hidrocarbonada 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 de C₂-C₃₀" se refiere a un grupo alquinilo que tiene 2-30 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 aquí. 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 el que cada aparición de R' es independientemente alifático de C₁-C₂₀ (por ejemplo, alquilo de C₁-C₂₀, alquilo de C₁-C₁₅, alquilo de C₁-C₁₀, o alquilo de C₁-C₃). En realizaciones, R' es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo de C₁-C₂₀, alquilo de C₁-C₁₅, alquilo de C₁-C₁₀, o alquilo de C₁-C₃, no sustituido). En realizaciones, R' es independientemente alquilo de C₁-C₃ no sustituido. En realizaciones, el alquinilo no está sustituido. En realizaciones, el alquinilo está sustituido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos sustituyentes como se describe aquí).

Arilo: El término "arilo", usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", se refiere a un sistema anular carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, que tiene un total de seis a catorce miembros anulares, en el que dicho sistema anular tiene un único punto de unión al resto de la molécula, al menos un anillo en el sistema es aromático, y en el que cada anillo en el sistema contiene 4 a 7 miembros anulares. En realizaciones, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono anulares ("arilo de C₆", por ejemplo fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono anulares ("arilo de C₁₀", por ejemplo naftilo, tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono anulares ("arilo de C₁₄", por ejemplo antracilo). "Arilo" también incluye sistemas anulares en los que el anillo de arilo, como se define anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico, en los que el radical o punto de unión está en el anillo de arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono continúa para designar el número de átomos de carbono en el sistema anular de arilo. Los arilos ejemplares incluyen fenilo, naftilo, y antraceno.

Arileno: El término "arileno", como se usa aquí, se refiere a un grupo arilo que es divalente (es decir, que tiene dos puntos de unión a la molécula). Los arilenos ejemplares incluyen fenileno (por ejemplo, fenileno no sustituido o fenileno sustituido).

5 *Halógeno*: Como se usa aquí, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo.

10 *Heteroalquilo*: El término "heteroalquilo" significa un grupo alquilo, alqueno, o alquino, 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 aminas terciarias, aminas secundarias, éteres, tioéteres, amidas, tioamidas, carbamatos, tiocarbamatos, hidrazonas, iminas, fosfodiésteres, fosforamidatos, sulfonamidas, y disulfuros. Un grupo heteroalquilo puede incluir opcionalmente anillos monocíclicos, bicíclicos, o trícíclicos, en el que cada anillo tiene deseablemente tres a seis miembros. Ejemplos de heteroalquilos incluyen poliéteres, tales como metoximetilo y etoxietilo.

15 *Heteroalquilenos*: El término "heteroalquilenos", como se usa aquí, representa una forma divalente de un grupo heteroalquilo como se describe aquí.

20 *Heteroarilo*: El término "heteroarilo", como se usa aquí, es un anillo que contiene un heteroátomo, completamente insaturado, en el que al menos un átomo anular es un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, nitrógeno y oxígeno.

Heterocicloalquilo: El término "heterocicloalquilo", como se usa aquí, es un anillo no aromático en el que al menos un átomo es un heteroátomo, tal como, pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo, y los átomos restantes son carbono. El grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

25 **Compuestos de la invención**

Los vehículos basados en liposomas se consideran un vehículo atractivo para agentes terapéuticos, y siguen sujetos a esfuerzos de desarrollo continuos. Si bien los vehículos basados en liposomas que comprenden ciertos componentes lipídicos han mostrado resultados prometedores con respecto al encapsulamiento, la estabilidad, y la localización del sitio, sigue existiendo una gran necesidad de mejorar los sistemas de administración basados en liposomas. 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.

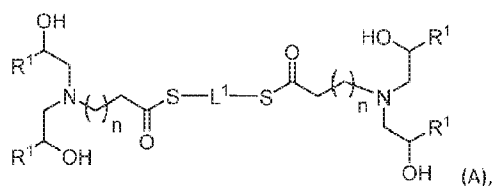
35 En particular, sigue existiendo la necesidad de compuestos lipídicos mejorados que demuestren propiedades farmacocinéticas mejoradas y que sean capaces de administrar macromoléculas, tales como ácidos nucleicos, a una amplia variedad de tipos de células y tejidos con mayor eficiencia. De forma importante, 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 específicos.

40 Se describe aquí una nueva clase de compuestos lipídicos catiónicos de tioéster para una mejor administración in vivo de agentes terapéuticos, tales como ácidos nucleicos. En particular, un lípido catiónico de tioéster descrito aquí se puede usar como un lípido catiónico, opcionalmente con otros lípidos, para formular una nanopartícula basada en lípidos (por ejemplo, liposoma) para encapsular agentes terapéuticos, tales como ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN, ARN, microARN) para uso terapéutico.

45 En realizaciones, los compuestos descritos aquí pueden proporcionar una o más características o propiedades deseadas. Es decir, en ciertas realizaciones, los compuestos descritos aquí 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 descritos aquí 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 descritos aquí pueden caracterizarse por eficiencias de transfección mejoradas y su capacidad para provocar resultados biológicos específicos. Tales resultados pueden incluir, por ejemplo, una captación celular mejorada, capacidades de alteración endosómica/lisosomal, y/o promoción de la liberación de materiales encapsulados (por ejemplo, polinucleótidos) intracelularmente. Además, los compuestos descritos aquí tienen propiedades farmacocinéticas, biodistribución, y eficiencia ventajosas (por ejemplo, debido a las diferentes tasas de disociación del grupo polimérico usado).

60 **Compuestos de Fórmula (A)**

Se proporcionan aquí compuestos que son lípidos catiónicos. Por ejemplo, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura según la Fórmula (A),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 cada R^1 es independientemente alifático de C_6 - C_{30} ;

L^1 es independientemente $-(CR^{2a}R^{2b})_a-$, $-(CH_2CH_2S)_bCH_2CH_2-$, o $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_c-$;

10 cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente hidrógeno o alquilo de C_1 - C_6 ;

10 cada n es independientemente un número entero de 0-12;

10 cada a es independientemente un número entero de 1-12;

15 cada b es independientemente un número entero de 1-11; y

15 cada c es independientemente un número entero de 1-11.

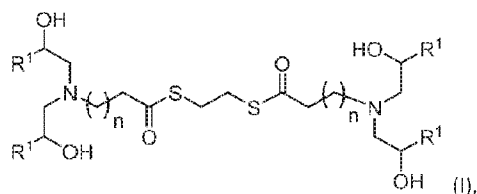
20 En realizaciones, cada n es independientemente un número entero de 0-12, 0-10, 0-6, 0-4, o 0-2. En realizaciones, n es 1, 2, 3, o 4. En realizaciones, cada n es 0. En realizaciones, cada n es 1. En realizaciones, cada n es 2. En realizaciones, cada n es 3. En realizaciones, cada n es 4. En realizaciones, cada n es 5. En realizaciones, cada n es 6. En realizaciones, cada n es 7. En realizaciones, cada n es 8. En realizaciones, cada n es 9. En realizaciones, cada n es 10. En realizaciones, cada n es 11. En realizaciones, cada n es 12.

25 En realizaciones, cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente hidrógeno o metilo.

En realizaciones, cada L^1 es independientemente $-(CH_2)_a-$, $-(CHCH_3)_a-$, $-(CH_2CH_2S)_bCH_2CH_2-$, o $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_c-$.

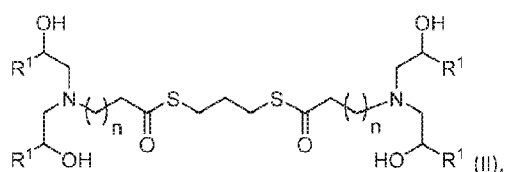
30 En realizaciones, L^1 es $-(CH_2)_a-$. En realizaciones, cada a es independientemente un número entero de 1-10, 1-8, o 1-6. En realizaciones, cada a es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6. En realizaciones, cada a es independientemente 1. En realizaciones, cada a es independientemente 2. En realizaciones, cada a es independientemente 3. En realizaciones, cada a es independientemente 4. En realizaciones, cada a es independientemente 5. En realizaciones, cada a es independientemente 6. En realizaciones, cada a es independientemente 7. En realizaciones, cada a es independientemente 8. En realizaciones, cada a es independientemente 9. En realizaciones, cada a es independientemente 10. En realizaciones, cada a es independientemente 11. En realizaciones, cada a es independientemente 12.

40 En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



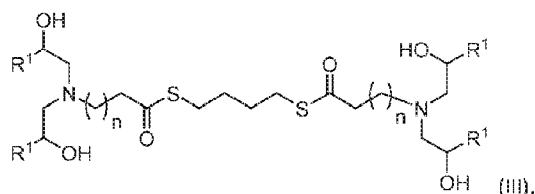
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:

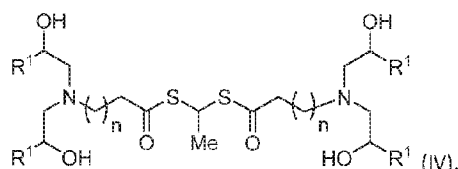


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones, L¹ es -(CHCH₃)_a-. En realizaciones, cada a es independientemente un número entero de 1-10, 1-8, o 1-6. En realizaciones, cada a es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6. En realizaciones, cada a es 1. En realizaciones, cada a es 2. En realizaciones, cada a es 3. En realizaciones, cada a es 4. En realizaciones, cada a es 5. En realizaciones, cada a es 6. En realizaciones, cada a es 7. En realizaciones, cada a es 8. En realizaciones, cada a es independientemente 9. En realizaciones, cada a es independientemente 10. En realizaciones, cada a es independientemente 11. En realizaciones, cada a es independientemente 12.

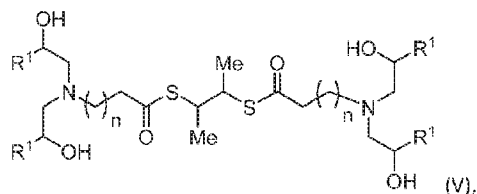
15 En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:

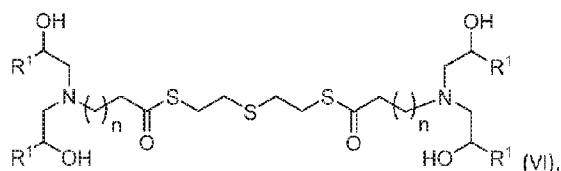


25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones, L¹ es -(CH₂CH₂S)_bCH₂CH₂-. En realizaciones, cada a es independientemente un número entero de 1-10, 1-8, o 1-6. En realizaciones, b es 1, 2, 3, 4, o 5. En realizaciones, cada b es 1. En realizaciones, cada b es 2. En realizaciones, cada b es 3. En realizaciones, cada b es 4. En realizaciones, cada b es 5. En realizaciones, cada b es 6. En realizaciones, cada b es 7. En realizaciones, cada b es 8. En realizaciones, cada b es 9. En realizaciones, cada b es 10. En realizaciones, cada b es 11.

En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



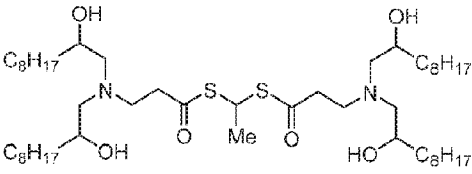
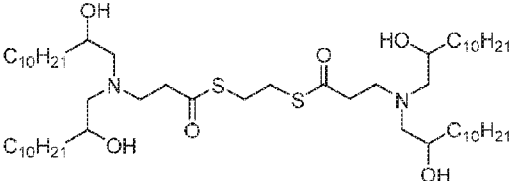
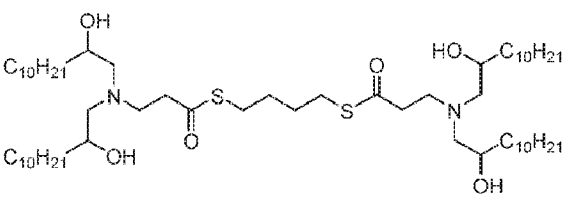
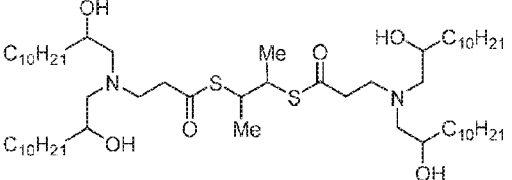
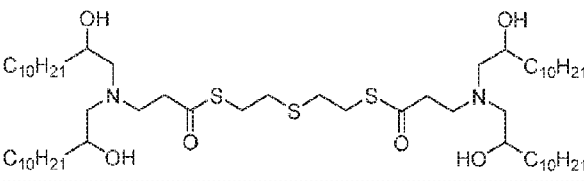
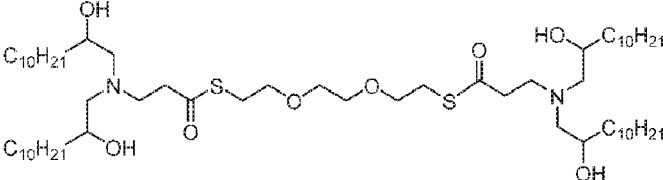
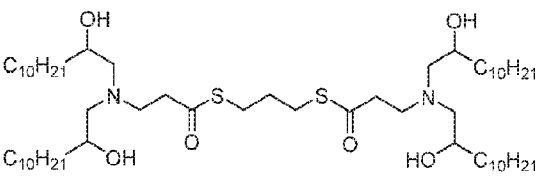
35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En realizaciones, L¹ es -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)_c-. En realizaciones, c es un número entero de 1-10, 1-8, o 1-6. En realizaciones, c es 1, 2, 3, 4, o 5. En realizaciones, c es 1. En realizaciones, c es 2. En realizaciones, c es 3. En realizaciones, c es 4. En realizaciones, c es 5. En realizaciones, c es 6. En realizaciones, c es 7. En realizaciones, c es 8. En realizaciones, c es 9. En realizaciones, c es 10. En realizaciones, c es 11.

Tabla I.

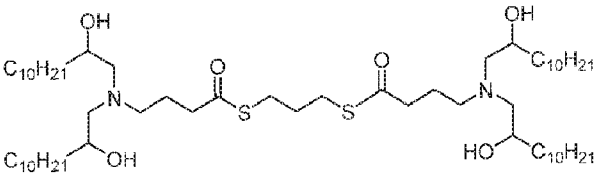
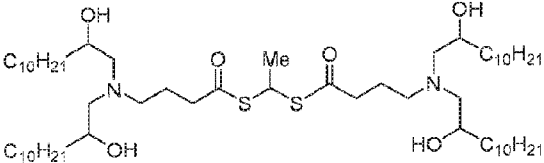
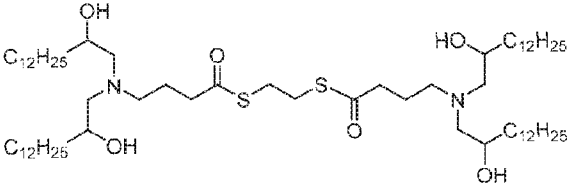
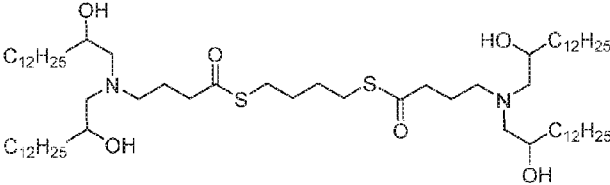
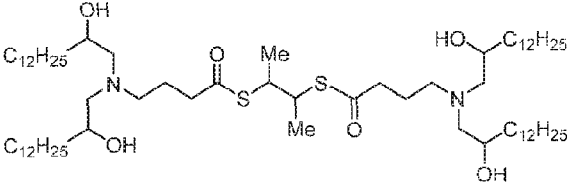
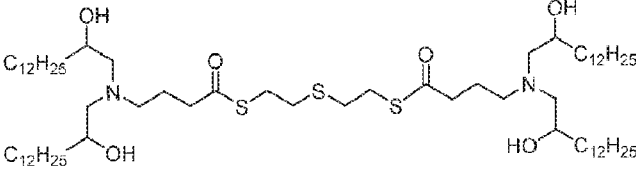
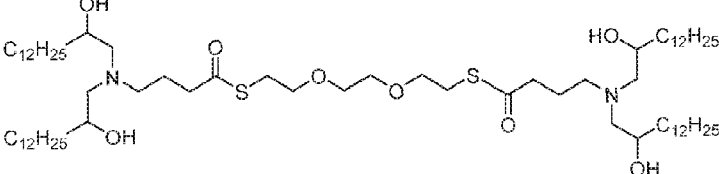
Compuesto nº	Estructura química	Ácido + Ditiol
1		A1 +B1
2		A1 +B2
3		A1 +B3
4		A1 +B4
5		A1+B5
6		A1 +B6

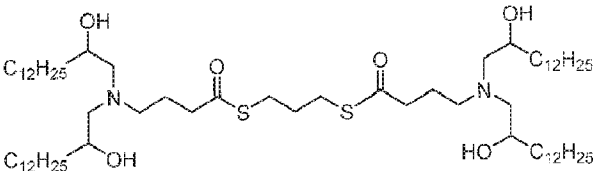
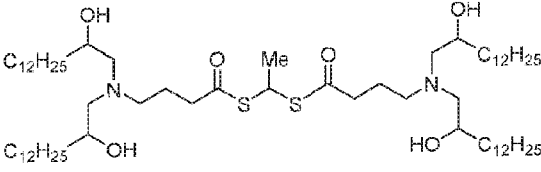
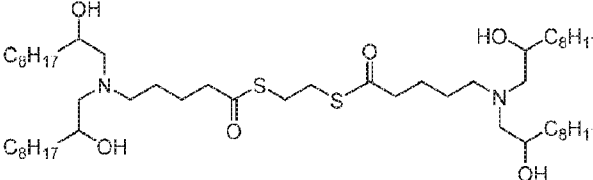
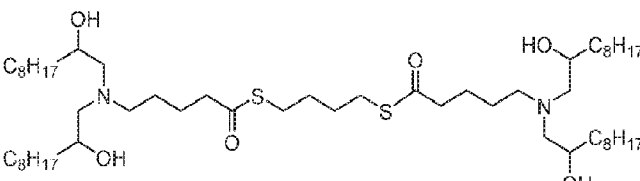
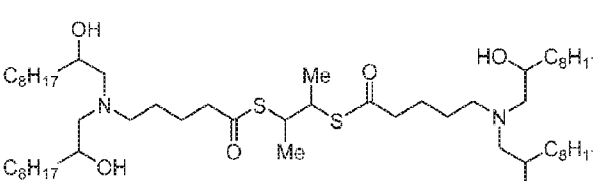
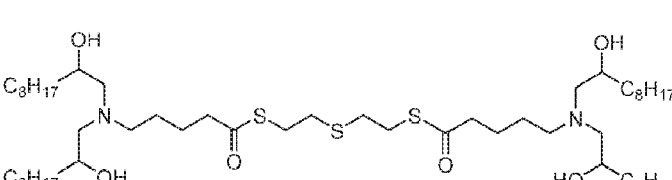
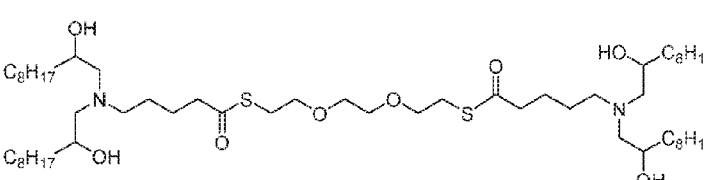
Compuesto nº	Estructura química	Ácido + Ditiol
7		A1 +B7
8		A2 i-B1
9		A2 +B2
10		A2 +B3
11		A2 +B4
12		A2 +B5
13		A2 +B6

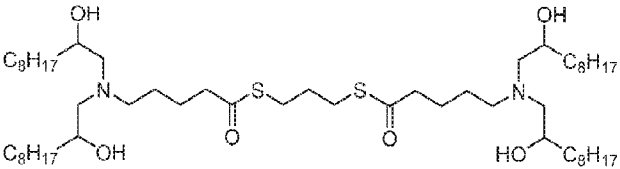
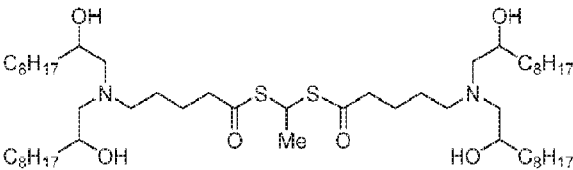
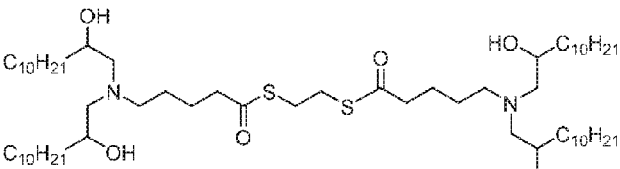
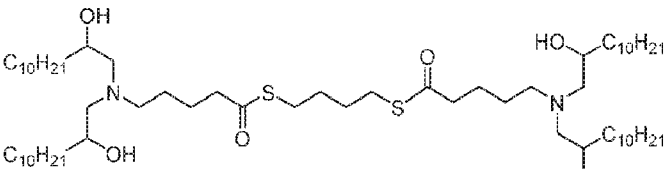
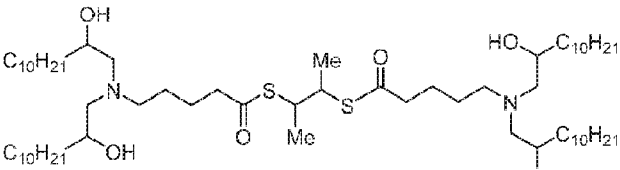
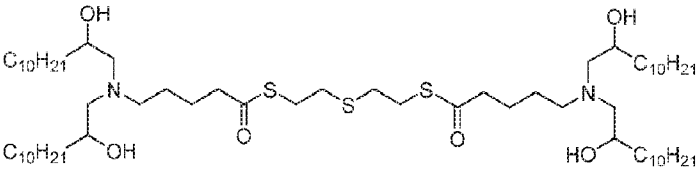
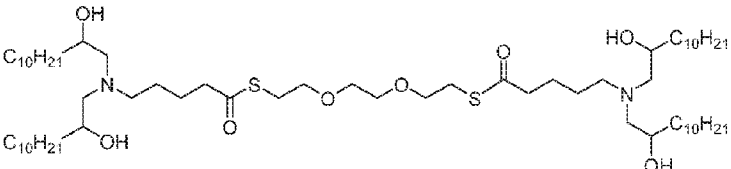
Compuesto nº	Estructura química	Ácido + Ditiol
14		A2 +B7
15		A3 i-B1
16		A3 +B2
17		A3 +B3
18		A3 +B4
19		A3 +B5
20		A3 +B6

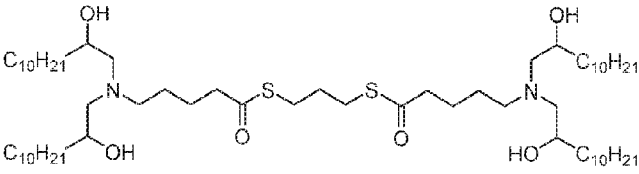
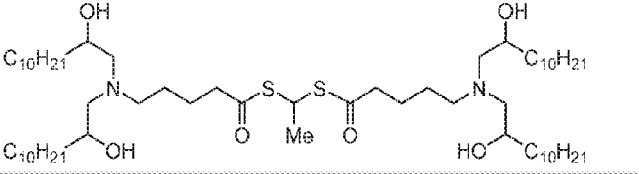
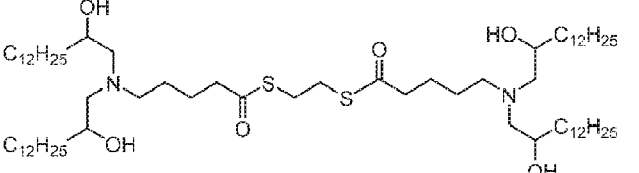
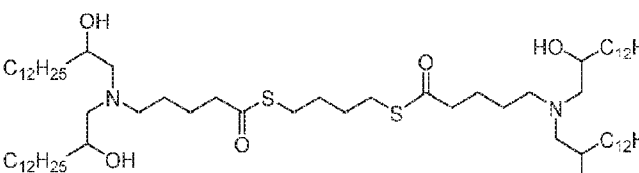
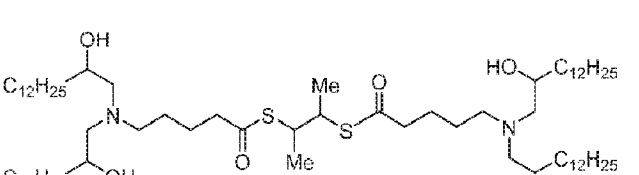
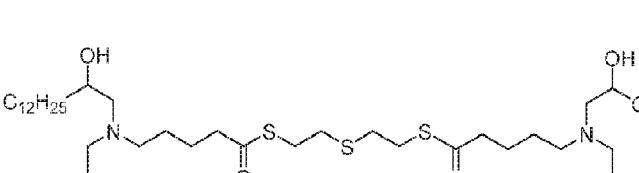
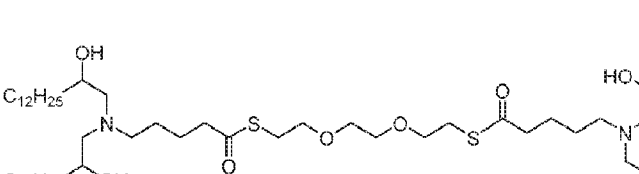
Compuesto nº	Estructura química	Ácido + Ditiol
21		A3 + B7
22		A4 + B1
23		A4 + B2
24		A4 + B3
25		A4 + B4
26		A4 + B5

Compuesto nº	Estructura química	Ácido + Ditiol
27		A4 +B6
28		A4 +B7
29		A5 +B1
30		A5 +B2
31		A5 +B3
32		A5 +B4
33		A5 +B5

Compuesto nº	Estructura química	Ácido + Ditiol
34		A5 +B6
35		A5 +B7
36		A6 +B1
37		A6 +B2
38		A6 +B3
39		A6 +B4
40		A6 +B5

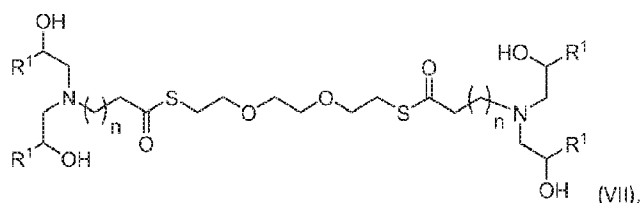
Compuesto nº	Estructura química	Ácido + Ditiol
41		A6 +B6
42		A6 +B7
43		A7 +B1
44		A7 +B2
45		A7 +B3
46		A7 +B4
47		A7 +B5

Compuesto nº	Estructura química	Ácido + Ditiol
48		A7 + B6
49		A7 + B7
50		A8 + B1
51		A8 + B2
52		A8 + B3
53		A8 + B4
54		A8 + B5

Compuesto nº	Estructura química	Ácido + Ditiol
55		A8 +B6
56		A8 +B7
57		A9 +B1
58		A9 +B2
59		A9 +B3
60		A9 +B4
61		A9 +B5

Compuesto nº	Estructura química	Ácido + Ditiol
62		A9 + B6
63		A9 + B7

En realizaciones, un lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones, cada R¹ es alquilo de C₆-C₃₀. En realizaciones, cada R¹ es alquilo de C₆-C₃₀ no sustituido. En realizaciones, cada R¹ es alquilo de C₆-C₂₄ sustituido. En realizaciones, cada R¹ es alquilo de C₆-C₂₄ no sustituido. En realizaciones, cada R¹ es alquilo de C₆-C₂₄ sustituido. En realizaciones, un alquilo es un alquilo ramificado. En realizaciones, un alquilo es un alquilo lineal. En realizaciones, cada R¹ es C₈H₁₇, C₁₀H₂₁, o C₁₂H₂₅.

En realizaciones, cada R¹ es alqueno de C₆-C₃₀. En realizaciones, cada R¹ es alqueno de C₆-C₃₀ no sustituido. En realizaciones, cada R¹ es alqueno de C₆-C₃₀ sustituido. En realizaciones, cada R¹ es alqueno de C₆-C₂₄. En realizaciones, cada R¹ es alqueno de C₆-C₂₄ no sustituido. En realizaciones, cada R¹ es alqueno de C₆-C₂₄ sustituido. En realizaciones, un alqueno es un alqueno ramificado. En realizaciones, un alqueno es un alqueno lineal. En realizaciones, un alqueno es un monoalqueno. En realizaciones, un alqueno es un dieno. En realizaciones, un alqueno es un trieno.

En realizaciones, cada R¹ es alquino de C₆-C₃₀. En realizaciones, cada R¹ es alquino de C₆-C₃₀ no sustituido. En realizaciones, cada R¹ es alquino de C₆-C₃₀ sustituido. En realizaciones, cada R¹ es alquino de C₆-C₂₄. En realizaciones, cada R¹ es alquino de C₆-C₂₄ no sustituido. En realizaciones, cada R¹ es alquino de C₆-C₂₄ sustituido. En realizaciones, un alquino es un alquino ramificado. En realizaciones, un alquino es un alquino lineal.

En realizaciones, cada R¹ es el mismo.

Compuestos ejemplares

En realizaciones, un lípido catiónico es uno cualquiera de los Compuestos 1-63.

En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 1. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 2. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 3. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 4. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 5. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 6. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 7. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 8. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 9. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 10. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 11. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 12. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 13. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 14. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 15. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 16. En

realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 17. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 18. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 19. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 20. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 21. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 22. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 23. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 24. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 25. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 26. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 27. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 28. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 29. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 30. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 31. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 32. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 33. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 34. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 35. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 36. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 37. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 38. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 39. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 40. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 41. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 42. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 43. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 44. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 45. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 46. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 47. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 48. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 49. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 50. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 51. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 52. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 53. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 54. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 55. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 56. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 57. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 58. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 59. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 60. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 61. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 62. En realizaciones, un lípido catiónico es el Compuesto 63.

Síntesis de compuestos de la invención

Los compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se pueden preparar según métodos conocidos en la técnica, incluidas las síntesis ejemplares de los Ejemplos proporcionadas aquí.

Ácidos nucleicos

Los compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se pueden usar para preparar composiciones útiles para la administración de ácidos nucleicos.

Síntesis de ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos que pueden usarse en la presente invención pueden sintetizarse según cualquier método conocido. Por ejemplo, los ARNm que se pueden usar en la presente invención se pueden sintetizar mediante transcripción *in vitro* (IVT). Brevemente, la IVT generalmente se realiza con un molde de ADN lineal o circular que contiene un promotor, un conjunto de ribonucleótido trifosfatos, un sistema amortiguador 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 que puede usarse en la invención, un molde de ADN se transcribe *in vitro*. Un molde de ADN adecuado 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 o las secuencias de ARNm deseadas 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 nuclear pequeño (ARNnp), ARN nucleolar pequeño (ARNanp), ARN SmY, ARN pequeño específico del cuerpo de Cajal (ARNpca), ARN guía (ARNg), ribonucleasa P (ARNasa P), ARN Y, componente de ARN de telomerasa (TERC), ARN líder ajustado (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 interactúa con piwi (piARN), ARN de interferencia pequeño (ARNip), ARNip de transacción (ARNipta), ARNip asociado a repetición (ARNipar), 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 que se pueden usar en la presente invención se pueden sintetizar según cualquiera de una variedad de métodos conocidos. Por ejemplo, los ARNm que se pueden usar en la presente invención se pueden sintetizar mediante transcripción *in vitro* (IVT). Brevemente, la IVT generalmente se realiza con un molde de ADN lineal o circular que contiene un promotor, un conjunto de ribonucleótido trifosfatos, un sistema amortiguador que puede incluir DTT e iones de magnesio, y una ARN polimerasa apropiada (por ejemplo, ARN polimerasa de T3, T7, o SP6), ADNasa I, pirofosfatasa, y/o inhibidor de ARNasa. 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 que puede usarse en la invención, un molde de ADN se transcribe *in vitro*. Un molde de ADN adecuado 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 o las secuencias de ARNm deseadas que se pueden usar en 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.

ARNm modificado

En algunas realizaciones, el ARNm que se puede usar en la presente invención se puede sintetizar como ARNm modificado o no modificado. El ARNm modificado comprende modificaciones de nucleótidos en el ARN. Por lo tanto, un ARNm modificado que se puede usar en la invención puede incluir modificaciones de nucleótidos que son, por ejemplo, modificaciones de la cadena principal, modificaciones del azúcar o modificaciones de las bases. En algunas realizaciones, los ARNm pueden sintetizarse a partir de nucleótidos y/o análogos de nucleótidos (nucleótidos modificados) de origen natural que incluyen, pero no se limitan a, 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, tales como, por ejemplo, 1-metil-adenina, 2-metil-adenina, 2-metil-N-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), dihidrouracilo, 2-tiouracilo, 4-tiouracilo, 5-carboximetilaminometil-2-tiouracilo, 5-(carboxihidroximetil)-uracilo, 5-fluorouracilo, 5-bromouracilo, 5-carboximetilaminometil-uracilo, 5-metil-2-tiouracilo, 5-metiluracilo, éster metílico del ácido N-uracil-5-oxiacético, 5-metilaminometil-uracilo, 5-metoxiaminometil-2-tiouracilo, 5'-metoxycarbonilmetil-uracilo, 5-metoxi-uracilo, éster metílico del ácido uracil-5-oxiacético, ácido uracil-5-oxiacético (v), 1-metil-pseudouracilo, queuosina, beta-D-manosil-queuosina, wybutosina, y fosforamidatos, fosforotioatos, nucleótidos peptídicos, metilfosfonatos, 7-desazaguanosina, 5-metilcitosina, e inosina. La preparación de tales análogos es conocida por un experto en la técnica, por ejemplo desde la patente de EE. UU. nº 4.373.071, la patente de EE. UU. nº 4.401.796, la patente de EE. UU. nº 4.415.732, la patente de EE. UU. nº 4.458.066, la patente de EE. UU. nº 4.500.707, la patente de EE. UU. nº 4.668.777, la patente de EE. UU. nº 4.973.679, la patente de EE. UU. nº 5.047.524, la patente de EE. UU. nº 5.132.418, la patente de EE. UU. nº 5.153.319, las patentes de EE. UU. nº 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, pero no se limitan a, 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 del azúcar típica es una modificación química del azúcar de los nucleótidos que contiene, incluidas, pero sin limitarse a, modificaciones del azúcar escogidas 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-oligorribonucleótido (2'-fluoro-2'-desoxicitidina 5'-trifosfato, 2'-fluoro-2'-desoxiuridina 5'-trifosfato), 2'-desoxi-2'-desamino-oligorribonucleótido (2'-amino-2'-desoxicitidina 5'-trifosfato, 2'-amino-2'-desoxiuridina 5'-trifosfato), 2'-O-alquiloligorribonucleótido, 2'-desoxi-2'-C-alquiloligorribonucleótido (2'-O-metilcitidina 5'-trifosfato, 2'-metiluridina 5'-trifosfato), 2'-C-alquiloligorribonucleótido, 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 del ARNm incluye la adición de una "caperuza" en el extremo N-terminal (5'), y una "cola" en el extremo C-terminal (3'). La presencia de la caperuza 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 exonucleasas.

Por tanto, en algunas realizaciones, los ARNm incluyen una estructura de caperuza en 5'. Normalmente se añade una caperuza en 5' de la siguiente manera: primero, una fosfatasa terminal de ARN elimina uno de los grupos fosfato terminales del nucleótido de 5', dejando dos fosfatos terminales; después se añade guanosina trifosfato (GTP) a los fosfatos terminales mediante una guanilil transferasa, produciendo un enlace 5'5' trifosfato;

y después el nitrógeno en 7 de la guanina se metila mediante una metiltransferasa. Los ejemplos de estructuras de caperuza 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 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 típicamente 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, 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 sensible al hierro. En algunas realizaciones, una región no traducida en 5' puede tener entre alrededor de 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 caperuza

En algunas realizaciones, los ARNm (por ejemplo, ARNm que codifican CFTR) incluyen una estructura de caperuza en 5'. Una caperuza en 5' se añade normalmente de la siguiente manera: primero, una fosfatasa terminal de ARN elimina uno de los grupos fosfato terminales del nucleótido en 5', dejando dos fosfatos terminales; después se añade guanosina trifosfato (GTP) a los fosfatos terminales mediante una guanilil transferasa, produciendo un enlace 5'-5' trifosfato; y después el nitrógeno en 7 de la guanina se metila mediante una metiltransferasa. En algunas realizaciones, el nucleótido que forma la caperuza está además metilado en la posición 3'. En algunas realizaciones, el nucleótido

directamente adyacente a la caperuza se metila además en la posición 2'. Los ejemplos de estructuras de caperuza incluyen, pero no se limitan a, m⁷G(5')ppp(5')(2'OMeG), m⁷G(5')ppp(5')(2'OMeA), m⁷(3'OMeG)(5')ppp(5')(2'OMeG), m⁷(3'OMeG)(5')ppp(5')(2'OMeA), m⁷G(5')ppp (5'(A,G(5')ppp(5')A y G(5')ppp(5')G. En una realización específica, la estructura de caperuza es m⁷G(5')ppp(5')(2'OMeG).

Las estructuras de caperuza de origen natural comprenden una 7-metilguanosina que está unida mediante un puente de trifosfato al extremo 5' del primer nucleótido transcrito, lo que da como resultado una caperuza dinucleotídica de m⁷G(5')ppp(5')N, en la que N es cualquier nucleósido. *In vivo*, la caperuza se añade enzimáticamente. La caperuza se añade en el núcleo, y es catalizada por la enzima guanilil transferasa. La adición de la caperuza 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.

En algunas realizaciones, la caperuza para el ARNm producido mediante transcripción *in vitro* es m⁷G(5')ppp(5')G, que se ha utilizado como caperuza dinucleotídica en la transcripción con ARN polimerasa de T7 o SP6 *in vitro* para obtener los ARN que tienen una estructura de caperuza en sus extremos 5'. El método predominante para la síntesis *in vitro* de ARNm encaperuzados emplea un dinucleótido preformado de la forma m⁷G(5')ppp(5')G ("m⁷GpppG") como iniciador de la transcripción.

En algunas realizaciones, una forma de caperuza dinucleotídica sintética usada en experimentos de traducción *in vitro* es el Análogo de Caperuza Anti-Inversa ("ARCA") o el ARCA modificado, que generalmente es un análogo de caperuza modificado en el que el grupo OH de 2' o 3' se reemplaza por -OCH₃.

Los análogos de caperuza adicionales incluyen, pero no se limitan a, estructuras químicas seleccionadas del grupo que consiste en m⁷GpppG, m⁷GpppA, m⁷GpppC; análogos de caperuza no metilados (por ejemplo, GpppG); análogo de caperuza dimetilado (por ejemplo, m^{2,7} GpppG), análogo de caperuza trimetilado (por ejemplo, m^{2,2,7}GpppG), análogos de caperuza simétricos dimetilados (por ejemplo, m⁷Gpppm⁷G) o análogos de caperuza antiinversos (por ejemplo, ARCA; m⁷, 2'OMeGpppG, m^{7,2'd}GpppG, m^{7,3'OMe}GpppG, m^{7,3'd}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 caperuza adecuada es un 7-metil guanilato ("m⁷G") unido mediante un puente de trifosfato al extremo 5' del primer nucleótido transcrito, lo que da como resultado m⁷G(5')ppp(5')N, en el que N es cualquier nucleósido. Una realización preferida de una caperuza m⁷G utilizada en realizaciones de la invención es m⁷G(5')ppp(5')G.

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

En la técnica se conocen diversos análogos de caperuza m⁷G, muchos de los cuales están disponibles comercialmente. Estos incluyen el m⁷GpppG descrito anteriormente, así como los análogos de caperuza ARCA 3'-OCH₃ y 2'-OCH₃ (Jemielity, J. et al., RNA, 9: 1108-1122 (2003)). Los análogos de caperuza adicionales para uso en realizaciones de la invención incluyen análogos de dinucleósido tetrafosfato N7-bencilado (descritos en Grudzien, E. et al., RNA, 10: 1479-1487 (2004)), análogos de caperuza de fosforotioato (descritos en Grudzien-Nogalska, E., et al., RNA, 13: 1745-1755 (2007)), y análogos de caperuza (incluidos análogos de caperuza biotinilados) descritos en las patentes de EE. UU. núms. 8.093.367 y 8.304.529.

También se describen estructuras de caperuza adicionales en la Solicitud de EE. UU. publicada n.º US 2016/0032356 y en la Solicitud Provisional de EE. UU. 62/464.327, presentada el 27 de febrero de 2017.

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 codificante con ARN ligasa (véase, por ejemplo, Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2ª ed., ed. de 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 típicamente 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 sensible al hierro. En algunas realizaciones, una región no traducida en 5' puede tener entre alrededor de 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 de 5' UTR puede incluir una secuencia parcial de un gen temprano inmediato 1 (IE1) del 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 aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63), así como composiciones farmacéuticas y liposomales que comprenden tales lípidos, se pueden usar en formulaciones para facilitar la administración de materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más polinucleótidos, tal como ARNm) a, y la posterior transfección de una o más células diana. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los lípidos catiónicos descritos aquí (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 aquí puede administrarse a través de un vehículo de administración que comprende un compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63).

Como se usan aquí, las expresiones "vehículo de administración", "vehículo de transferencia", "nanopartícula", o equivalentes gramaticales de los mismos, se usan indistintamente.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 mejorada (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 descritas aquí (por ejemplo, una formulación liposomal que comprende un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 usa aquí, 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. La expresión "eficiencia de la transfección" se refiere a la cantidad relativa de tal material encapsulado (por ejemplo, polinucleótidos) absorbido, introducido y/o expresado por la célula diana que está sujeta 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 aquí demuestran altas eficiencias de transfección, mejorando así la probabilidad de que se administren dosis apropiadas de los materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más polinucleótidos) al sitio de la patología y se expresen subsiguientemente, mientras que al mismo tiempo se minimizan los posibles efectos adversos sistémicos o la toxicidad asociada con el compuesto o sus contenidos encapsulados.

Después de la transfección de una o más células diana mediante, por ejemplo, los polinucleótidos encapsulados en una o más nanopartículas lipídicas que comprenden las composiciones farmacéuticas o liposomales descritas aquí, la producción del producto (por ejemplo, un polipéptido o proteína) codificado por tal polinucleótido puede estimularse preferiblemente, y se potencia la capacidad de tales 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 mejorará (es decir, aumentará) la producción de la proteína o enzima codificada por tal ARNm.

Además, los vehículos de administración descritos aquí (por ejemplo, vehículos de administración liposomales) pueden prepararse para distribuirse preferentemente a otros tejidos, células u órganos diana, tales como el corazón, los pulmones, los riñones y 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 los productos polipeptídicos funcionales producirse (y en algunos casos excretarse), 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.

Se puede usar el enriquecimiento de composiciones liposomales con uno o más de los lípidos catiónicos descritos aquí como un medio para mejorar (por ejemplo, reducir) la toxicidad o de otro modo conferir una o más propiedades deseadas a tal composición liposomal enriquecida (por ejemplo, administración mejorada de los polinucleótidos encapsulados a una o más células diana, y/o toxicidad in vivo reducida 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.

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, los compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se pueden usar como componente de una composición liposomal para facilitar o mejorar la administración y liberación de materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos) a una o más células diana (por ejemplo, permeando o fusionando con las membranas lipídicas de tales células diana).

Como se usan aquí, los vehículos de administración liposomales, por ejemplo nanopartículas lipídicas, generalmente se caracterizan como vesículas microscópicas que tienen un espacio acuático interior secuestrado de un medio externo 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 anfófilos 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, tales composiciones (por ejemplo, composiciones liposomales) se cargan con materiales o los encapsulan de otro modo, tales 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 en el que al menos un lípido modificado con PEG es un compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63). En realizaciones, una composición comprende un ARNm que codifica una proteína (por ejemplo, cualquier proteína descrita aquí). 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 la que el liposoma comprende cualquier compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) como se describe aquí.

En realizaciones, un ácido nucleico es un ARNm que codifica un péptido o proteína. En realizaciones, un ARNm codifica un péptido o proteína 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 proteína 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)). Aún se describen aquí 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 proteína) comprende uno o más compuestos descritos aquí ((por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63).

Por ejemplo, la cantidad de un compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 aquí, un compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) está presente en una cantidad que es alrededor de 1 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 compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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, tal como vehículo de administración liposomal.

En realizaciones, la cantidad de un compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 compuesto como se describe aquí ((por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 tal 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 compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63). En realizaciones, un vehículo de administración (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal tal 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 compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63). En realizaciones, un vehículo de administración (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal tal 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 compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63). 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).

La cantidad de un compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 composiciones farmacéuticas descritas aquí, un compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) puede comprender de alrededor de 0,1 % en moles a alrededor de 50 % en moles, o de 0,5 % en moles a alrededor de 50 % en moles, o de 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 compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 compuesto como se describe (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) 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 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, tales composiciones farmacéuticas (por ejemplo, liposomales) comprenden: uno o más lípidos modificados con PEG 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 proteína) comprende uno o más compuestos como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) y uno o más lípidos seleccionados 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 proteína) comprende uno o más compuestos como se describe aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63); uno o más lípidos seleccionados 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 proteína) comprende uno o más compuestos como se describe aquí ((por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63), así como uno o más lípidos seleccionados del grupo que consiste en un lípido catiónico, un lípido no catiónico, un lípido PEGilado, y un lípido a base de colesterol.

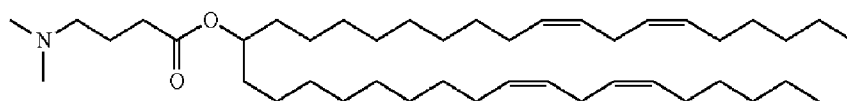
Según diversas realizaciones, la selección de lípidos catiónicos, lípidos no catiónicos y/o lípidos modificados con PEG comprendidos por la nanopartícula lipídica, así como la relación molar relativa de tales lípidos entre sí, se basa en las características del o de los lípidos seleccionados, la naturaleza 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 o de los lípidos seleccionados. Por tanto, las relaciones molares pueden ajustarse en consecuencia.

Lípidos catiónicos

Además de cualquiera de los compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63), una composición puede comprender uno o más lípidos catiónicos adicionales.

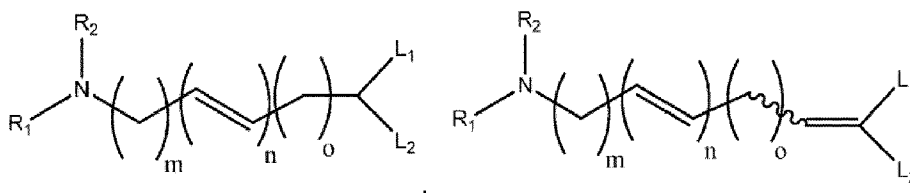
En algunas realizaciones, los liposomas pueden comprender uno o más lípidos catiónicos adicionales. Como se usa aquí, la frase "lípidos catiónicos" se refiere a cualquiera de varias especies de lípidos que tienen una carga positiva neta a un pH seleccionado, tal como un pH fisiológico. En la bibliografía 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:



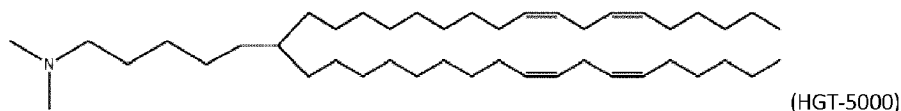
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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:

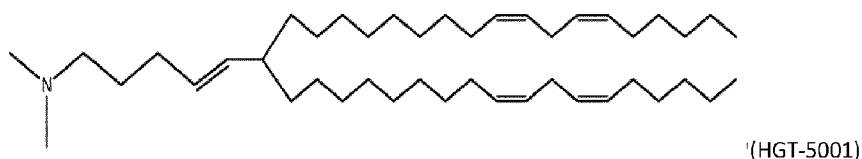


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo de C_1 - C_{20} opcionalmente sustituido, variablemente saturado o insaturado, y un acilo de C_6 - C_{20} opcionalmente sustituido, variablemente saturado o insaturado; en la que L_1 y L_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo de C_1 - C_{30} opcionalmente sustituido, un alqueno de C_1 - C_{30} variablemente insaturado opcionalmente sustituido, y un alquino de C_1 - C_{30} opcionalmente sustituido; en la que m y o se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en cero y cualquier número entero positivo (por ejemplo, en la que m es tres); y en la que n es cero o cualquier número entero positivo (por ejemplo, en la que n es uno). En ciertas realizaciones, las

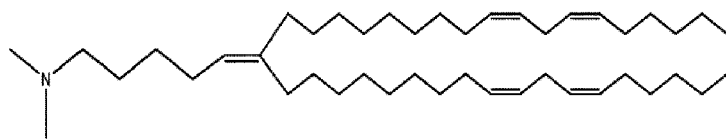
composiciones incluyen el lípido catiónico (15Z, 18Z)-N,N-dimetil-6-(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-il)tetracosa-15,18-dien-1-amina ("HGT5000"), que tiene una estructura de compuesto de:



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:



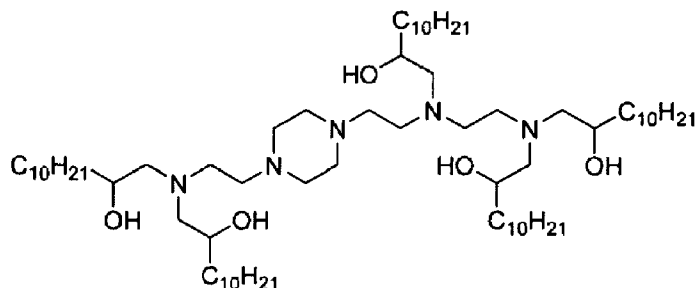
y sus sales farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen el lípido catiónico y (15Z,18Z)-N,N-dimetil-6-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-il)tetracosa-5,15,18-trien-1-amina ("HGT5002"), que tiene una estructura de compuesto de:



(HGT-5002)

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

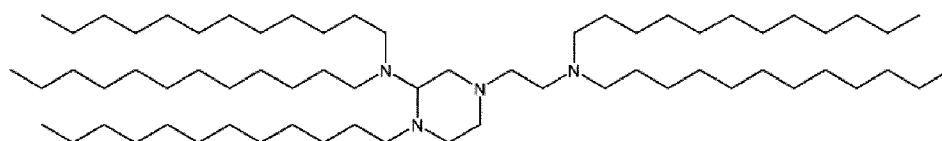
- 5 Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen lípidos catiónicos descritos como lípidos de aminoalcoholes en la Publicación de Patente Internacional WO 2010/053572. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura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



10

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

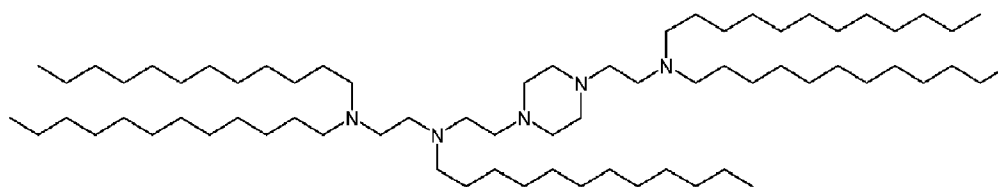
- 15 Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en la Publicación de Patente Internacional WO 2016/118725. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto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



20

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 25 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:

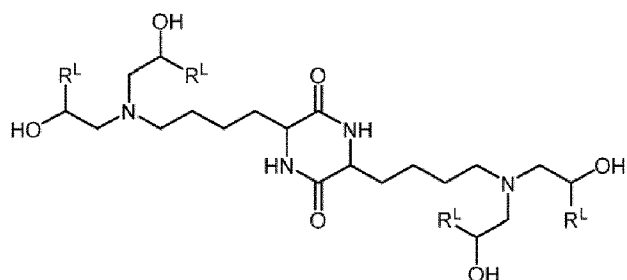


25

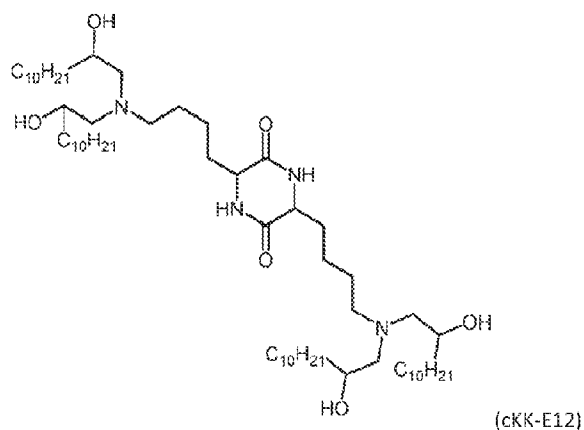
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 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.

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

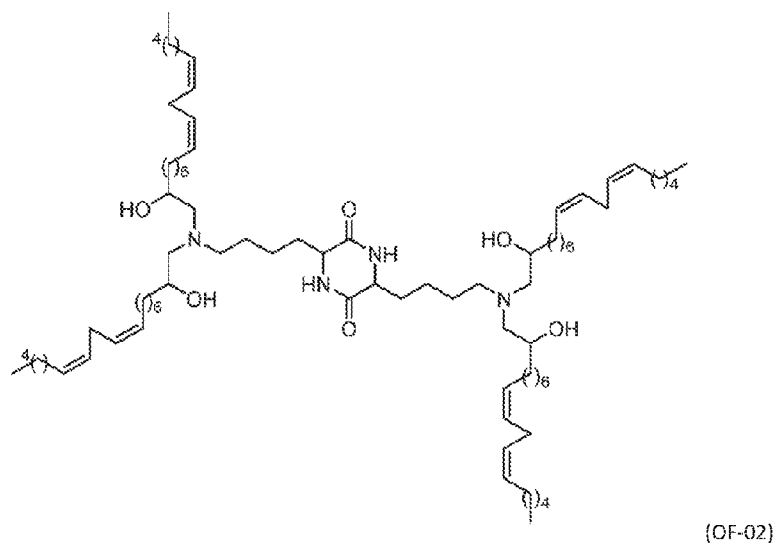


- 5 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que cada aparición de R^L es independientemente alqueno de C_6 - C_{40} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



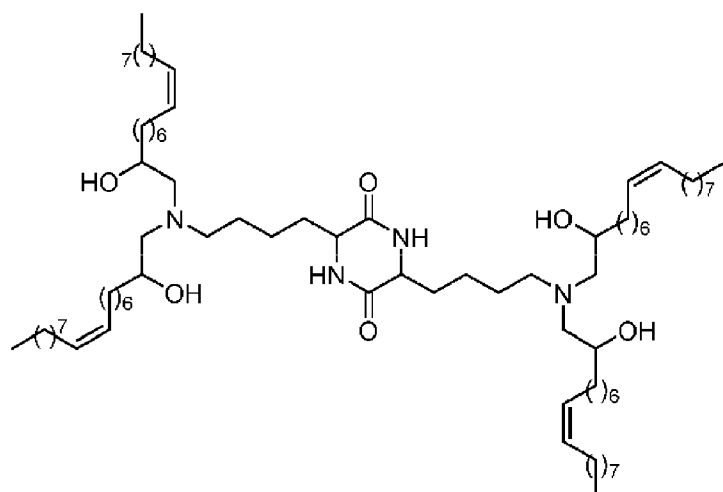
- 10 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



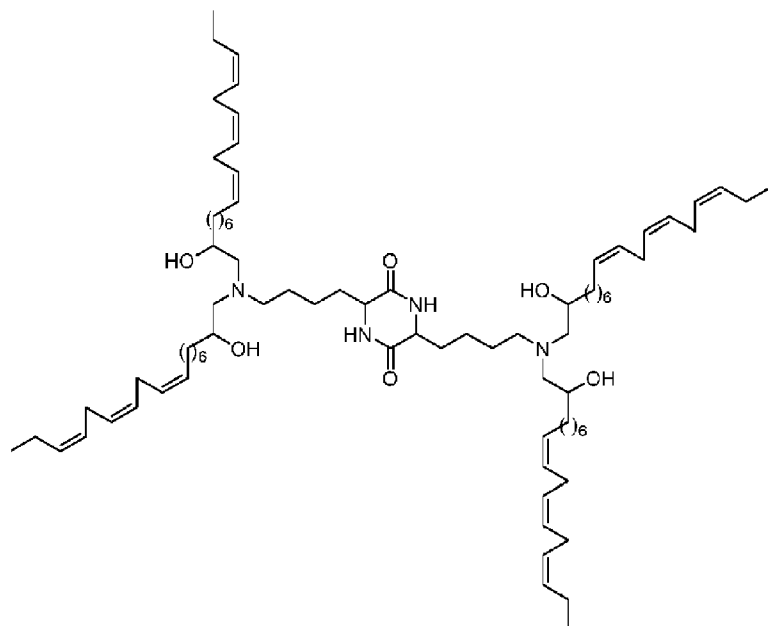
- 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

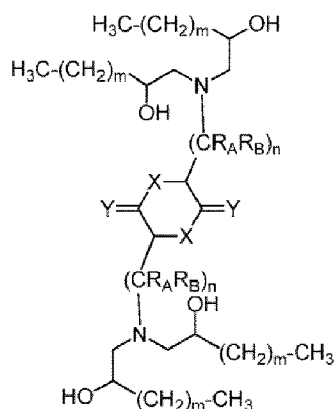
- 5 En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



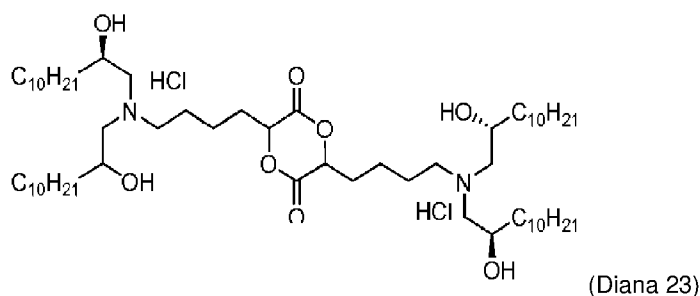
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 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 2015/184256

- 15 En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico de la siguiente fórmula:

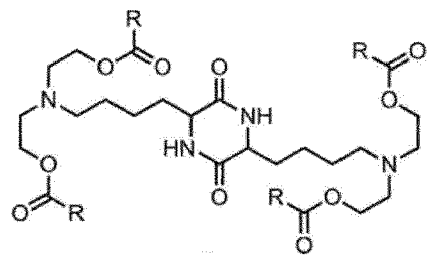


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada X es independientemente O o S; cada Y es independientemente O o S; cada m es independientemente 0 a 20; cada n es independientemente 1 a 6; cada R_A es independientemente hidrógeno, alquilo de C1-50 opcionalmente sustituido, alqueno de C2-50 opcionalmente sustituido, alquino de C2-50 opcionalmente sustituido, carbociclilo de C3-10 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, arilo de C6-14 opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido, o halógeno; y cada R_B es independientemente hidrógeno, alquilo de C1-50 opcionalmente sustituido, alqueno de C2-50 opcionalmente sustituido, alquino de C2-50 opcionalmente sustituido, carbociclilo de C3-10 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, arilo de C6-14 opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, o halógeno. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico, "Target 23", 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 2016/004202. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



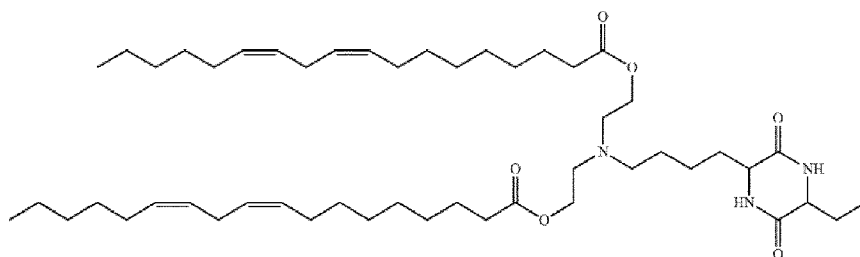
en la que

R =



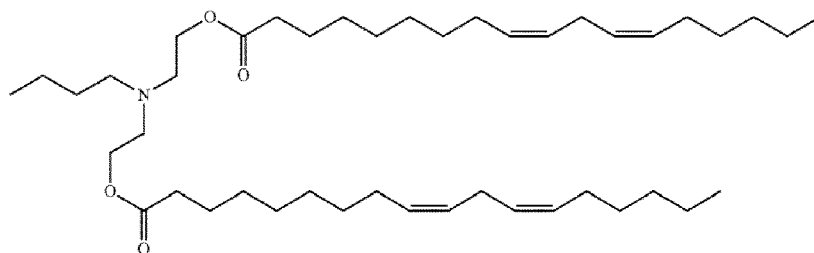
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



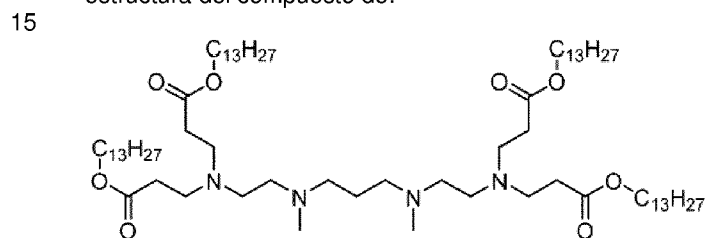
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



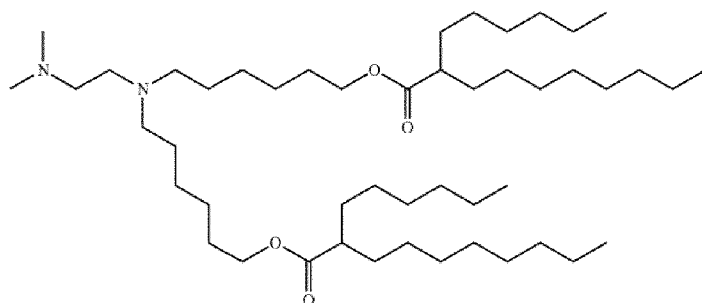
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 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:



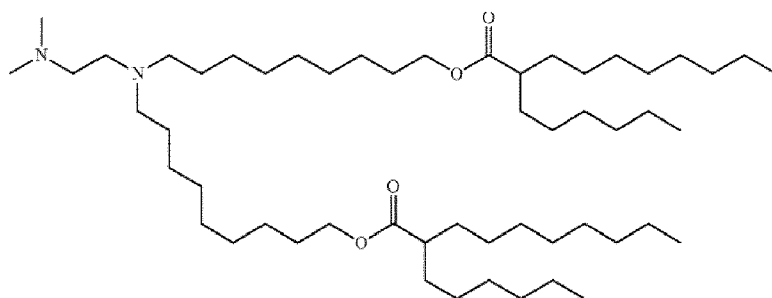
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describen en la Publicación de Patente Internacional WO 2015/199952. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



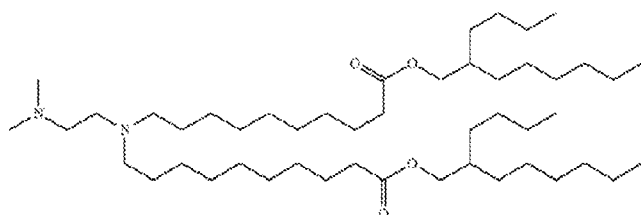
- 25 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



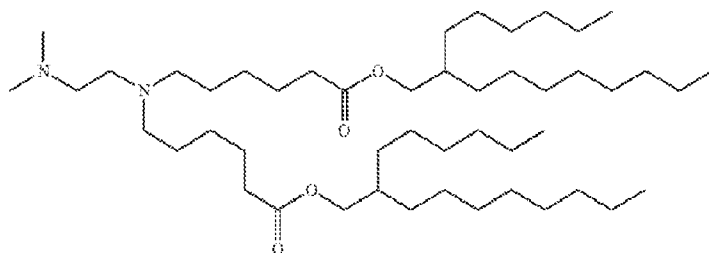
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



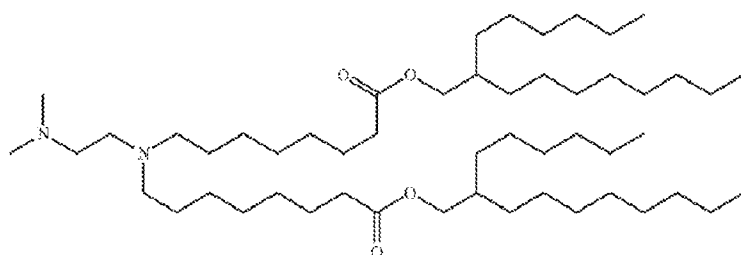
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



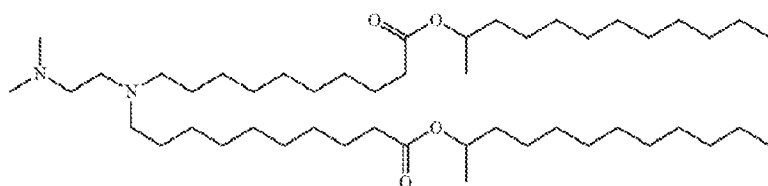
- 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



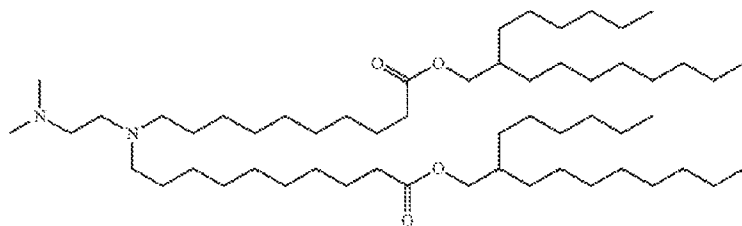
- 20 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



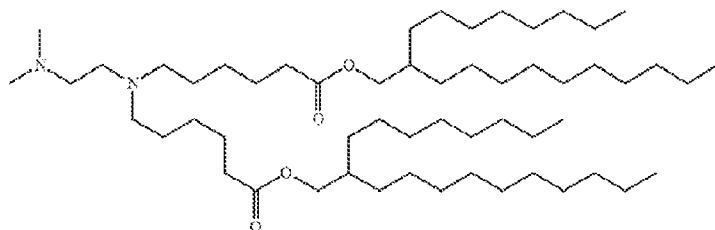
- 25 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



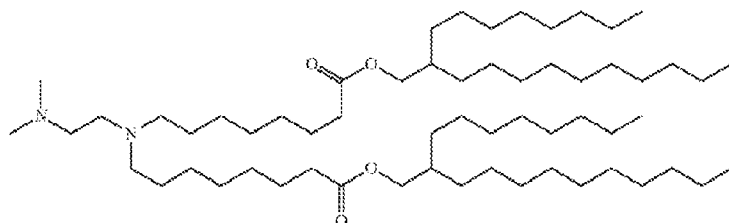
5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



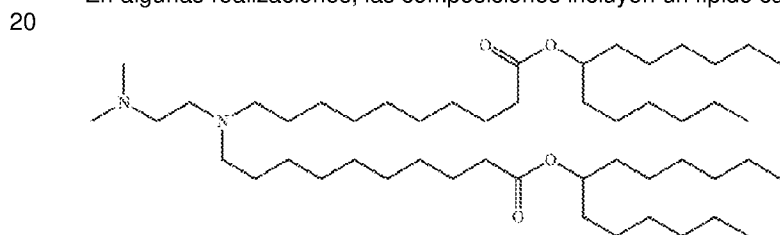
10 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



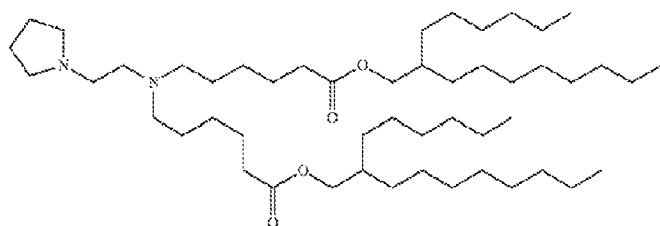
15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



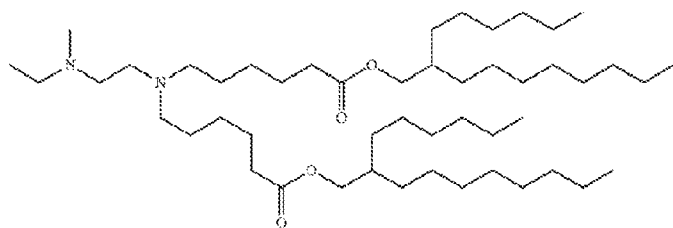
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



30 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

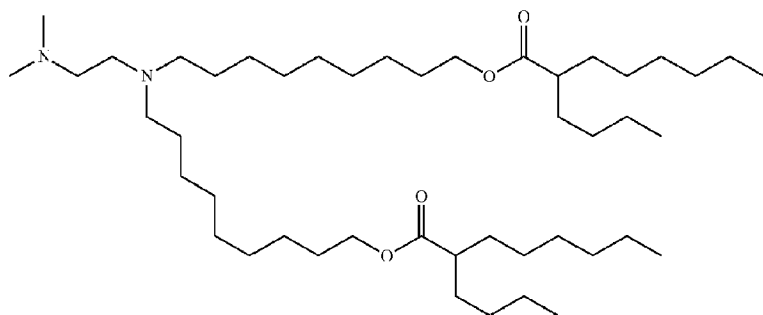
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

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

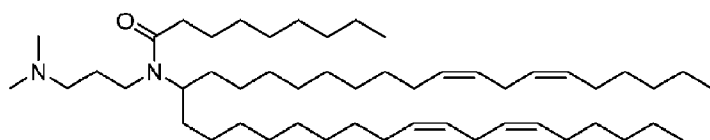


y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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 2017/004143.

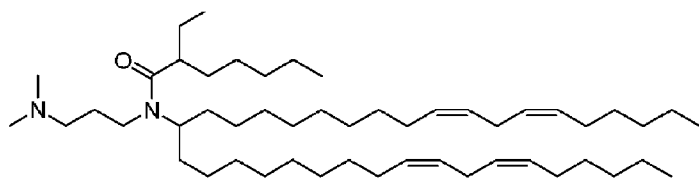
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

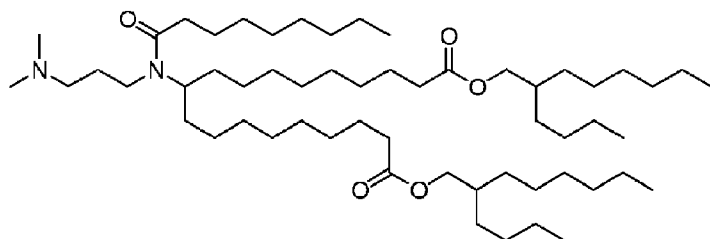
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

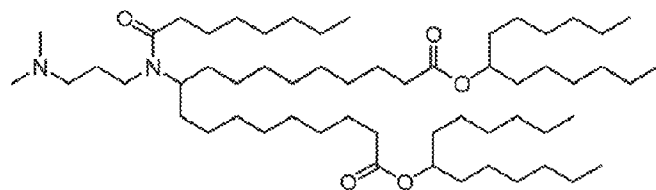
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

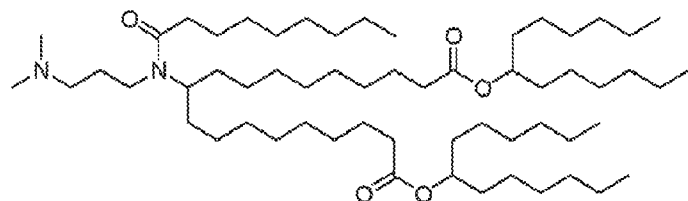
30

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



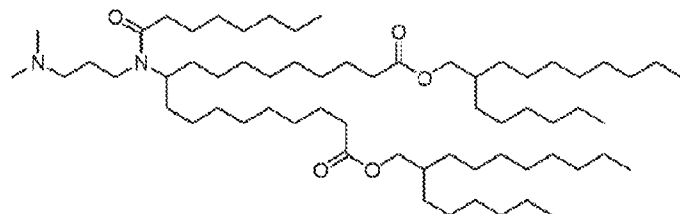
5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



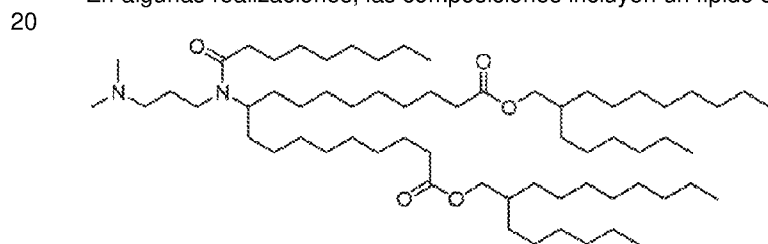
10 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



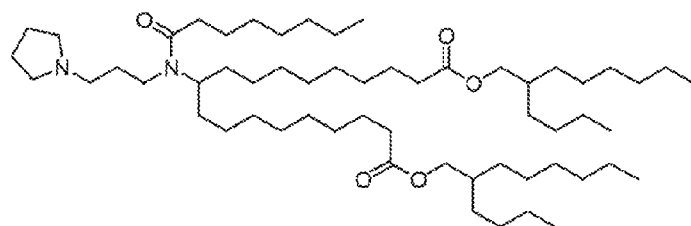
15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



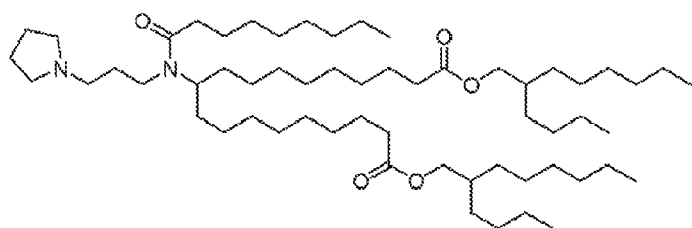
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



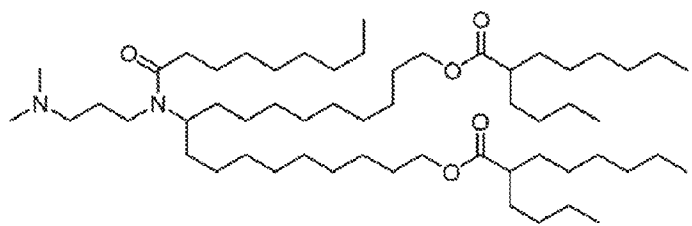
30 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



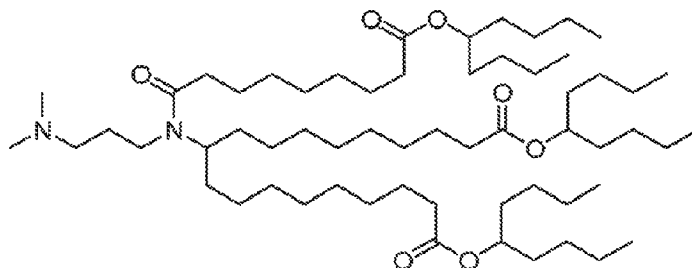
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



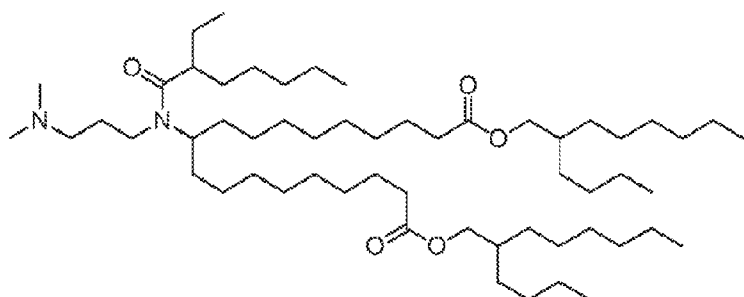
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



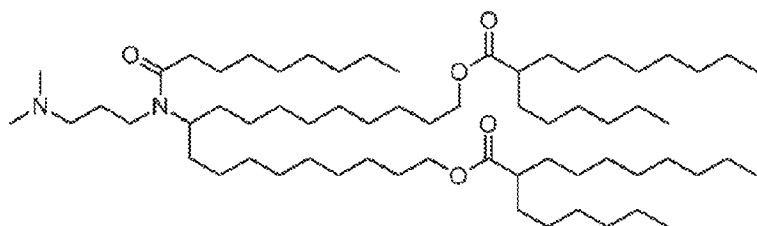
- 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



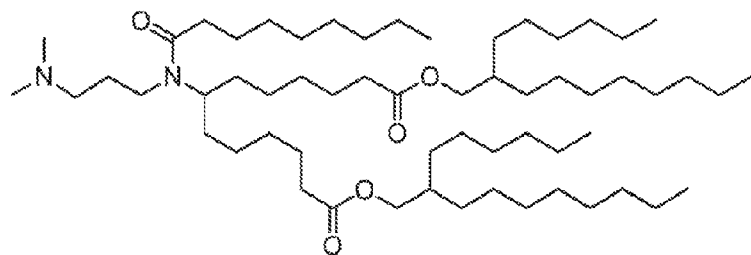
- 20 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



- 25 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

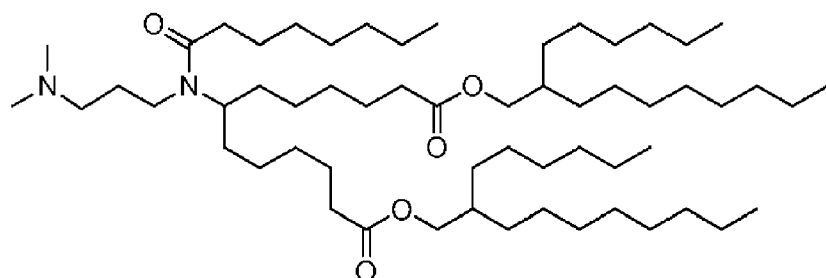
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



5

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

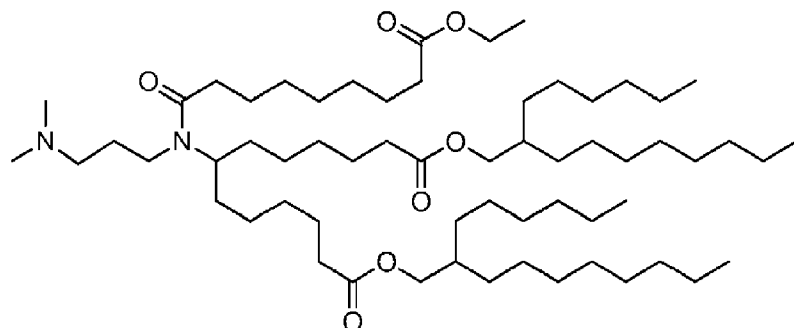


10

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

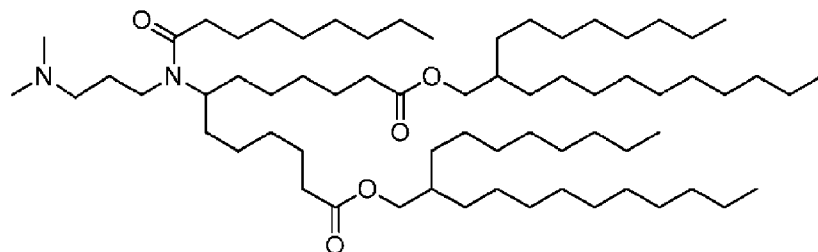
15



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

20



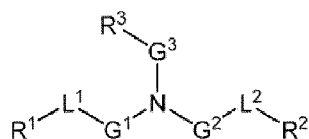
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

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

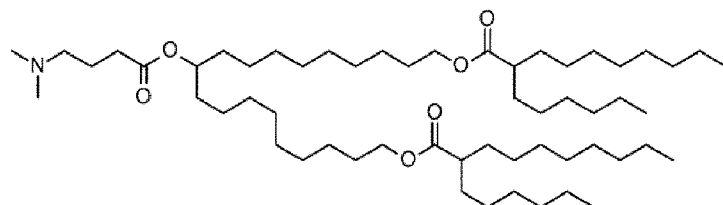
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico de la siguiente fórmula:

30



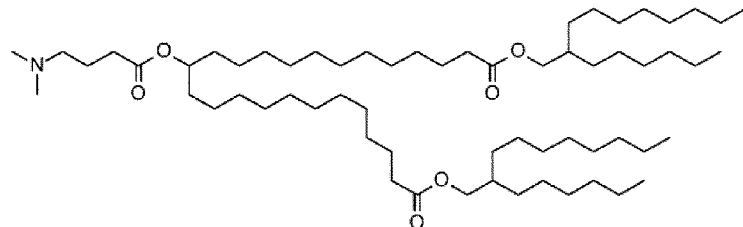
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que uno de L^1 o L^2 es $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{=O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_x$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{=O})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{=O})-$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})-$, $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^a$, o $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{O}-$; y el tro 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 alquileo de C_1 - C_{12} o alquenileno de C_1 - C_{12} no sustituido; G^3 es alquileo de C_1 - C_{24} , alquenileno de C_1 - C_{24} , cicloalquileo de C_3 - C_8 , cicloalquenileno de C_3 - C_8 ; R^a es H o alquilo de C_1 - C_{12} ; R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo de C_6 - C_{24} o alquenilo de C_6 - 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 de C_1 - C_{12} ; R^5 es H o alquilo de C_1 - 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:



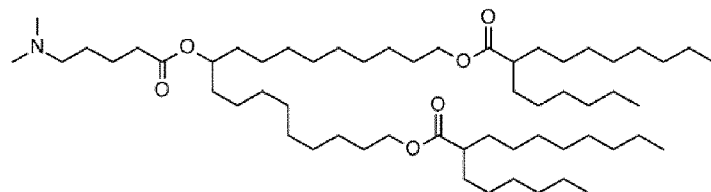
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



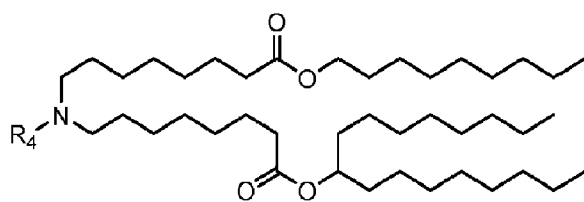
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

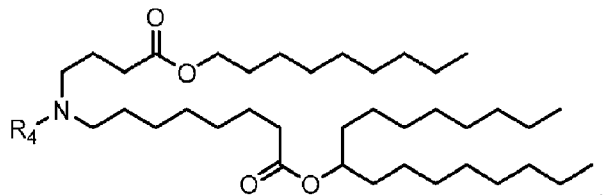
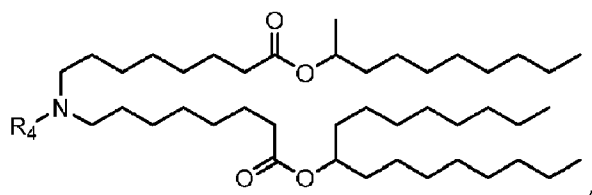
En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene la estructura del compuesto:



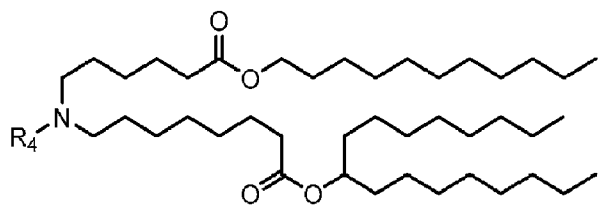
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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:



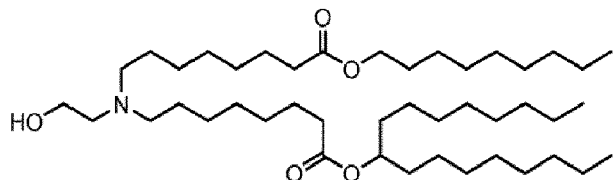


5 y



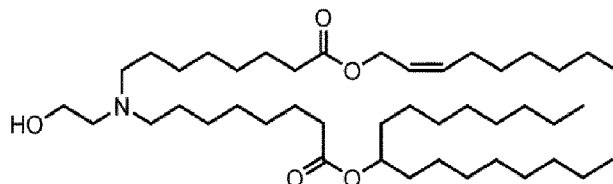
10 y sus sales farmacéuticamente aceptables. Para cualquiera de estas cuatro fórmulas, R^4 se selecciona independientemente de $-(CH_2)_nQ$ y $-(CH_2)_nCHQR$; Q se selecciona del grupo que consiste en - OR, -OH, - $O(CH_2)_nN(R)_2$, -OC(O)R, -CX₃, -CN, -N(R)C(O)R, -N(H)C(O)R, -N(R)S(O)₂R, -N(H)S(O)₂R, - 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 de C₁₋₃, alquenilo de C₂₋₃, y H; y n es 1, 2 o 3.

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



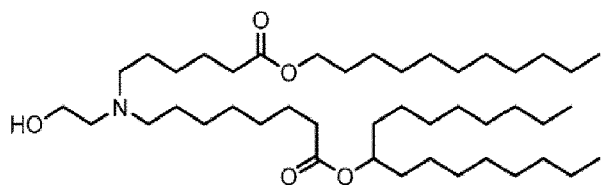
20 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



25 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

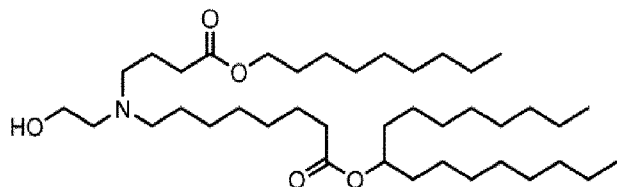


30

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

5

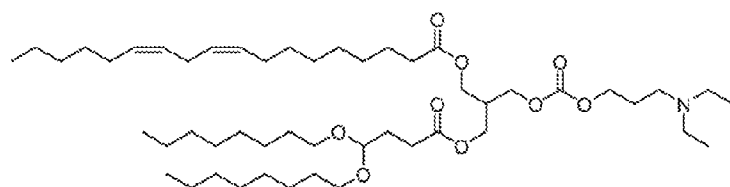


y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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.

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

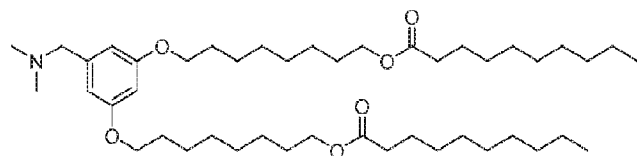
15



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

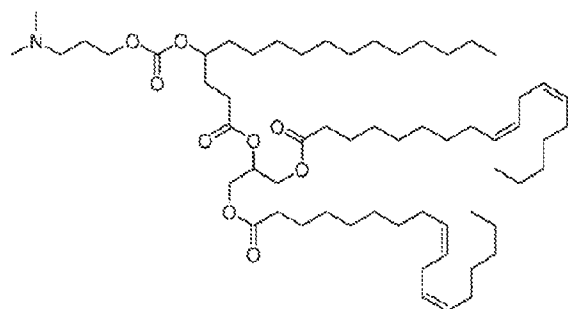
En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:

20



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

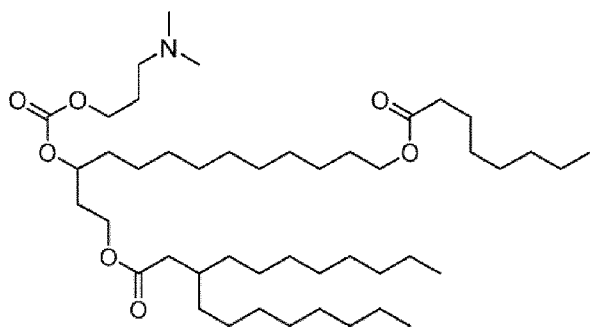
25 En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico que tiene una estructura de compuesto de:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

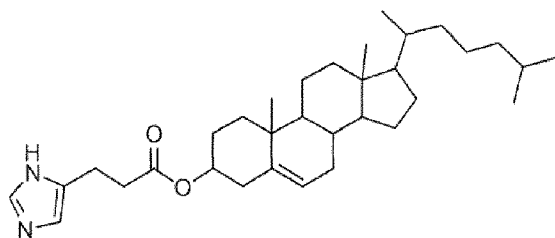
30

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



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

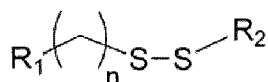
- 5 Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen lípidos catiónicos a base de colesterol. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen éster de imidazol colesterol o "ICE", que tiene una estructura de compuesto de:



(ICE)

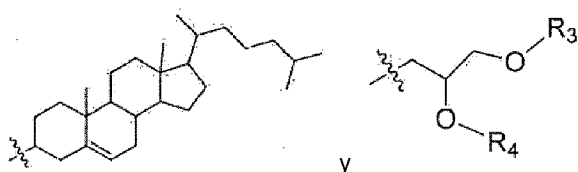
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros lípidos catiónicos adicionales adecuados para uso en las composiciones incluyen lípidos catiónicos escindibles 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:



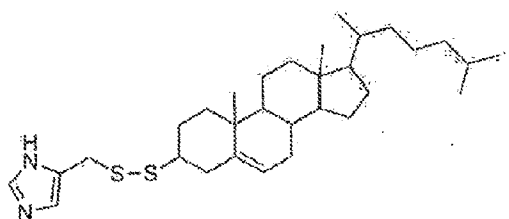
en la que R_1 se selecciona del grupo que consiste en imidazol, guanidinio, amino, imina, enamina, un alquilamino opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquilamino tal como dimetilamino) y piridilo;

en la que R_2 se selecciona del grupo que consiste en una de las dos fórmulas siguientes:



y en las que cada uno de R_3 y R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un alquilo de C_6 - C_{20} opcionalmente sustituido, variablemente saturado o insaturado, y un acilo de 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).

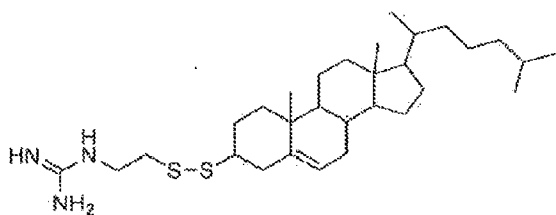
En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico, "HGT4001", que tiene una estructura de compuesto de:



(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.

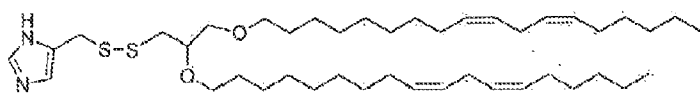
En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico, "HGT4003", que tiene una estructura de compuesto de:



- 15 (HGT4003)

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

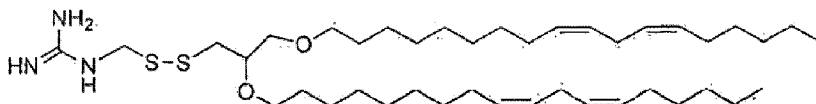
- 20 En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un lípido catiónico, "HGT4004", que tiene una estructura de compuesto de:



(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.

- 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. nº 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-carboxiespermidilglicinadiotadecilamida ("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. nº 5.171.678; patente

de EE. UU. nº 5.334.761); 1,2-dioleoil-3-dimetilamonio-propano ("DODAP"); 1,2-Dioleoil-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-dimiristiloxiprop-3-il)-N,N-dimetil-N-hidroxiethylamonio ("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-(cis,cis-9,12-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]propano-1-amina ("Octil-CLinDMA (2R)"); (2S)-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 (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 uno de un resto de imidazol, dialquilamino, o guanidinio.

En algunas realizaciones, uno o más lípidos catiónicos adecuados para las composiciones incluyen 2,2-Dilinoil-1,4-dimetilaminoetil 1-[1,3]-dioxolano ("XTC"); (3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetrahidro-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, las composiciones incluyen uno o más lípidos catiónicos que constituyen al menos alrededor de 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, o 70%, medido en peso, del contenido total de lípidos en la composición, por ejemplo una nanopartícula lipídica. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen uno o más lípidos catiónicos que constituyen al menos alrededor de 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, o 70%, medido como % en moles, del contenido total de lípidos en la composición, por ejemplo una nanopartícula lipídica. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen uno o más lípidos catiónicos que constituyen alrededor de 30-70 % (por ejemplo, alrededor de 30-65 %, alrededor de 30-60 %, alrededor de 30-55 %, alrededor de 30-50 %, alrededor de 30-45 %, alrededor de 30-40 %, alrededor de 35-50 %, alrededor de 35-45 %, o alrededor de 35-40 %), medido en peso, del contenido total de lípidos en la composición, por ejemplo una nanopartícula lipídica. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen uno o más lípidos catiónicos que constituyen alrededor de 30-70 % (por ejemplo, alrededor de 30-65 %, alrededor de 30-60 %, alrededor de 30-55 %, alrededor de 30-50 %, alrededor de 30-45 %, alrededor de 30-40 %, alrededor de 35-50 %, alrededor de 35-45 %, o alrededor de 35-40 %), medido como % en moles, del contenido total de lípidos en la composición, por ejemplo una nanopartícula lipídica.

Lípidos auxiliares

Las composiciones (por ejemplo, composiciones liposomales) también pueden comprender uno o más lípidos auxiliares. Tales lípidos auxiliares incluyen lípidos no catiónicos. Como se usa aquí, la frase "lípidos no catiónicos" se refiere a cualquier lípido neutro, bipolar o aniónico. Como se usa aquí, la frase "lípidos aniónicos" 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, diestearoilfosfatidilcolina (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), dimiristoilfosfoetanilamina (DMPE), diestearoilfosfatidiletanolamina (DSPE), 16-O-monometil PE, 16-O-dimetil PE, 18-1-trans PE, 1-estearoil-2-oleoilfosfatidiletanolamina (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.

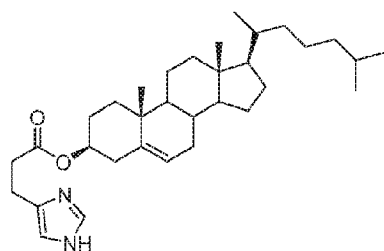
En algunas realizaciones, un lípido no catiónico puede estar presente en una proporción molar (% en moles) de alrededor de 5 % a alrededor de 90 %, alrededor de 5 % a alrededor de 70 %, alrededor de 5 % a alrededor de 50 %, alrededor de 5 % a alrededor de 40 %, alrededor de 5 % a alrededor de 30 %, alrededor 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 relación 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 basados en 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); Lobo et al. BioTechniques 23, 139 (1997); patente de EE. UU. 5.744.335), o éster de imidazol colesterol (ICE), que tiene la siguiente estructura,



("ICE").

En algunas realizaciones, un lípido a base de colesterol puede estar presente en una relación 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.

5 **Lípidos pegilados**

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

10 Por ejemplo, el uso de fosfolípidos modificados con polietilenglicol (PEG) y lípidos derivatizados tales como ceramidas derivatizadas (PEG-CER), incluyendo N-octanoil-esfingosina-1-[succinil(metoxipolietilenglicol)-2000] (C8 PEG-2000 ceramida), también se contempla en la presente invención en combinación con uno o más de los compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1- 63) y, en algunas realizaciones, otros lípidos juntos que comprenden el liposoma. En algunas
15 realizaciones, los lípidos intercambiables particularmente útiles son PEG-ceramidas que tienen cadenas de acilo más cortas (por ejemplo, C₁₄ o C₁₈).

Lípidos modificados con PEG adicionales contemplados (también denominados aquí lípido PEGilado, término que es intercambiable con lípido modificado con PEG) incluyen, pero no se limitan a, una cadena de polietilenglicol de hasta
20 5 kDa de longitud unida covalentemente a un lípido con cadena o cadenas 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
25 fuera de la formulación *in vivo* (véase la patente de EE. UU. nº 5.885.613).

Otros fosfolípidos modificados con PEG y lípidos derivatizados de la presente invención pueden estar presentes en una relación molar (% en moles) de alrededor de 0% a alrededor de 15%, alrededor de 0,5% a alrededor de 15%,
30 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%,
35 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 compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se pueden usar en la preparación de composiciones (por ejemplo,
40 para construir composiciones liposomales) que facilitan o potencian la administración y liberación de materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más polinucleótidos terapéuticos) a una o más células diana (por ejemplo, permeando o fusionando con las membranas lipídicas de tales células diana).

45 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 aquí, 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.

50 De manera similar, en ciertas realizaciones, los compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se pueden usar para preparar vehículos liposomales que se caracterizan por su reducida toxicidad *in vivo*. En ciertas realizaciones, la toxicidad reducida es una función de las altas eficiencias de transfección asociadas con las composiciones descritas aquí, de modo que se puede administrar una cantidad reducida de tal composición al sujeto para lograr una respuesta
55 o resultado terapéutico deseado.

Por tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) y ácidos nucleicos proporcionadas por la presente invención se pueden usar para diversos fines terapéuticos. Para facilitar la
60 administración de ácidos nucleicos *in vivo*, un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) y ácidos nucleicos se pueden formular en combinación con uno o más vehículos farmacéuticos adicionales, ligandos seleccionadores de dianas, o reactivos estabilizantes. En algunas realizaciones, un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se puede formular
65 mediante una disolución lipídica premezclada. En otras realizaciones, una composición que comprende un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera

de los Compuestos 1-63) se puede formular 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.

5 Las vías de administración adecuadas incluyen, por ejemplo, administración oral, rectal, vaginal, transmucosal, 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
10 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).

15 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
20 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 pastillas 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
25 vaginal; o incluso puede administrarse al ojo mediante el uso de cremas, gotas, o incluso inyecciones.

Las composiciones descritas aquí pueden comprender péptidos que codifican ARNm, incluidos los descritos aquí (por ejemplo, un polipéptido tal como una proteína).

30 En realizaciones, un ARNm codifica un polipéptido.

En realizaciones, un ARNm codifica una proteína.

35 Se describen aquí péptidos ejemplares codificados por ARNm (por ejemplo, proteínas ejemplares codificadas por ARNm).

La presente invención proporciona una composición que tiene moléculas de ARNm de longitud completa que codifican un péptido o proteína 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 administra a un sujeto humano, para uso en métodos para
40 administrar dicha composición.

La descripción proporciona los siguientes casos de métodos para producir una composición terapéutica que, aunque no se reivindican, son útiles para comprender cómo preparar composiciones terapéuticas de la presente invención. Las composiciones de la presente invención pueden obtenerse a partir de cualesquiera de los métodos descritos para
45 producir composiciones terapéuticas. Por consiguiente, en ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que comprende ARNm de longitud completa que codifica un péptido o proteína para uso en la administración o el tratamiento del pulmón de un sujeto o una célula pulmonar. En ciertos casos, la presente descripción 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
50 quística (CFTR)

. En ciertos casos, la presente descripción 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 ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene
55 ARNm de longitud completa que codifica la proteína de la cadena 1 intermedia axonemal de dineína. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína de la cadena 5 pesada axonemal de dineína (DNAH5). En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína alfa-1-antitripsina. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para
60 producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína P3 de la caja forkhead (FOXP3). En ciertos casos, 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.

65 En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un péptido o proteína para uso en la administración o tratamiento del hígado

de un sujeto o una célula hepática. Dichos péptidos y polipéptidos pueden incluir aquellos asociados con un trastorno del ciclo de la urea, asociados con un trastorno de almacenamiento lisosomal, con un trastorno de almacenamiento de glucógeno, asociados con un trastorno del metabolismo de aminoácidos, asociados con un metabolismo de lípidos o trastorno fibrótico, asociados con acidemia metilmalónica, o asociado con cualquier otro trastorno metabólico para el cual la administración o el tratamiento del hígado o de una célula hepática con ARNm de longitud completa enriquecido proporciona un beneficio terapéutico.

En ciertos casos, la presente descripción 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 ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC). En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína arginosuccinato sintetasa 1. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína carbamoil fosfato sintetasa I. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína arginosuccinato liasa. En ciertos casos la presente descripción

proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína arginasa.

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

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una proteína asociada con un trastorno de almacenamiento de glucógeno. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína alfa-glucosidasa ácida. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína glucosa-6-fosfatasa (G6PC). En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método

para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína glucógeno fosforilasa hepática. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína fosfoglicerato mutasa muscular. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la enzima desramificante del glucógeno.

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una proteína asociada con el metabolismo de aminoácidos. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la enzima propionil-CoA caboxilasa. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la enzima oxalasa alanina-glioxilato aminotransferasa.

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una proteína asociada con un metabolismo de lípidos o un trastorno fibrótico. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un inhibidor de mTOR. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína ATPasa 8B1 (ATP8B1) transportadora de fosfolípidos. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica uno o más inhibidores de NF-kappa B, tales como uno o más de I-kappa B alfa, regulador 1 de desarrollo relacionado con interferón (IFRD1), y Sirtuina 1 (SIRT1). En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína PPAR-gamma o una variante activa.

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una proteína asociada con la acidemia metilmalónica. Por ejemplo, en ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína metilmalonil CoA mutasa. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un

método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína metilmalonil CoA epimerasa.

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa para la cual la administración al o el tratamiento del hígado puede proporcionar un beneficio terapéutico. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína ATP7B, también conocida como proteína de la enfermedad de Wilson. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la enzima porfobilinógeno desaminasa. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una o varias enzimas de coagulación, tales como el Factor VIII, el Factor IX, el Factor VII, y el Factor X. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína de hemocromatosis humana (HFE).

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un péptido o proteína para uso en la administración a o el tratamiento de la vasculatura cardiovascular de un sujeto o una célula cardiovascular. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína A del factor de crecimiento endotelial vascular. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína relaxina. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína 9 morfogenética ósea. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína receptora de proteína 2 morfogenética ósea.

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un péptido o proteína para uso en la administración a o el tratamiento del músculo de un sujeto o una célula muscular. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína distrofina. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína frataxina. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un péptido o proteína para uso en la administración a o el tratamiento del músculo cardíaco de un sujeto o una célula del músculo cardíaco. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una

composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una proteína que modula uno o ambos de un canal de potasio y un canal de sodio en tejido muscular o en una célula muscular. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una proteína que modula un canal Kv7.1 en tejido muscular o en una célula muscular. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una proteína que modula un canal Nav1.5 en tejido muscular o en una célula muscular.

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un péptido o proteína para uso en la administración a o el tratamiento del sistema nervioso de un sujeto o una célula del sistema nervioso. Por ejemplo, en ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína de la neurona motora 1 de supervivencia. Por ejemplo, en ciertos casos, la presente descripción

proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína de la neurona motora 2 de supervivencia. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína frataxina. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína del miembro 1 de la subfamilia D del casete de unión a ATP (ABCD1). En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína CLN3.

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un péptido o proteína para uso en la administración a o el tratamiento de la sangre o la médula ósea de un sujeto o una célula sanguínea o de la médula ósea. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína beta globina. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína tirosina cinasa de Bruton. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una o varias enzimas de coagulación, tales como el Factor VIII, Factor IX, Factor VII, y Factor X.

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un péptido o proteína para uso en la administración a o el tratamiento del riñón de un sujeto o una célula renal. En ciertos casos

la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica la proteína de cadena alfa 5 de colágeno tipo IV (COL4A5).

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

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un péptido o proteína para uso en la administración de o el tratamiento con una vacuna para un sujeto o una célula de un sujeto. Por ejemplo, en ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno de un agente infeccioso, tal como un virus. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del virus de la gripe. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del virus sincitial respiratorio. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del virus de la rabia. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno de citomegalovirus. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno de rotavirus. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene 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 ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del virus del papiloma humano. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un

antígeno de un virus del herpes simple, tal como el virus del herpes simple 1 o el virus del herpes simple 2. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno de un virus de inmunodeficiencia humana, tal como el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 o el virus de inmunodeficiencia humana tipo 2. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno de un metaneumovirus humano. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno de un virus de la parainfluenza humana, tal 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 ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del

virus de la malaria. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del virus zika. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno del virus chikungunya.

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene 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 ciertos casos, 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 ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un antígeno expresado a partir de un gen KRAS mutante.

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un anticuerpo. En ciertos casos, el anticuerpo puede ser un anticuerpo biespecífico. En ciertos casos, el anticuerpo puede formar parte de una proteína de fusión. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un anticuerpo contra OX40. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un anticuerpo contra VEGF. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un anticuerpo contra el factor alfa de necrosis tisular. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una

composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un anticuerpo contra CD3. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un anticuerpo contra CD19.

En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica un inmunomodulador. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica interleucina 12. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica interleucina 23. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene 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 ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una endonucleasa. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una proteína ADN endonucleasa de guiada por ARN, tal como la proteína Cas 9. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una proteína meganucleasa. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una proteína nucleasa efectora similar a un activador de la transcripción. En ciertos casos, la presente descripción proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud completa que codifica una proteína nucleasa de dedos de zinc.

En realizaciones, los usos terapéuticos ejemplares resultan de la administración de ARNm que codifica una proteína segregada. Por consiguiente, en realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración de ARNm que codifica una proteína segregada. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración de ARNm que codifica una o más proteínas segregadas 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 expuestos aquí, y las composiciones de la invención son para uso en métodos que pueden comprender preparar y/o administrar 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 expuestos aquí.

Tabla 1. Proteínas segregadas

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
A1E959	Proteína odontogénica asociada a ameloblastos	ODAM
A1KZ92	Proteína similar a la peroxidasa	PXDNL
A1L453	Serina proteasa 38	PRSS38

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
A1L4H1	Proteína SSC5D que contiene el dominio rico en cisteína del receptor eliminador 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 la 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	IGLC7N5
A6NHN0	Otolin-1	OTOL1
A6NHN6	Proteína 2 similar a la proteína que interactúa 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 somatomamotropina 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 del canal de cloruro activado por calcio	CLCA1
A8MTL9	Proteína HMSD similar a serpina	HMSD
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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
B1A4H2	HCG 1749481, 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 la insulina	IGF1
E9PH60	Proteína Wnt	WNT16
E9PJL6	Proteína Wnt	WNT11
F5GYM2	Proteína Wnt	WNT5B
F5H034	Proteína Wnt	WNT5B
F5H364	Proteína Wnt	WNT5B
F5H7Q6	Proteína Wnt	WNT5B
F8WCM5	Proteína INS-IGF2	INS-IGF2
F8WDR1	Proteína Wnt	WNT2

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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
J3KP00	Subunidad beta de coriogonadotropina	CGB7
J3QT02	Variante 1 de la subunidad beta de coriogonadotropina	CGB1
O00175	Quimiocina 24 con 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 el 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 de receptores 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 1.1 de adhesión de células neuronales procesada	CHL1
O00584	Ribonucleasa T2	RNASET2
O00585	Quimiocina 21 con 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
O00755	Proteína Wnt-7a	WNT7A

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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 metaloproteinasa con motivos de trombospondina 3	ADAMTS3
O15123	Angiopoyetina-2	ANGPT2
O15130	Neuropéptido FF	NPFF
O15197	Receptor 6 de efrina tipo B	EPHB6
O15204	ADAM DEC1	ADAMDEC1
O15230	Subunidad alfa-5 de laminina	LAMAS
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 con motivo C-C	CCL25
O15467	Quimiocina 16 con 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-B1	PLXNB1
O43184	Proteína 12 que contiene dominio de desintegrina y metaloproteinasa	ADAM12
O43240	Calicreína-10	KLK10
O43278	Inhibidor de proteasa tipo Kunitz 1	SPINT1

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
O43320	Factor 16 de crecimiento de fibroblastos	FGF16
O43323	Producto de proteína C del erizo del desierto	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	TMPRSS11D
O60258	Factor 17 de crecimiento de fibroblastos	FGF17
O60259	Calicreína-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	Metaloproteínasa 20 de la 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 metaloproteínasa	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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
O75173	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospodina 4	ADAMTS4
O75200	Proteína 1 similar a la proteína que interactúa 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
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	Glutathione 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 la matriz	MMP23A
O75951	Proteína 6 similar a la lisozima	LYZL6
O75973	Factor relacionado con C1q	C1QL1
O76038	Secretagoguina	SCGN
O76061	Estanniocalcina-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
ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
O94769	Proteína 2 de la 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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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
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 metaloproteinasa con motivos de trombospodina 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 la 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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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
P00748	Cadena ligera del factor de coagulación XIIa	F12
P00749	Cadena A larga del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa	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-antiquimotripsina 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 metaloproteinasas 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	Gonadolibarina-1	GNRH1
P01160	Factor natriurético auricular	NPPA
P01178	Oxitocina	OXT
P01185	Vasopresina-neurofisina 2-coceptina	AVP
P01189	Corticotropina	POMC

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P01210	PENK(237-258)	PENK
P01213	Alfa-neoendorfina	PDYN
P01215	Cadena alfa de hormonas glicoproteicas	CGA
P01222	Subunidad beta de tiotropina	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
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 la 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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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	Condrocálcina	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
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	Triptatina	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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P02787	Serotransferrina	TF
P02788	Lactoferrina-C	LTF
P02790	Hemopexina	HPX
P02808	Estatherina	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
P03971	Factor inhibidor de Mueller	AMH
P03973	Antileucoproteínasa	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 de trébol 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 la insulina	IGF1
P05060	Péptido GAWK	CHGB

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P05090	Apolipoproteína D	APOD
P05109	Proteína S100-A8	S100A8
P05111	Cadena alfa de inhibina	INH A
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
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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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
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 la quimotripsina	CELA2A
P08218	Miembro 2B de la familia de elastasa similar a la quimotripsina	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 la 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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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 la 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
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 la humanina	MTRNR2L1
P0CJ69	Proteína 2 similar a la humanina	MTRNR2L2
P0CJ70	Proteína 3 similar a la humanina	MTRNR2L3
P0CJ71	Proteína 4 similar a la humanina	MTRNR2L4
P0CJ72	Proteína 5 similar a la humanina	MTRNR2L5
P0CJ73	Proteína 6 similar a la humanina	MTRNR2L6
P0CJ74	Proteína 7 similar a la humanina	MTRNR2L7
P0CJ75	Proteína 8 similar a la humanina	MTRNR2L8
P0CJ76	Proteína 9 similar a la humanina	MTRNR2L9
P0CJ77	Proteína 10 similar a la 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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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
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 colesterolico	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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P13232	Interleucina-7	IL7
P13236	Quimiocina 4 con motivo CC	CCL4
P13284	Tiol reductasa lisosomal inducible por interferón gamma	IF130
P13500	Quimiocina 2 con motivo CC	CCL2
P13501	Quimiocina 5 con motivo CC	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
P14138	Endotelina-3	EDN3
P14174	Factor inhibidor de la migración de macrófagos	MIF
P14207	Receptor beta de folato	FOI_RZ
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 la matriz de 82 kDa	MMP9
P15018	Factor inhibidor de la leucemia	LIF
P15085	Carboxipeptidasa A1	CPA1
P15086	Carboxipeptidasa B	CPB1
P15151	Receptor de poliovirus	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 carboxilo terminal 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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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 metaloproteínasa 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
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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P20062	Transcobalamina-2	TCN2
P20142	Gastricina	PGC
P20155	Inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 2	SPINK2
P20231	Triptasa beta-2	TPSB2
P20333	Miembro 1B de la superfamilia de receptores 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-9.(IX)	COL9A1
P20851	Cadena beta de la proteína de unión a C4b	C4BPB
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 cinasa receptora erbB-3	ERBB3
P21941	Proteína de la matriz del cartilago	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 con motivo C-C	CCL1
P22455	Receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos	FGFR4
P22466	Péptido asociada al mensaje de galanina	GAL
P22692	Proteína 4 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFBP4

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P22749	Granulinsina	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
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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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
P34820	Proteína morfogenética ósea 8B	BMP8B
P35030	Tripsina-3	PRSS3
P35052	Glypicano-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 la 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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P39877	Fosfolipasa A2 dependiente de calcio	PLA2G5
P39900	Metaloelastasa de macrófagos	MMP12
P39905	Factor neurotrófico derivado de la línea celular glial	GDNF
P402,25	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
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 la 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 cinasa 3 relacionada con Fms	FLT3LG

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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	Metaloproteinasa-16 de la matriz	MMP16
P51654	Glipicano-3	GPC3
P51671	Eotaxina	CCL11
P51884	Lumicano	LUM
P51888	Prolargina	PRELP
P52798	Efrina-A4	EFNA4
P52823	Estanniocalcina-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	Arlisulfatasa F	ARSF
P55000	Proteína 1 segregada relacionada con Ly-6/uPAR	SLURP1
P55001	Proteína 2 asociada a microfibrilares	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 microfibrilares	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 con motivo C-C	CCL18
P55789	Sulhidrilo oxidasa ALR ligada 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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P56975	Neuregulina-3	NRG3
P58062	Inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 7	SPINK7
P58215	Homólogo 3 de lisil oxidasa	LOXL3
P58294	Procineticina-1.	PROK1
P58335	Receptor 2 de la toxina del ántrax	ANTXR2
P58397	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospodina 12	ADAMTS12
P58417	Neurexofilina-1	NXPH1
P58499	Proteína FAM3B	FAM3B
P59510	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospodina 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 de unión a espermatozoides de la zona pelúcida 1.	ZP1
P60985	Proteína asociada a la diferenciación de queratinocitos	KRTDAP
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	Glypican-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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
P80098	Quimiocina 7 con 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
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 de trébol 2	TFF2

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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 espermato	BSPH1
Q07654	Factor de trébol 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
Q08629	Testicano-1	SPOCK1
Q08648	Antígeno 11B asociado al espermato	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 la 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 interactúa con el complejo de aminoacil ARNt sintasa	AIMP1

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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	Glicoproteína plaquetaria Ia*	MMRN1
Q13214	Semaforina-3B	SEMA3B
Q13219	Papalisina-1	PAPPA
Q13231	Quitotriosidasa-1	CHIT1
Q13253	Noggina	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 la matriz dentinaria	DMP1
Q13361	Proteína 5 asociada a microfibrilares	MFAP5
Q13410	Subfamilia 1 de butirofilina, miembro A1	BTN1A1
Q13421	Mesotelina, forma escindida	MSLN
Q13429	Factor I de crecimiento similar a la 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
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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q14563	Semaforina-3A	SEMA3A
Q14623	Proteína de erizo indio	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 poliovirus	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 de erizo sónico	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
Q15828	Cistatina-M	CST6
Q15846	Proteína 1 similar a clusterina	CLUL1
Q15848	Adiponectina	ADIPOQ
Q16206	Proteína disulfuro-tiol oxidoreductasa	ENOX2
Q16270	Proteína 7 de unión al factor de crecimiento similar a la 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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q16568	CART(42-89)	CARTPT
Q16610	Proteína 1 de la 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
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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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	DEFB134
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 BoIA	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 la matriz extracelular relacionada con FRAS1	FREM1
Q5IJ48	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
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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q5T4W7	Artemina	ARTN
Q5T7M4	Proteína FAM132A	FAM 132A
Q5TEH8	Proteína Wnt	WNT2B
Q5TIE3	Proteína 5B1 que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	VWA5B1
Q5UCC4	Subunidad 10 del complejo proteico de la membrana del RE	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
Q5W5W9	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	Dermodina	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
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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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 dominios de helicoide enrollada	CCDC70
Q6NT32	Carboxilesterasa 5A	CES5A
C.6NT52	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
Q6P5S2	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 esperma	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	Atherina	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	Epigen	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
Q6U WQ7	Miembro 2 de la familia similar al factor de crecimiento de insulina	IGFL2
Q6UWR7	Forma soluble del miembro 6 de la familia de ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa	ENPP6
Q6UWT2	Adropina	ENHO

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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
Q6XZB0	Miembro I de lipasa	LIPI
Q6ZMM2	Proteína 5 similar a ADAMTS	ADAMTSLS

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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 metaloproteínasa con motivos de trombospondina 13	ADAMTS13
Q76M96	Proteína 80 que contiene el dominios de helicoide enrollada	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
CZ7Z4P5	Factor 7 de crecimiento/diferenciación	GDF7
Q7Z4R8	Proteína UPF0669 C6orf120	C6orf120
Q7Z4W2	Proteína 2 similar a la lisozima	LYZL2
Q7Z5A4	Serina proteasa 42	PRSS42
Q7Z5A7	Proteína FAM19A5	FAM19A5
Q7Z5A8	Proteína FAM19A3	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 TFIID 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	C5orf38
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
Q81UB2	Proteína 3 del dominio central de cuatro disulfuros WAP	WFDC3
Q81UB3	Proteína WFDC10B	WFDC10B
Q8IUB5	Proteína 13 del dominio central de cuatro disulfuros WAP	WFDC13
Q81UH2	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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q8IVN8	Proteína que contiene el dominio de somatomedina-B y trombospondina tipo 1	SBSPON
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
Q81XB1	Miembro 10 de la subfamilia C del homólogo de DnaJ	DNAJC10
Q8IXL6	Serina/treonina proteína cinasa 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 de alfa-2-macroglobulina similar a C3 y PIP	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 la matriz	MMP21
Q8N129	Homólogo 4 del dosel proteico	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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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
Q8N5W8	Proteína FAM24B	FAM24B
Q8N687	Beta-defensina 125	DEFB125
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-2.3	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-hidratado 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
QSNF86	Serina proteasa 33	PRSS33
Q8NFM7	Receptor D de interleucina-17	IL17RD
Q8NMQ5	Miembro 6 de la familia B que contiene pliegues BPI	BPIFB6
Q8NMQ6	Proteína de la familia C que contiene pliegues BPI	BPIFC

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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
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 oxidoreductasa	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 metaloproteinasa con motivos de trombospodina 17	ADAMTS17
Q8TE57	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospodina 16	ADAMTS16
Q8TE58	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospodina 15	ADAMTS15
Q8TE59	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospodina 19	ADAMTS19
Q8TE60	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospodina 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	WFIKK2
Q8WTQ1	Beta-defensina 104	DEFB104B
Q8WTR8	Netrina-5	NTN5
Q8WTU2	Proteína del grupo B que contiene un dominio rico en cisteína del receptor eliminador	SRCRB4D
Q8WU66	Proteína TSPEAR	TSPEAR

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q8WUA8	Tsukushina	TSKU
Q8WUF8	Proteína FAM172A	FAM172A
Q8WUJ1	Neuferricina	CYB5D2
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
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 metaloproteínasa con motivos de trombospondina 14	ADAMTS14
Q92484	Fosfodiesterasa 3a similar a la esfingomielinasa ácida	SMPDL3A
Q92485	Fosfodiesterasa 3b similar a la 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 con motivo C-C	CCL17
Q92626	Homólogo de peroxidasina	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-glutamil hidrolasa	GGH
Q92824	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 5	PCSK5
Q92832	Proteína NELL1 de unión a proteína cinasa 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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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
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 la mucina	MUCL1
Q96DX4	Proteína 1 que contiene el dominio de dedo RING y SPRY	RSPRY1
Q96EE4	Proteína 126 que contiene el dominios de helicoide enrollada	CCDC126
Q96GS6	Proteína FAM 108A1 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
CZ96KX0	Proteína 4 similar a la lisozima	LYZL4
Q96L15	Ecto-ADP-ribosiltransferasa 5	ARTS
Q96LB8	Proteína 4 de reconocimiento de peptidoglicanos	PGLYRP4

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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(XXI)	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	SCG 83A1
Q96QU1	Protocadherina-15	PCDH15
Q96QV1	Proteína que interactúa 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	CSF-3R
Q99102	Cadena alfa de mucina-4	MUC4
Q99217	Amelogenina, isoforma X	AMELX
Q99218	Amelogenina, isoforma Y	AMELY
Q99435	Proteína NELL2 de unión a proteína cinasa C	NELL2
Q99470	Factor 2 derivado de células estromales	SDF2
Q99542	Metaloproteinasa-19 de la matriz	MMP19
Q99574	Neuroserpina	SERPINI1
Q99584	Proteína S100-A13	S100A13
Q99616	Quimiocina 13 con motivo C-C	CCL13
Q99645	Epifancin	EPYC
Q99674	Proteína 1 del regulador del crecimiento celular con dominio manual de EF	CGREF1
Q99715	Cadena de colágeno alfa-1(XII)	COL12A1

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q99727	Inhibidor de metaloproteínasa 4	TIMP4
Q99731	Quimiocina 19 con 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 dominios de helicoide enrollada	CCDC3
Q9BQP9	Miembro 3 de la familia A que contiene pliegues BPI	BPIFA3
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 interactúa 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 RE	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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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
Q6BXJ4	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	CFI-IR5
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	FCFBP2
Q9BYW3	Beta-defensina 126	DEFB126
Q9BYX4	Proteína 1 que contiene el dominio de helicasa C inducida por interferón	IFIH1
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 XIA	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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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	Metaloproteinasa-28 de la 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	Metaloproteinasa-27 de la matriz	MMP27
Q9H324	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 10	ADAMTS10
Q9H336	Proteína 1 que contiene el dominio LCCL de la proteína secretora rica en cisteína	CRISPLD1
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	Amino peptidasa B	RNPEP
Q9H4F8	Proteína 1 modular de unión a calcio relacionada con SPARC	SMOC1
Q9H4G1	Proteína similar a cistatina-9	CST9L
Q9H5V8	Proteína 1 que contiene el dominio CUB	CDCP1
Q9H6B9	Epóxido hidrolasa 3	EPHX3
Q9H6E4	Proteína 134 que contiene el dominios de helicoide enrollada	CCDC134
Q9H741	Proteína UPF0454 C12orf49	C12orf49

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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	FG F22
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 la 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
Q9NQ76	Fosfoglicoproteína extracelular de la matriz	MEPE
Q9NQ79	Proteína 1 ácida del cartílago	CRTAC1
Q9NR16	Proteína M160 tipo 1 rica en cisteína del receptor eliminador	CD163L1
Q9NR23	Factor 3 de crecimiento/diferenciación	GDF3
Q9NR71	Ceramidasa neutra	ASAH2
Q9NR99	Proteína 5 asociada a la remodelación de la matriz	MXRA5
Q9NRA1	Factor de crecimiento derivado de plaquetas C	PDGFC
Q9NRC9	Otoraplina	OTOR
Q9NRE1	Metaloproteinasa-26 de la matriz	MMP26
Q9NRJ3	Quimiocina 28 con motivo C-C	CCL28

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9NRM1	Eriamelina	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 neurona motora 1 rica en cisteína	CRIM1
Q9NZW4	Sialoproteína de la dentina	DSPP
Q9P0G3	Calicreína-14	KLK14
Q9P0W0	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 metaloproteinasas con motivos de trombospondina 9	ADAMTS9
Q9UBC7	Péptido similar a galanina	GALP
Q9UBD3	Citocina SCM-1 beta	XCL2
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 exostosis	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

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9UBU3	Glirelina-28	GHRL
Q9UBV4	Proteína Wnt-16	WNT16
Q9UBX5	Fibulina-5	FBLN5
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 metaloproteinasa con motivos de trombospodina 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	METRIN
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 metaloproteinasa con motivos de trombospodina 7	ADAMTS7
Q9UKP5	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospodina 6	ADAMTS6
Q9UKQ2	Proteína 28 que contiene dominio de desintegrina y metaloproteinasa	ADAM28
Q9UKQ9	Calicreína-9	KLK9
Q9UKR0	Calicreína-12	KLK12
Q9UKR3	Calicreína-13	KLK13
Q9UKU9	Proteína 2 relacionada con la angiopoietina	ANGPTL2
Q9UKZ9	Potenciador 2 de procolágeno C-endopeptidasa	PCOLCE2
Q9UL52	Cadena no catalítica de serina proteasa 11E transmembrana	TMPSR11E
Q9ULC0	Endomucina	EMCN
Q9ULI3	Homólogo 1 de la proteína HEG	HEG1

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9ULZ1	Apelina-13	APLN
Q9ULZ9	Metaloproteinasa-17 de la 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 cinasa 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 trombospodina 5	ADAMTS5
Q9UNI1	Miembro 1 de la familia de elastasas similar a quimotripsina	CELA1
Q9UNK4	Fosfolipasa A2 secretora del grupo IID	PLA2G2D
Q9UP79	Una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospodina 8	ADAMTS8
Q9UPZ6	Proteína 7A que contiene el dominio de trombospodina 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 con 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 con motivo C-C	CCL27
Q9Y5C1	Proteína 3 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL3
Q9Y5I2	Protocadherina alfa-10	PCDHA10
Q9Y5I3	Protocadherina alfa-1	PCDHA1
Q9Y5K2	Calicreína-4	KLK4

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q9Y5L2	Proteína asociada a gotitas de lípidos inducible por hipoxia	HILPDA
Q9Y5Q5	Enzima convertidora del péptido natriurético auricular	CORIN
Q9Y5R2	Metaloproteinasa-24 de la 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	Glypicano-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

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración de uno o más ARNm que codifican una o más proteínas ejemplares adicionales enumeradas en la Tabla 2; de este modo, 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 expuestos aquí, y las composiciones de la invención son para uso en métodos que pueden comprender preparar y/o administrar una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína escogida de las proteínas enumeradas en la Tabla 2 (o un homólogo de la misma), junto con otros componentes expuestos aquí.

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
C9JUS6	Proteína putativa similar a la adrenomedulina-5	ADM5
P0C7V7	Subunidad catalítica del complejo de peptidasa señal putativa SEC11B	SEC11B

ID Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
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	Latherina 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 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, en algunas realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración de uno o más ARNm que codifican una o más proteínas escogidas de homólogos de mamíferos u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de las proteínas segregadas enumeradas en la Tabla 1 y la Tabla 2; de este modo, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína escogida de homólogos de mamíferos 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 expuestos aquí, y las composiciones de la invención son para uso en métodos que pueden comprender preparar y/o administrar una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína escogida de homólogos de mamíferos 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 expuestos aquí. 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, pato, pavo, salmón, bagre, o tilapia.

En realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración de ARNm que codifica una proteína lisosomal escogida de la Tabla 3. En algunas realizaciones, las composiciones 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; de este modo, 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 expuestos aquí, y las composiciones de la invención son para uso en métodos que pueden comprender preparar y/o administrar una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína escogida de las proteínas enumeradas en la Tabla 3 (o un homólogo de la misma), junto con otros componentes expuestos aquí.

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 escinden glicoproteínas
enzimas que escinden glucosaminoglicanos

glicosilasparaginasa (aspartilglucosaminidasa)
GM2-AP
Heparán-alfa-glucosaminida N-acetiltransferasa (HGSNAT, TMEM76)
Heparán sulfatasa
Proteasas lisosomales hexosaminidasa A 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 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.

En algunas realizaciones, las composiciones 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. En algunas realizaciones, las composiciones 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, una indicación) enumerada en la Tabla 4; de este modo, 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 analiza a continuación), junto con otros componentes expuestos aquí, para tratar una enfermedad o trastorno (es decir, una indicación) enumerada en la Tabla 4, y las composiciones de la invención son para uso en métodos que pueden

comprender preparar y/o administrar una composición que comprende un ARNm que codifica tal proteína (o un homólogo de la misma, como se analiza a continuación), junto con otros componentes expuestos aquí, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno enumerada en la Tabla 4.

5 **Tabla 4. Indicaciones ejemplares y proteínas relacionadas**

Indicación	Proteína Terapéutica
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	Metilcrotonil-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	Homogentisato 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 deleciones 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	
Distrofia muscular de Becker	Distrofina

Indicación	Proteína Terapéutica
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 carbamilo fosfato sintetasa	Carbamil fosfato sintetasa
Carcinoma de vesícula biliar	
Miocardopatía (diabética)	
Miocardopatía (hipertrófica)	
Defecto de absorción de carnitina	SLC12A5
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	
Síndrome de Rett atípico relacionado con CDKL5	
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	
COAD/EPOC	

Indicación	Proteína Terapéutica
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	

Indicación	Proteína Terapéutica
Esofagitis eosinófila	
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 Frys	
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

Indicación	Proteína Terapéutica
Cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal metastásico	mAb anti-EGFr
Sordera, inicio en la edad adulta	
Insuficiencia cardíaca	
Indicación	Proteína Terapéutica
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)	

Indicación	Proteína Terapéutica
Infección (profilaxis de Clostridium difficile)	
Infección (profilaxis del dengue)	
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	
Indicación	Proteína Terapéutica
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-Hidroxíacil-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	

Indicación	Proteína Terapéutica
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	3-Metil-2-oxobutanoato deshidrogenasa
Síndrome de Marfan	FBN1
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	
Indicación	Proteína Terapéutica
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	
Nicturia	
Esteatosis hepática no alcohólica	
Linfoma no de Hodgkin	mAb anti-CD20

Indicación	Proteína Terapéutica
Cáncer de pulmón no microcítico	
Arteriopatía cerebral autosómica dominante relacionada con Notch-3 con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)	
Obesidad	
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 antifactor C5 del complemento
Pediculosis capitis (piojos)	
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	
Pénfigo vulgar	
Enfermedad de úlcera péptica	
Neuropatía periférica	
Enfermedad de Peyronie	
Fenilcetonuria	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	
Indicación	Proteína Terapéutica
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	

Indicación	Proteína Terapéutica
Preeclampsia	
Eyacuación precoz	
Nacimiento prematuro y bajo peso al nacer	
Discinesia ciliar primaria	DNAH5, DNAI1
Enfermedades glomerulares primarias	
Deficiencias inmunes humores primarias (por ejemplo, CVID)	Inmunoglobulina
Proctitis	
Colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC)	FIC1, BSEP, MDR3
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	
Parálisis supranuclear progresiva	
Acidemia propiónica	Propionil-CoA carboxilasa
Cáncer de prostata	
Soriasis	mAb anti-IL-12 e IL-23
Artritis psoriásica	Inhibidores de 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	

Indicación	Proteína Terapéutica
Indicación	Proteína Terapéutica
Cáncer de pulmón microcítico	
Atrofia muscular espinal (AME) relacionada con SMN-1	
Atrofia muscular espinal	Proteína de la neurona motora de supervivencia
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.	
Síndrome de Stickler	
Cáncer de estómago	
Profilaxis del ictus	
Deficiencia de tensioactivo	
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 ligada al cromosoma X	
Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X	
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	Tirosina cinasa de Bruton

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención se usan para prevenir, tratar y/o curar a un sujeto afectado por 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, neurona motora 1 de supervivencia (SMN1), o fenilalanina hidroxilasa (PAH).

Métodos de administración

La vía de administración usada para las composiciones de la invención permite la autoadministración no invasiva de los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63). En algunas realizaciones, la vía de administración implica la administración intratraqueal o pulmonar mediante aerosolización, nebulización, o instilación de composiciones que comprenden ARNm que codifica una proteína terapéutica en un vehículo de transfección adecuada o portador de lípidos como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, la proteína está encapsulada con un liposoma. En algunas realizaciones, el liposoma comprende un lípido, que es un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63). Como se usa aquí a continuación, la administración de un compuesto de la invención incluye la administración de una composición que comprende un compuesto de la invención.

Aunque las células y tejidos locales del pulmón representan una diana potencial capaz de funcionar como depósito o reservorio biológico para la producción y secreción de la proteína codificada por el ARNm, los solicitantes han descubierto que la administración de los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) al pulmón mediante aerosolización, nebulización, o instilación da como resultado la distribución incluso de proteínas no segregadas fuera de las células del pulmón. Sin desear estar atados a ninguna teoría particular, se contempla que las composiciones de nanopartículas de la invención pasan, a través de la barrera hematorrespiratoria del pulmón, dando como resultado la traslación de la nanopartícula intacta a células y tejidos no pulmonares, tales como, por ejemplo, el corazón, hígado, bazo, en los que da como resultado la producción de la proteína codificada en estos tejidos no pulmonares. Por lo tanto, la utilidad de los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se extiende más allá de la producción de proteína terapéutica en células pulmonares y tejidos del pulmón, y se pueden usar para administrar a células y/o tejidos diana no pulmonares. Son útiles en el manejo y tratamiento de un gran número de enfermedades, y en particular enfermedades periféricas que resultan de enfermedades de deficiencias tanto de proteínas y/o enzimas segregadas como no segregadas (por ejemplo, uno o más trastornos de almacenamiento lisosomal). En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63), para uso en los métodos de la invención, dan como resultado la distribución de las nanopartículas encapsuladas de ARNm y la producción de la proteína codificada en el hígado, el bazo, el corazón, y/u otras células no pulmonares. Por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63), mediante aerosolización, nebulización, o instilación al pulmón dará como resultado que la composición en sí y su producto proteico (por ejemplo, la proteína beta galactosidasa funcional)

será detectable tanto en las células y tejidos locales del pulmón, así como también en células, tejidos y órganos diana periféricos como resultado de la translocación del ARNm y del vehículo de administración a células no pulmonares.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se pueden usar en métodos para dirigirlos específicamente contra células o tejidos periféricos. Después de la administración pulmonar, se contempla que los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) crucen la barrera hematorrespiratoria pulmonar y se distribuyan a otras células, además de las células pulmonares locales. Por consiguiente, los compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se pueden administrar a un sujeto mediante la vía pulmonar de administración, usando una variedad de enfoques conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, mediante inhalación), y distribuir tanto a las células y tejidos diana locales del pulmón, así como también en células y tejidos periféricos no pulmonares (por ejemplo, células del hígado, bazo, riñones, corazón, músculo esquelético, ganglios linfáticos, cerebro, líquido cefalorraquídeo, y plasma). Como resultado, tanto las células locales del pulmón como las células periféricas no pulmonares pueden servir como reservorios o depósitos biológicos capaces de producir y/o segregar un producto de traducción codificado por uno o más polinucleótidos. Por consiguiente, la presente invención no se limita a composiciones de la presente invención para uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones pulmonares, sino que puede usarse como un medio no invasivo para facilitar la administración de polinucleótidos, o la producción de enzimas y proteínas codificadas por ellos, en órganos, tejidos y células periféricos (por ejemplo, hepatocitos) que de otro modo se conseguiría sólo mediante administración sistémica. Las células periféricas no pulmonares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hepatocitos, células epiteliales, células hematopoyéticas, células epiteliales, células endoteliales, células óseas, células madre, células mesenquimatosas, células neuronales, células cardíacas, adipocitos, células del músculo liso vascular, cardiomiocitos, células del músculo esquelético, células beta, células

pituitarias, células del revestimiento sinovial, células ováricas, células testiculares, fibroblastos, células B, células T, reticulocitos, leucocitos, granulocitos, y células tumorales.

Después de la administración de la composición al sujeto, el producto proteico codificado por el ARNm (por ejemplo, una proteína o enzima funcional) es detectable en los tejidos diana periféricos durante al menos alrededor de uno a siete días o más después de la administración del compuesto al sujeto. La cantidad de producto proteico necesaria para lograr un efecto terapéutico variará dependiendo de la afección que se esté tratando, la proteína codificada, y el estado del paciente. Por ejemplo, el producto proteico puede ser detectable en los tejidos diana periféricos a una concentración (por ejemplo, una concentración terapéutica) de al menos 0,025-1,5 µg/ml (por ejemplo, al menos 0,050 µg/ml, al menos 0,075 µg/ml, al menos 0,1 µg/ml, al menos 0,2 µg/ml, al menos 0,3 µg/ml, al menos 0,4

µg/ml, al menos 0,5 µg/ml, al menos 0,6 µg/ml, al menos 0,7 µg/ml, al menos 0,8 µg/ml, al menos 0,9 µg/ml, al menos 1,0 µg/ml, al menos 1,1 µg/ml, al menos 1,2 µg/ml, al menos 1,3 µg/ml, al menos 1,4 µg/ml, o al menos 1,5 µg/ml), durante al menos alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 días o más después de la administración del compuesto al sujeto.

Se ha demostrado que los ácidos nucleicos se pueden administrar a los pulmones mediante la administración intratraqueal de una suspensión líquida del compuesto y la inhalación de una niebla de aerosol producida por un nebulizador líquido o el uso de un aparato de polvo seco tal como se describe en la patente de EE. UU. 5.780.014.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se pueden formular de manera que se puedan aerosolizar o administrar de otro modo como un líquido o sólido en partículas antes o después de la administración al sujeto. Tales compuestos se pueden administrar con la ayuda de uno o más dispositivos adecuados para administrar tales composiciones de partículas sólidas o líquidas (tales como, por ejemplo, una disolución o suspensión acuosa en aerosol) para generar partículas que sean fácilmente respirables o inhalables por el sujeto. En algunas realizaciones, tales dispositivos (por ejemplo, un inhalador de dosis medida, un nebulizador de chorro, un nebulizador ultrasónico, inhaladores de polvo seco, un inhalador a base de propulsor, o un insuflador) facilitan la administración de una masa, volumen o dosis predeterminada de las composiciones (por ejemplo, alrededor de 0,5 mg/kg de ARNm por dosis) al sujeto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se administran a un sujeto usando un inhalador de dosis medida que contiene una suspensión o disolución que comprende el compuesto y un propulsor adecuado. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se pueden formular como un polvo en partículas (por ejemplo, partículas secas respirables) destinados a la inhalación. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención formuladas como partículas respirables tienen un tamaño apropiado de modo que puedan ser respirables por el sujeto o administradas usando un dispositivo adecuado (por ejemplo, un tamaño medio de partículas D50 o D90 menor que alrededor de 500µm, 400µm, 300µm, 250µm, 200µm, 150µm, 100µm, 75µm, 50µm, 25µm, 20µm, 15µm, 12,5µm, 10µm, 5µm, 2,5 µm, o más pequeño). Aún en otras realizaciones, los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se formulan para incluir uno o más tensioactivos pulmonares (por ejemplo, cuerpos laminares). En algunas realizaciones, los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se administran a un sujeto de manera que se administra una concentración de al

menos 0,05 mg/kg, al menos 0,1 mg/kg, al menos 0,5 mg/kg, al menos 1,0 mg/kg, al menos 2,0 mg/kg, al menos 3,0 mg/kg, al menos 4,0 mg/kg, al menos 5,0 mg/kg, al menos 6,0 mg/kg, al menos 7,0 mg/kg, al menos 8,0 mg/kg, al menos 9,0 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 15 mg/kg, al menos 20 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 30 mg/kg, al menos 35 mg/kg, al menos 40 mg/kg, al menos 45 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 55 mg/kg, al menos 60 mg/kg, al menos 65 mg/kg, al menos 70 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 80 mg/kg, al menos 85 mg/kg, al menos 90 mg/kg, al menos 95 mg/kg, o al menos 100 mg/kg de peso corporal en una dosis única. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (A), tal como cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o uno cualquiera de los Compuestos 1-63) se administran a un sujeto de manera que se administra una cantidad total de al menos 0,1 mg, al menos 0,5 mg, al menos 1,0 mg, al menos 2,0 mg, al menos 3,0 mg, al menos 4,0 mg, al menos 5,0 mg, al menos 6,0 mg, al menos 7,0 mg, al menos 8,0 mg, al menos 9,0 mg, al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 30 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 55 mg, al menos 60 mg, al menos 65 mg, al menos 70 mg, al menos 75 mg, al menos 80 mg, al menos 85 mg, al menos 90 mg, al menos 95 mg o al menos 100 mg de ARNm en una o más dosis.

EJEMPLOS

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

Ejemplo 1: Síntesis de lípidos catiónicos

En realizaciones, un lípido catiónico descrito aquí se puede preparar conjugando un ditio con un ácido carboxílico en condiciones adecuadas. En la Tabla A se describen ácidos carboxílicos ejemplares, y en la Tabla B se describen ditioles ejemplares. Por consiguiente, los lípidos catiónicos adecuados incluyen los resultantes de cualquier combinación de los precursores descritos en la Tabla A y la Tabla B.

5

Tabla A. Ácidos carboxílicos

Ácido carboxílico	Estructura
A1	<chem>CCCCCCCC[C@H](O)CN(CCCCCC(C)(O)O)CCCC(=O)O</chem>
A2	<chem>CCCCCCCCC[C@H](O)CN(CCCCCC(C)(O)O)CCCC(=O)O</chem>
A3	<chem>CCCCCCCCC[C@H](O)CN(CCCCCC(C)(O)O)CCCC(=O)O</chem>
A4	<chem>CCCCCCCC[C@H](O)CN(CCCCCC(C)(O)O)CCCC(=O)O</chem>
A5	<chem>CCCCCCCCC[C@H](O)CN(CCCCCC(C)(O)O)CCCC(=O)O</chem>
A6	<chem>CCCCCCCCC[C@H](O)CN(CCCCCC(C)(O)O)CCCC(=O)O</chem>

Ácido carboxílico	Estructura
A7	
A8	
A9	

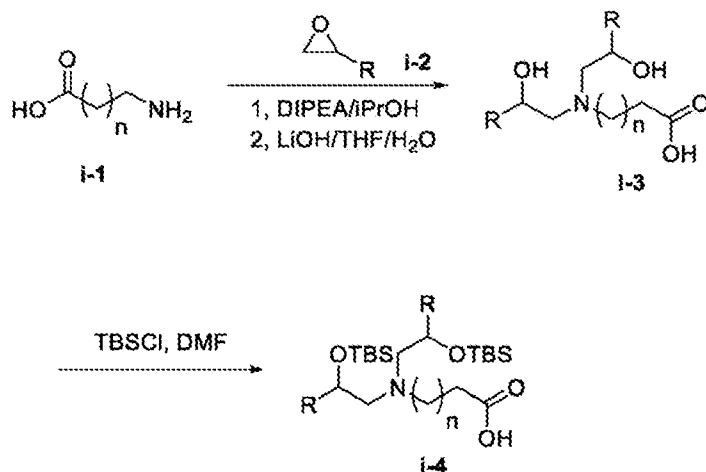
Tabla B. Ditiol

Ditiol	Nombre	Estructura
B1	1,2-etanoditiol	
B2	1,4-butanoditiol	
B3	2,3-butanoditiol	
B4	sulfuro de 2-mercaptoetilo	
B5	3,6-dioxa-1,8-octano-ditiol	
B6	1,3-propanoditiol	
B7	1,1-etanoditiol	

Síntesis de reactivos de ácidos carboxílicos protegidos:

Los ácidos carboxílicos protegidos se pueden preparar como se ilustra en el Esquema A. La conjugación de estos ácidos carboxílicos protegidos con ditioles, y la desprotección posterior, pueden proporcionar los lípidos catiónicos descritos aquí.

Esquema A. Síntesis de reactivos de ácidos carboxílicos protegidos



$n = 1, 2, 3$

$R = C_8H_{17}, C_{10}H_{21}, C_{12}H_{25}$

Ejemplo 2: Síntesis de formulaciones de nanopartículas lipídicas

En realizaciones, los lípidos catiónicos descritos aquí 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^o WO 2018/089801.

Ejemplo 3: Expresión in vivo de hEPO tras la inyección IM en ratones BALB/c:

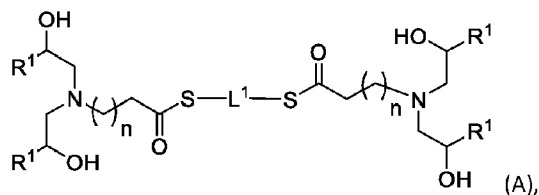
Se administraron por vía intramuscular formulaciones de nanopartículas lipídicas que comprenden ARNm de eritropoyetina humana (hEPO), lípido catiónico, DMG-PEG2000, colesterol y DOPE, para estudiar la administración de ARNm y la expresión de hEPO resultante. A ratones BALB/c machos de 6 a 8 semanas se les administra una única inyección de las formulaciones de LNP en el músculo gastrocnemio a un nivel de dosificación de 0,1 ug. Se recogieron muestras de sangre 6 horas después de la dosis. Los niveles de expresión de la proteína hEPO se midieron en las muestras de suero mediante ELISA, y se presentan en la Figura 1. Estos estudios muestran que los lípidos catiónicos descritos aquí son muy eficaces en la administración de ARNm in vivo, lo que da como resultado una alta expresión de la proteína o polipéptido codificado por el ARNm administrado.

A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención, y sin salirse del alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

Cuando surja alguna inconsistencia con referencias, patentes o solicitudes, estadounidenses o extranjeras, citadas en la solicitud, prevalecerá el material descrito literalmente en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Un lípido catiónico que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cada R¹ es independientemente alifático de C₆-C₃₀;

L¹ es independientemente -(CR²ᵃR²ᵇ)ₐ-, -(CH₂CH₂S)ᵇCH₂CH₂-, o -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)ᶜ-;

cada R²ᵃ y R²ᵇ es independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;

cada n es independientemente un número entero de 0-12;

cada a es independientemente un número entero de 1-12;

cada b es independientemente un número entero de 1-11; y

cada c es independientemente un número entero de 1-11.

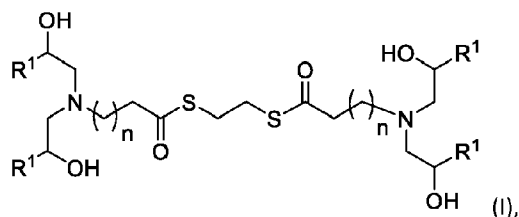
2. El lípido catiónico de la reivindicación 1, en el que

(a) cada R²ᵃ y R²ᵇ es independientemente hidrógeno o metilo; y/o

(b) cada L¹ es independientemente -(CH₂)ₐ-, -(CHCH₃)ₐ-, -(CH₂CH₂S)ᵇCH₂CH₂-, o -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)ᶜ-; y/o

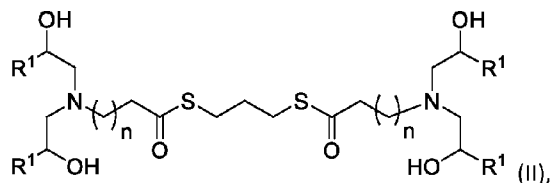
(c) L¹ es -(CH₂)ₐ-; opcionalmente en el que

(c)(i) el lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



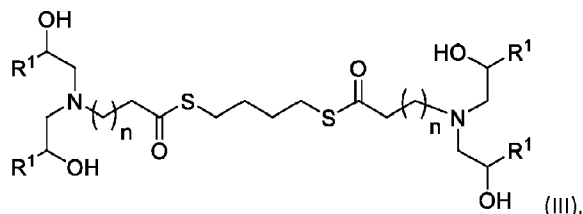
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(c)(ii) el lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

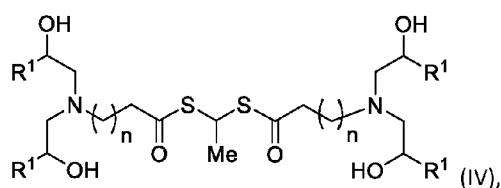
(c)(iii) el lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



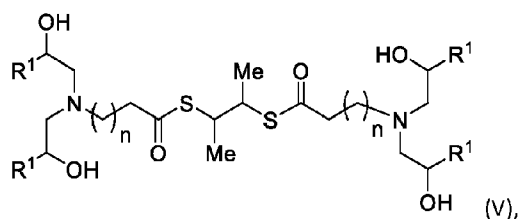
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El lípido catiónico de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2(a), o 2(b), en el que L¹ es -(CHCH₃)ₐ-; opcionalmente

(i) que tiene la siguiente estructura:

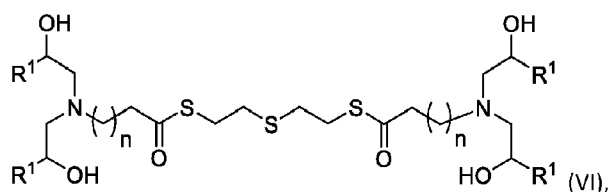


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
(ii) que tiene la siguiente estructura:



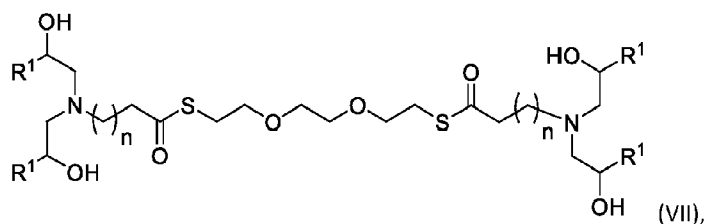
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El lípido catiónico de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2(a) o 2(b), en el que L^1 es $-(CH_2CH_2S)_bCH_2CH_2-$, y b es 1, 2, 3, 4 o 5; opcionalmente en el que el lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El lípido catiónico de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2(a) o 2(b), en el que L^1 es $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_c-$, y c es 1, 2, 3, 4 o 5; opcionalmente en el que el lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El lípido catiónico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada R^1 es alquilo de C_6-C_{24} ; opcionalmente en el que cada R^1 es C_8H_{17} , $C_{10}H_{21}$, o $C_{12}H_{25}$.

7. El lípido catiónico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^1 es alqueno de C_6-C_{24} .

8. El lípido catiónico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^1 es alquino de C_6-C_{24} .

9. El lípido catiónico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que n es 1, 2, 3, o 4.

10. El lípido catiónico de la reivindicación 1, en el que el lípido catiónico es uno cualquiera de los Compuestos 1-63:

Compuesto nº	Estructura química
1	
2	
3	
4	
5	
6	

Compuesto nº	Estructura química
7	
8	
9	
10	
11	
12	

Compuesto nº	Estructura química
13	
14	
15	
16	
17	
18	

Compuesto nº	Estructura química
19	
20	
21	
22	
23	
24	

Compuesto nº	Estructura química
25	
26	
27	
28	
29	
30	

Compuesto nº	Estructura química
31	
32	
33	
34	
35	
36	

Compuesto nº	Estructura química
37	
38	
39	
40	
41	
42	

Compuesto nº	Estructura química
43	
44	
45	
46	
47	
48	

Compuesto nº	Estructura química
49	
50	
51	
52	
53	
54	

Compuesto nº	Estructura química
55	
56	
57	
58	
59	
60	

Compuesto nº	Estructura química
61	
62	
63	

11. Una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína, encapsulado dentro de un liposoma, en la que el liposoma comprende un lípido catiónico según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10; que comprende opcionalmente

- (i) un ARNm que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR); o
(ii) un ARNm que codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC).

12. Una composición que comprende un ácido nucleico encapsulado dentro de un liposoma, en la que el liposoma comprende un lípido catiónico según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

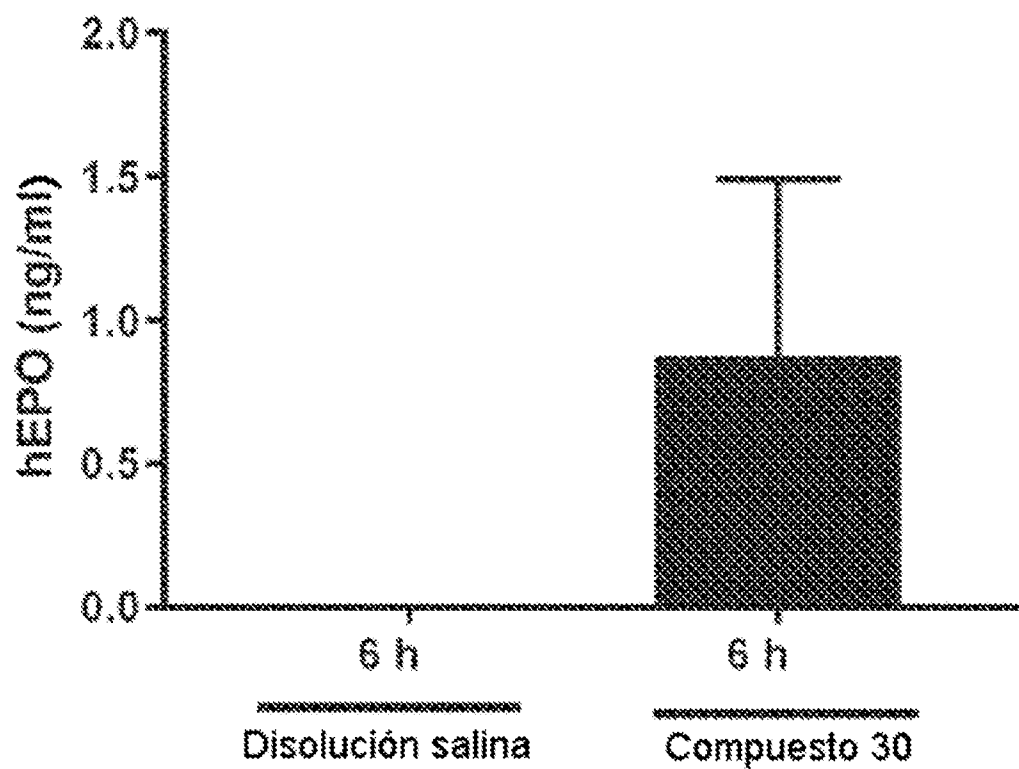
13. La composición de la reivindicación 12, en la que el ácido nucleico es un ARNm que codifica un péptido o proteína.

14. La composición de la reivindicación 13,

(a) en la que el ARNm codifica un péptido o proteína para uso en la administración o tratamiento del pulmón de un sujeto o de una célula pulmonar; opcionalmente en la que el ARNm codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR); o

(b) en la que el ARNm codifica un péptido o proteína para uso en la administración o tratamiento del hígado de un sujeto o de una célula hepática; opcionalmente en la que el ARNm codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC).

15. La composición de la reivindicación 11 o 13, en la que el ARNm codifica un péptido o proteína para uso en vacunas; opcionalmente en la que el ARNm codifica un antígeno.

**FIG. 1**