

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 029 073**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2020 PCT/US2020/044158**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2021 WO21021988**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2020 E 20761659 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2025 EP 4003397**

54 Título: **Tratamiento de la fibrosis quística mediante administración de ARNm nebulizado que codifica CFTR**

30 Prioridad:

30.07.2019 US 201962880418 P

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

23.06.2025

73 Titular/es:

**TRANSLATE BIO, INC. (100.00%)
200 West Street
Waltham, MA 02451, US**

72 Inventor/es:

**BARBIER, ANN;
HEARTLEIN, MICHAEL;
DEROSA, FRANK;
ABYSALH, JONATHAN;
DIAS, ANUSHA;
KARVE, SHRIRANG y
PATEL, ZARNA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 029 073 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

Tratamiento de la fibrosis quística mediante administración de ARNm nebulizado que codifica CFTR

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad sobre la Solicitud Provisional de EE. UU. Serie nº 62/880.418, presentada el 30 de julio de 2019.

10 INCORPORACIÓN POR REFERENCIA DEL LISTADO DE SECUENCIAS

Esta presente solicitud contiene un listado de secuencias que se ha presentado electrónicamente en formato ASCII, y se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Dicha copia en ASCII, creada el 28 de julio de 2020, se denomina MRT-2105WO_ST25.txt, y tiene un tamaño de 167 KB. No se añade aquí ninguna nueva materia.

15 ANTECEDENTES

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno autosómico hereditario resultante de la mutación del gen regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), que codifica un canal iónico de cloruro que se cree que está implicado en la regulación de varios otros canales iónicos y sistemas de transporte en células epiteliales. La pérdida de la función de CFTR provoca una enfermedad pulmonar crónica, una producción de moco aberrante, y una reducción drástica de la esperanza de vida. Véase *generalmente* Rowe et al., *New Engl. J. Med.* 352:1992-2001 (2005).

Actualmente no existe cura para la fibrosis quística. La bibliografía ha documentado numerosas dificultades encontradas al intentar inducir la expresión de CFTR en el pulmón. Por ejemplo, los vectores víricos que comprenden ADN CFTR desencadenaron respuestas inmunitarias, y los síntomas de FQ persistieron después de la administración. Conese et al., *J. Cyst. Fibros.* 10 Supl 2, S114-28 (2011); Rosenecker et al., *Curr. Opin. Mol. Ther.* 8:439-45 (2006). También se ha informado que el administración no viral de ADN, incluido el ADN de CFTR, desencadena respuestas inmunitarias. Alton et al., *Lancet* 353, 947-54 (1999); Rosenecker et al., *J Gene Med.* 5:49-60 (2003). Además, los vectores de ADN no víricos encuentran el problema adicional de que la maquinaria del complejo de poros nucleares no importa normalmente ADN al núcleo, en el que se produciría la transcripción. Pearson, *Nature* 460, 164-69 (2009).

35 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se define en las reivindicaciones. La presente invención se basa, en parte, en el sorprendente descubrimiento de que el método para tratar la FQ de acuerdo con la presente invención es eficaz para mejorar la función pulmonar de los pacientes con FQ humana sin efectos secundarios graves. En particular, se observó un aumento en el porcentaje de volumen espiratorio de fuerza predicho en un segundo (ppFEV1) en un paciente con una mutación no modificable con los moduladores de CFTR disponibles actualmente. Además, se observaron aumentos adicionales en ppFEV1 en pacientes que estaban recibiendo terapia concomitante con modulador de CFTR, lo que indica la eficacia de la LNP de ARNm de hCFTR en la mejora de las funciones pulmonares.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) para uso en un método para tratar la fibrosis quística (FQ) en un sujeto humano, que comprende la administración de la composición por nebulización a una dosis de entre 13 mg y 19 mg que proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 3 % en el cambio absoluto en pFEV1 (porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en un segundo) de ppFEV1 inicial a los dos días después de la administración, en la que el ARNm se encapsula en nanopartículas lipídicas.

La composición se nebuliza a una dosis de entre 13 mg y 19 mg. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza a una dosis de alrededor de 13 mg. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza a una dosis de alrededor de 14 mg. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza a una dosis de alrededor de 15 mg. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza a una dosis de alrededor de 16 mg. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza a una dosis de alrededor de 17 mg. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza a una dosis de alrededor de 18 mg. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza a una dosis de alrededor de 19 mg. En algunas realizaciones, una dosis adecuada para su uso en el método de la invención es 16 mg.

En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 3 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial dos días después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 4 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial dos días después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1

5 desde el ppFEV1 inicial dos días después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 6 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial dos días después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 7 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial dos días después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 8 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial dos días después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 10 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial dos días después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 12 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial dos días después de la administración.

15 En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento del 2 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento del 3 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento del 4 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento del 7 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento del 10 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento del 12 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración.

30 En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 es el cambio absoluto máximo desde el inicio hasta el período de tratamiento. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento máximo del 4 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento máximo del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento máximo del 6 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento máximo del 7 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento máximo del 8 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento máximo del 10 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento máximo del 12 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento máximo del 15 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento máximo del 18 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, una dosis adecuada proporciona además al sujeto humano al menos un aumento máximo del 20 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración.

50 En un aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar la fibrosis quística (FQ) en un sujeto humano, que comprende nebulizar una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) a una dosis de entre 7 mg y 25 mg en un intervalo normal y/o durante un período de tratamiento suficiente para lograr un aumento en pFEV1 (porcentaje de volumen espiratorio forzado predicho en un segundo) desde el valor inicial en al menos un 3 %.

55 En algunas realizaciones, un intervalo regular adecuado es una vez a la semana. En algunas realizaciones, un intervalo normal adecuado es dos veces por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, mensual, una vez cada dos meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada seis meses, o anualmente.

60 En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es al menos una semana. En alguna realización, un período de tratamiento adecuado es de al menos dos semanas. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos tres semanas. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos cuatro semanas. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos cinco semanas. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos seis semanas. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos ocho semanas. En algunas

realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos tres meses. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos cuatro meses. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos cinco meses. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos seis meses. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos un año. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos dos años. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos tres años. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos cinco años. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos diez años. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos veinte años. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos treinta años. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es de al menos cincuenta años. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es durante la vida de un paciente.

En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 4 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 5 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 6 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 7 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 8 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 9 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 10 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 11 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 12 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 13 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 14 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 15 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 20 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 25 %. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza durante un período para lograr un aumento en ppFEV1 desde el valor inicial en al menos un 30 %.

En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide el día dos después de la nebulización. En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide el día tres después de la nebulización. En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide el día cuatro después de la nebulización. En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide el día cinco después de la nebulización. En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide el día seis después de la nebulización. En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide en la semana uno después de la nebulización. En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide el día ocho después de la nebulización. En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide el día diez después de la nebulización. En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide el día doce después de la nebulización. En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide en la semana dos después de la nebulización. En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide en la semana tres después de la nebulización. En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide un mes después de la nebulización. En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide al final del período de tratamiento. En algunas realizaciones, el aumento en ppFEV1 se mide al comienzo del siguiente período de tratamiento.

En algunas realizaciones, el sujeto humano está en riesgo de fibrosis quística. En algunas realizaciones, el sujeto humano sufre de fibrosis quística. En algunas realizaciones, el sujeto humano sufre o está en riesgo de padecer trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC). En algunas realizaciones, el sujeto humano sufre o está en riesgo de fibrosis quística y trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC). En algunas realizaciones, el sujeto humano sufre o está en riesgo de padecer trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), pero no fibrosis quística.

En algunas realizaciones, el sujeto humano tiene una mutación de clase I. En algunas realizaciones, el sujeto humano tiene una mutación de clase II. En algunas realizaciones, el sujeto humano tiene una mutación de clase I y una mutación de clase II. En algunas realizaciones, el sujeto humano tiene una mutación seleccionada de las mutaciones proporcionadas en la Tabla 1.

En algunas realizaciones, el sujeto humano tiene una mutación F508del. En algunas realizaciones, el sujeto humano no tiene una mutación F508del. En algunas realizaciones, la mutación F508del es heterocigótica. En algunas realizaciones, la mutación F508del es homocigótica.

En algunas realizaciones, el método primero incluye una etapa de selección del sujeto humano para el tratamiento basándose en la presencia de una mutación de clase I y/o clase II. En algunas realizaciones, el método primero incluye una etapa de selección del sujeto humano para el tratamiento basándose en la ausencia de una mutación F508del.

5 En algunas realizaciones, el sujeto humano recibe terapia concomitante con modulador de CFTR. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende ivacaftor. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende lumacaftor. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende tezacaftor. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR se selecciona de ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, o una combinación. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende VX-659. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende VX-445. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende VX-152. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende VX-440. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende VX-371. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende VX-561. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende GLPG1837. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende GLPG2222. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende GLPG2737. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende GLPG2451. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende GLPG1837. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende PTI-428. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende PTI-801. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende PTI-808. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende eluforsen.

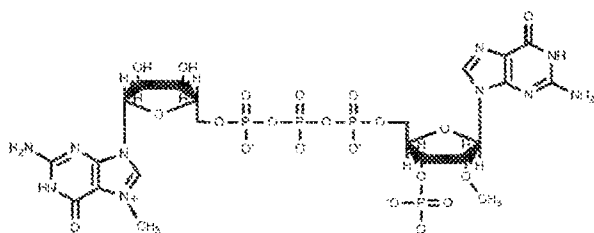
25 En algunas realizaciones, el sujeto humano no es apto para el tratamiento con uno o más de ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, VX-659, VX-445, VX-152, VX-440, VX-371, VX-561, VX-659 o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el sujeto humano no es apto para el tratamiento con uno o más de ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, VX-659, VX-445, VX-152, VX-440, VX-371, VX-561, VX-659, GLPG1837, GLPG2222, GLPG2737, GLPG2451, GLPG1837, PTI-428, PTI-801, PTI-808, eluforsen, o combinaciones de los mismos.

30 En algunas realizaciones, el ppFEV1 inicial se mide en el sujeto humano después de la administración previa al sujeto humano de la terapia concomitante con modulador de CFTR.

35 En algunas realizaciones, el sujeto humano tiene el ppFEV1 inicial de entre alrededor del 10 % y 95 % de la normalidad prevista. En algunas realizaciones, el sujeto humano tiene el ppFEV1 inicial de entre alrededor del 20 % y 90 % de la normalidad prevista. En algunas realizaciones, el sujeto humano tiene el ppFEV1 inicial de entre alrededor del 50 % y 80 % de la normalidad prevista. En algunas realizaciones, el sujeto humano tiene el ppFEV1 inicial de entre alrededor del 50 % y 60 % de la normalidad prevista. En algunas realizaciones, el sujeto humano tiene el ppFEV1 inicial de entre alrededor del 60 % y 70 % de la normalidad prevista. En algunas realizaciones, el sujeto humano tiene el ppFEV1 inicial de entre alrededor del 70 % y 80 % de la normalidad prevista.

40 En algunas realizaciones, el ARNm comprende una secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 28.

En algunas realizaciones, el ARNm comprende una caperuza en 5' con una estructura de



45 En algunas realizaciones, el ARNm tiene un nivel de encaperuzamiento de al menos 70 %. En algunas realizaciones, el ARNm tiene un nivel de encaperuzamiento de al menos 80 %. En algunas realizaciones, el ARNm tiene un nivel de encaperuzamiento de al menos 90 %. En algunas realizaciones, el ARNm tiene un nivel de encaperuzamiento de al menos 95 %. En algunas realizaciones, el ARNm tiene un nivel de encaperuzamiento de al menos 99 %.

50 En algunas realizaciones, el ARNm no está modificado.

En algunas realizaciones, el ARNm se encapsula en nanopartícula lipídica.

55 En algunas realizaciones, cada nanopartícula lipídica comprende un lípido modificado con PEG. En algunas realizaciones, la nanopartícula lipídica comprende el lípido modificado con PEG en una relación molar del 3 % o mayor del contenido total de lípidos de la nanopartícula lipídica. En algunas realizaciones, la nanopartícula lipídica comprende el lípido modificado con PEG en una relación molar del 4 % o mayor del contenido total de lípidos de

la nanopartícula lipídica. En algunas realizaciones, la nanopartícula lipídica comprende el lípido modificado con PEG en una relación molar del 5 % o mayor del contenido total de lípidos de la nanopartícula lipídica.

5 En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un nivel de encapsulación de al menos un 80 %. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un nivel de encapsulación de al menos un 90 %. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un nivel de encapsulación de al menos un 95 %. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un nivel de encapsulación de al menos un 98 %.

10 En algunas realizaciones, la composición es una disolución acuosa que comprende las nanopartículas lipídicas.

En algunas realizaciones, la concentración del ARNm que codifica la proteína CFTR oscila de 0,1 mg/ml a 1,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del ARNm que codifica la proteína CFTR oscila de 0,5 mg/ml a 0,8 mg/ml. En algunas realizaciones, una concentración adecuada del ARNm que codifica la proteína CFTR es 0,6 mg/ml.

15 En algunas realizaciones, el método comprende reconstituir primero el polvo seco liofilizado en la disolución acuosa antes de la nebulización.

20 En algunas realizaciones, cada nanopartícula lipídica tiene sólo tres componentes lipídicos. En algunas realizaciones, los tres componentes lipídicos adecuados son un lípido catiónico, un lípido auxiliar y un lípido modificado con PEG.

25 En algunas realizaciones, una relación molar adecuada de lípido catiónico:lípido auxiliar:lípido modificado con PEG en cada nanopartícula lipídica es 60:35:5.

30 En algunas realizaciones, un lípido catiónico adecuado es éster de imidazol colesterol (ICE), un lípido auxiliar adecuado es 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE), y un lípido adecuado modificado con PEG es 1,2-dimiristoil-sn-glicerol, metoxipolietilenglicol (DMG-PEG-2K. En algunas realizaciones, una relación molar adecuada de ICE:DOPE:DMG-PEG-2K en cada nanopartícula lipídica es 60:35:5.

35 En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio que oscila de 30 nM a 80 nM. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio que oscila de 40 nM a 60 nM. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio menor que alrededor de 80 nM. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio menor que alrededor de 70 nM. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio menor que alrededor de 120 nM. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio menor que alrededor de 110 nM. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio menor que alrededor de 100 nM. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio menor que alrededor de 90 nM. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio menor que alrededor de 80 nM. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio menor que alrededor de 70 nM. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio menor que alrededor de 60 nM. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio menor que alrededor de 50 nM. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio menor que alrededor de 40 nM. En algunas realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio menor que alrededor de 30 nM.

45 En algunas realizaciones, la composición comprende trehalosa. En algunas realizaciones, la trehalosa está presente en una concentración de al menos 5 % (p/v). En algunas realizaciones, la trehalosa está presente en una concentración de al menos 10 % (p/v). En algunas realizaciones, la trehalosa está presente en una concentración de al menos 15 % (p/v).

50 En algunas realizaciones, la composición se nebuliza a una velocidad que oscila de 0,1 ml/minuto a 0,6 ml/minuto. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza a una velocidad que oscila de 0,2 ml/minuto a 0,5 ml/minuto. En algunas realizaciones, la composición se nebuliza a una velocidad que oscila de 0,3 ml/minuto a 0,4 ml/minuto.

55 En algunas realizaciones, la composición se nebuliza utilizando un nebulizador de malla vibrante.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

60 Los dibujos son para fines ilustrativos sólo, no para fines limitativos.

La Figura 1 presenta una representación gráfica ilustrativa de ppFEV1 media (SE) para cada grupo de dosis mediante visita hasta el día 8 después de la administración.

65 **La Figura 2** presenta una representación gráfica ilustrativa del cambio absoluto desde el inicio en ppFEV1 para cada grupo de dosis mediante visita a lo largo de los 8 días después de la administración.

La **Figura 3** presenta una representación ilustrativa de gráficos de barras de un cambio absoluto desde el valor inicial en ppFEV1 para cada grupo de dosis por visita hasta el día 8.

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 son para describir los antecedentes de la invención y para proporcionar detalles adicionales sobre su práctica

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. El término "aproximadamente" o "alrededor de" se refiere a un intervalo de valores que entran dentro del 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 que o menor que) del valor de referencia establecido, a menos que se establezca lo contrario o sea evidente de otro modo a partir del contexto (excepto cuando dicho número superara el 100 % de un posible valor).

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"). En algunas realizaciones, la administración es una administración pulmonar, por ejemplo que comprende nebulización.

Producto farmacéutico: Como se usa aquí, "producto farmacéutico" se refiere a una forma posológica terminada, por ejemplo comprimido, cápsula o disolución, que contiene el principio activo del fármaco, en general, pero no necesariamente, en asociación con ingredientes inactivos.

Encapsulación: Como se usa aquí, el término "encapsulación", o su equivalente gramatical, se refiere al proceso de confinar una molécula de ARNm dentro de una nanopartícula.

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

FEV1 o pptEV1: Como se utiliza aquí, el término "FEV1" significa volumen espiratorio forzado en un segundo. El término "ppFEV 1" se refiere al porcentaje de volumen espiratorio forzado predicho en un segundo en comparación con lo normal (es decir, el FEV1 promedio de pacientes que no tienen FQ). El ppFEV1 inicial se mide en el sujeto humano antes de la administración del tratamiento de la presente invención.

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.

Homocigótico o heterocigótico: Como se usa aquí, un paciente que es "homocigótico" para una mutación génica particular tiene la misma mutación en cada alelo. El término "heterocigótico", como se utiliza aquí, se refiere a un paciente que tiene una mutación génica particular en un alelo y una mutación diferente o ninguna mutación en el otro alelo. Los pacientes que pueden beneficiarse de los métodos de tratamiento de la invención y de las composiciones descritas aquí para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR incluyen pacientes que tienen mutaciones homocigóticas o heterocigóticas en el gen CFTR, pero también tienen un fenotipo de función residual.

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 utiliza aquí, la expresión "*in vitro*" se refiere a eventos que ocurren en un ambiente artificial, por ejemplo en un tubo de ensayo o recipiente de reacción, en 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 un agente o entidad que (1) se ha separado de al menos algunos de los componentes con los que estaba asociado cuando se produjo inicialmente (ya sea en la naturaleza y/o en un entorno experimental); y/o (2) se ha producido, preparado, o y/o fabricado por la mano del hombre. Las sustancias y/o entidades aisladas pueden estar separadas alrededor de 10 %, alrededor de 20 %, alrededor de 30 %, alrededor de 40 %, alrededor de 50 %, alrededor de 60 %, alrededor de 70 %, alrededor de 80 %, alrededor de 90 %, alrededor de 91 %, alrededor de 92 %, alrededor de 93 %, alrededor de 94 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 %, alrededor de 99 % o más del 99 % de los otros componentes con los que se asociaron 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.).

ARN mensajero (ARNm): Como se usa aquí, la expresión "ARN mensajero (ARNm)" se refiere a un polinucleótido que codifica al menos un polipéptido. El ARNm como se utiliza aquí abarca tanto ARN modificado como no modificado. El ARNm puede contener una o más regiones codificantes o 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.

Modulador: Como se usa aquí, el término "modulador" se refiere a un compuesto que altera o aumenta la actividad de un compuesto biológico tal como una proteína. Por ejemplo, un modulador de CFTR es un compuesto que generalmente aumenta la actividad de CFTR. El aumento en la actividad resultante de un modulador de CFTR incluye, pero sin limitación, compuestos que corrigen, potencian, estabilizan y/o amplifican CFTR.

Dosis nominal: Como se utiliza aquí, la expresión "dosis nominal" se refiere a una dosis de un ARNm administrada a un sujeto mediante nebulización. La dosis nominal puede no ser idéntica a la dosis realmente suministrada al sujeto. Por ejemplo, si a un sujeto humano se le administra una dosis nominal de 8 µg de una composición de ARNm de CFTR divulgada aquí, la dosis real que se administra a los pulmones del sujeto puede variar, por ejemplo, dependiendo de los parámetros de nebulización utilizados para administrar la composición. La dosis real no puede exceder la dosis nominal, pero normalmente la dosis real de ARNm suministrada por nebulización a los pulmones del sujeto humano es menor que la dosis nominal que se administra a través del nebulizador.

Relación N/P: Como se utiliza aquí, la expresión "relación N/P" se refiere a una relación molar de unidades moleculares cargadas positivamente en los lípidos catiónicos en una nanopartícula lipídica con respecto a unidades moleculares cargadas negativamente en el ARNm encapsulado dentro de esa nanopartícula lipídica. Como tal, la relación N/P se calcula normalmente como la relación de moles de grupos amina en lípidos catiónicos en una nanopartícula lipídica con respecto a moles de grupos fosfato en ARNm encapsulado dentro de esa nanopartícula lipídica.

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. Además, los términos "ácido nucleico", "ADN", "ARN", y/o términos similares, incluyen análogos de ácido nucleico, es decir, análogos que tienen una cadena principal distinta de la de fosfodiéster. Por ejemplo, los llamados "ácidos nucleicos peptídicos", que se conocen en la técnica y tienen enlaces peptídicos en lugar de enlaces de fosfodiéster en la cadena principal, se consideran dentro del alcance de la presente invención. La expresión "secuencia nucleotídica que codifica una secuencia de aminoácidos" incluye todas las secuencias nucleotídicas que son versiones degeneradas entre sí y/o codifican la misma secuencia de aminoácidos. Las secuencias nucleotídicas que

codifican proteínas y/o ARN pueden incluir intrones. Los ácidos nucleicos se pueden purificar 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, los ácidos nucleicos pueden comprender análogos de nucleósidos tales como análogos que tienen bases o azúcares modificados químicamente, modificaciones de la cadena principal, etc. Un ácido nucleico se presenta en la dirección 5' a 3', a menos que se indique lo contrario. En algunas realizaciones, un ácido nucleico es o comprende nucleósidos naturales (por ejemplo, adenosina, timidina, guanosina, citidina, uridina, desoxiadenosina, desoxitimidina, desoxiguanosina y desoxicitidina); análogos de nucleósidos (por ejemplo, 2-aminoadenosina, 2-tiotimidina, inosina, pirrolo-pirimidina, 3-metiladenosina, 5-metilcitidina, C-5 propinil-citidina, C-5 propinil-uridina, 2-aminoadenosina, C5-bromouridina, C5-fluorouridina, C5-iodoridina, C5-propinil-uridina, C5-propinil-citidina, C5-metilcitidina, 2-aminoadenosina, 7-deazadenosina, 7-deazaguanosina, 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, enlaces fosforotioatos y 5'-N-fosforamidito). En algunas realizaciones, la presente invención se refiere específicamente a "ácidos nucleicos no modificados", es decir, ácidos nucleicos (por ejemplo, polinucleótidos y restos, incluidos nucleótidos y/o nucleósidos) que no se han modificado químicamente para facilitar o lograr la administración. En algunas realizaciones, los nucleótidos T y U se utilizan indistintamente en descripciones de secuencias.

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 realizaciones específicas, 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.

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.

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.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona, entre otros, un método mejorado para tratar la fibrosis quística (FQ) en un sujeto humano. En algunas realizaciones, la invención se refiere a una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) para su uso en un método de tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en un sujeto humano, en la que el método comprende la administración de la composición mediante nebulización a una dosis de entre 13 mg y 19 mg que proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 3 % en el cambio absoluto en pFEV1 (porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en un segundo) desde el ppFEV1 inicial dos días después de la administración. Además o como alternativa, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 2 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. Además o como alternativa, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento máximo del 4 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración.

Diversos aspectos de la invención se describen en detalle en las siguientes secciones. El uso de secciones no pretende limitar la invención. Cada sección puede aplicarse a cualquier aspecto de la invención. El uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario.

5 **Fibrosis quística**

La fibrosis quística, también conocida como mucoviscidosis, es un trastorno genético autosómico recesivo que afecta más críticamente a los pulmones, y también al páncreas, hígado e intestino (Gibson et al., *Am J Respir Crit Care Med.* (2003) 168(8):918-951; Ratjen et al., *Lancet Lond Engl.* (2003) 361(9358):681-689; O'Sullivan et al., *Lancet Lond Engl.* (2009) 373(9678):1891-1904). La fibrosis quística es causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR). Esta proteína funciona como un canal que transporta iones de cloruro a través de la membrana de las células, y es necesaria para regular los componentes del moco, sudor, saliva, lágrimas, y enzimas digestivas. Las mutaciones causantes de enfermedades de la proteína CFTR causan disfunción de su actividad del canal, lo que da como resultado un transporte anormal de iones de cloruro y sodio a través del epitelio, lo que conduce a secreciones espesas y viscosas en el pulmón, páncreas y otros órganos característicos de la enfermedad de FQ (O'Sullivan et al., *Lancet Lond Engl.* (2009) 373(9678):1891-1904; Rowe et al., *N Engl J Med.* (2005) 352 (19): 1992-2001). La mayoría de los pacientes con FQ desarrollan enfermedad pulmonar crónica grave relacionada con la obstrucción de las vías respiratorias, en parte debido al aumento de los niveles de mucinas sulfatadas, inflamación, e infecciones recurrentes que eventualmente son letales; la mediana de edad de supervivencia prevista en los EE. UU. es de 40,7 años. La fibrosis quística es la enfermedad genética letal más frecuente en la población blanca.

Los síntomas a menudo aparecen en la lactancia y la niñez, siendo los síntomas respiratorios los más frecuentes, seguido de incapacidad para crecer, esteatorrea, e íleo meconial (Gibson et al., *Am J Respir Crit Care Med.* (2003) 168 (8): 918-951). Las complicaciones más comunes de la FQ están relacionadas con los pulmones, e incluyen bloqueos de los conductos estrechos de los órganos afectados con secreciones espesadas. Estas obstrucciones conducen a remodelación e infección en el pulmón, causan daño en el páncreas debido a enzimas digestivas acumuladas, y obstrucciones de los intestinos. La diabetes es la complicación no pulmonar más común, y es una entidad distinta conocida como diabetes relacionada con FQ.

Los pulmones de los individuos con FQ están colonizados e infectados por bacterias desde una edad temprana. Esto conduce a una infección crónica de las vías respiratorias e inflamación, que progresa a bronquiectasia, atrapamiento de gases, hipoxemia, e hipercarbia. La insuficiencia pulmonar es responsable del 68,1 % de las muertes relacionadas con FQ en los EE. UU. En la etapa inicial, bacterias comunes tales como *Staphylococcus aureus* y *Hemophilus influenzae* colonizan e infectan los pulmones. Finalmente, domina *Pseudomonas aeruginosa* (y a veces *Burkholderia cepacia*). A los 18 años, el 80 % de los pacientes con FQ clásica albergan *P. aeruginosa*, y el 3,5% albergan *B. cepacia*. Una vez dentro de los pulmones, estas bacterias se adaptan al medio ambiente y desarrollan resistencia a los antibióticos de uso común.

El defecto subyacente que causa la FQ es el transporte anormal de aniones epiteliales debido a la falta de expresión o disfunción de la proteína CFTR. La proteína CFTR funciona principalmente como un canal de cloruro en las membranas celulares epiteliales; sin embargo, también participa en varias otras funciones de membrana celular, tales como la inhibición del transporte de sodio a través del canal de sodio epitelial, la regulación del canal de cloruro rectificador hacia fuera, y la regulación de canales de trifosfato de adenosina (ATP) (O'Sullivan et al., *Lancet Lond Engl.* (2009) 373(9678):1891-1904). La FQ es causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR, de las cuales se han identificado más de 1.500 mutaciones causantes de enfermedades (O'Sullivan et al., *Lancet Lond Engl.* (2009) 373(9678):1891-1904). Las mutaciones génicas más comunes dan como resultado la falta de síntesis de la proteína CFTR (clase I), el procesamiento y maduración defectuosos de la proteína CFTR (clase II), o la expresión de una proteína CFTR defectuosa en la regulación, por ejemplo una menor unión a ATP e hidrólisis (clase III) (Rowe et al., *N Engl J Med.* (2005) 352 (19): 1992-2001). Una delección de fenilalanina en la posición 508 (F508del) es la mutación de CFTR más común en todo el mundo, y es un defecto de clase II en el que la proteína mal plegada es degradada rápidamente por la célula poco después de la síntesis (Rowe et al., *N Engl J Med.* (2005) 352 (19): 1992-2001). La falta de una proteína CFTR funcional provoca la obstrucción mucosal de las glándulas exocrinas en pacientes con FQ como consecuencia del transporte anormal de cloruro y sodio a través del epitelio. En el pulmón, esto conduce al desarrollo de secreciones espesas y persistentes que obstruyen las vías respiratorias y las glándulas submucosales, lo que a su vez conduce a una infección bacteriana crónica e inflamación, como se ha descrito anteriormente.

Los síntomas respiratorios de la fibrosis quística incluyen: una tos persistente que produce mucosidad espesa (esputo), sibilancias, dificultad para respirar, intolerancia al ejercicio, infecciones pulmonares repetidas, e inflamación de las fosas nasales o congestión nasal. Los síntomas digestivos de la fibrosis quística incluyen: heces malolientes y grasosas, aumento de peso y crecimiento deficientes, bloqueo intestinal, particularmente en neonatos (íleo meconial), y estreñimiento grave.

Hay varios métodos diferentes para evaluar los síntomas de la fibrosis quística. En una realización, uno o más síntomas de fibrosis quística se evalúan mediante volumen espiratorio forzado (FEV), que mide cuánto aire puede

5 exhalar una persona durante una respiración forzada. En una realización, se mide la cantidad de aire exhalado en el primer segundo de la respiración forzada (FEV₁). En una realización, se mide la cantidad de aire exhalado en el segundo de la respiración forzada (FEV₂). En una realización, se mide la cantidad de aire exhalado en el tercer segundo de la respiración forzada (FEV₃). En una realización, se mide la capacidad vital forzada (FVC), que es la cantidad total de aire exhalado durante una prueba de FEV. En una realización, uno o más síntomas de fibrosis quística se evalúan mediante la puntuación del dominio respiratorio del Cuestionario de Fibrosis Quística Revisado (CFQ-R). La puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R es una medida de los síntomas respiratorios relevantes para los pacientes con FQ, tales como tos, producción de esputo, y dificultad para respirar. En una realización, uno o más síntomas de fibrosis quística se evalúan por el riesgo relativo de exacerbación pulmonar. En una realización, uno o más síntomas de fibrosis quística se evalúan por el cambio en el peso corporal. En una realización, uno o más síntomas de fibrosis quística se evalúan mediante el cambio en el cloruro del sudor (mmol/l).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

15 Diversos estudios moleculares, celulares y clínicos han confirmado que la disfunción de la proteína CFTR es común tanto en la fibrosis quística (FQ) como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En consecuencia, sin estar atados por ninguna teoría particular, los inventores creen que los sujetos humanos que sufren o corren el riesgo de desarrollar EPOC se benefician de los regímenes de dosificación descritos aquí en el contexto del tratamiento de la FQ.

20 Por lo tanto, en ciertos aspectos, la invención también se refiere a un método para tratar el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) en un sujeto humano. En particular, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) en un sujeto humano que padece o corre el riesgo de desarrollar EPOC, que comprende la administración mediante nebulización de una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR). En algunas realizaciones, el sujeto humano sufre de FQ y EPOC. Normalmente, el ARNm que codifica la proteína CFTR se administra a una dosis de entre 7 mg y 25 mg

Selección de pacientes

30 La presente invención es adecuada para el tratamiento de pacientes humanos con diversos defectos de CFTR, que incluyen, pero sin limitación, pacientes con diferentes síntomas, mutaciones o clases de CFTR descritos aquí.

35 En algunas realizaciones, el sujeto humano sufre o está en riesgo de padecer trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC). En algunas realizaciones, el sujeto humano que padece o corre el riesgo de padecer EPOC no padece fibrosis quística. En algunas realizaciones, el sujeto humano que padece o corre el riesgo de padecer EPOC padece fibrosis quística. En algunas realizaciones, el sujeto humano está en riesgo de fibrosis quística. En algunas realizaciones, el sujeto humano sufre de fibrosis quística.

40 En algunas realizaciones, la presente invención se puede utilizar para tratar pacientes que portan una o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más mutaciones de la clase I (síntesis de proteínas defectuosas) mostradas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, la presente invención se puede utilizar para tratar pacientes que portan una o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más mutaciones de la Clase II (procesamiento y tráfico anormales) mostradas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, la presente invención se puede utilizar para tratar pacientes que portan una o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más mutaciones de la Clase III (regulación/control defectuoso del canal) mostradas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, la presente invención se puede utilizar para tratar pacientes que portan una o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más mutaciones de la Clase IV (conductancia del canal disminuida) mostrada en la Tabla 1. En algunas realizaciones, la presente invención se puede utilizar para tratar pacientes que portan una o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más mutaciones de la Clase V (síntesis y/o tráfico reducidos) mostradas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, la presente invención se puede utilizar para tratar pacientes que portan cualquier combinación de mutaciones específicas seleccionadas de la Tabla 1 (por ejemplo, una o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, o diez o más mutaciones de diferentes clases mostradas en la Tabla 1).

55

Tabla 1. Clasificación de mutaciones del gen CFTR

Categoría	Mutación	Mutaciones específicas
Clase I	Síntesis de proteínas defectuosas (no codificante, cambio de marco, ajuste aberrante)	1078delT, 1154 insTC, 1525-2A > G, 1717-1G > A, 1898-1G > A, 2184delA, 2184 insA, 3007delG, 3120+1G > A, 3659delC, 3876delA, 3905insT, 394delTT, 4010del4, 4016insT, 4326delTC, 4374+1G> T, 441delA, 556delA, 621+1G > T, 621-1G > T, 711+1G > T, 875+1G > C, E1104X, E585X, E60X, E822X, G542X, G551D/R553X, Q493X, Q552X, Q814X, R1066C, R1162X, R553X, V520F, W1282X, Y1092X
Clase II	Procesamiento y tráfico anormales	A559T, D979A, ΔF508 (incluyendo F508del), ΔI507, G480C, G85E, N1303K, S549I, S549N, S549R
Clase III	Regulación/control defectuoso del canal	G1244E, G1349D, G551D, G551S, G85E, H199R, I1072T, I48T, L1077P, R560T, S1255P, S549N (R75Q)
Clase IV	Conductancia del canal disminuida	A800G, D1152H, D1154G, D614G, delM1140, E822K, G314E, G576A, G622D, G85E, H620Q, I1139V, I1234V, L1335P, M1137V, P67L, R117C, R117P, R117H, R334W, R347H, R347P, R347P/R347H, R792G, S1251N, V232D
Clase V	Síntesis y/o tráfico reducidos	2789+5G > A, 3120G > A, 3272-26A > G, 3849+10KBC > T, variante 5T, 621+3A > G, 711+3A > G, A445E, A455E, IVS8 poli T, P574H, 875+1G > C.

5 En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento es un hombre o una mujer de 2 años o más, o de 3 años o más, o de 6 años o más, o de 7 años o más, o de 12 años o más, o de 13 años o más, o de 18 años o más, o de 19 años o más, o de 25 años o más, o de 25 años o más, o de 30 años o más, o de 35 años o más, o de 40 años o más, o de 45 años o más, o de 50 años o más. En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento tiene menos de 50 años, o menos de 45 años, o menos de 40 años, o menos de 35 años, o menos de 30 años, o menos de 25 años, o menos de 20 años, o menos de 19 años, o menos de 18 años, o menos de 13 años, o menos de 12 años, o menos de 7 años, o menos de 6 años, o menos de 3 años, o menos de 2 años. En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento es un hombre o una mujer de 2 a 18 años, o de 2 a 12 años, o de 2 a 6 años, o de 6 a 12 años, o de 6 a 18 años, o de 12 a 16 años, o de 2 a 50 años, o de 6 a 50 años, o de 12 a 50 años, o de 18 a 50 años. En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento es una mujer que está embarazada o que puede quedar embarazada.

15 En algunas realizaciones, se selecciona a un paciente para tratamiento que tiene una mutación F508del. En algunas realizaciones, el paciente que se selecciona para el tratamiento tiene una mutación F508del homocigótica. En algunas realizaciones, el paciente que se selecciona para el tratamiento tiene una mutación F508del heterocigótica. En algunas realizaciones, el paciente que se selecciona para el tratamiento no tiene una mutación F508del.

20 En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento tiene un valor de cloruro del sudor de ≥ 60 mmol/l, ≥ 65 mmol/l, ≥ 70 mmol/l, ≥ 75 mmol/l, ≥ 80 mmol/l, ≥ 85 mmol/l, ≥ 90 mmol/l, ≥ 95 mmol/l, ≥ 100 mmol/l, ≥ 110 mmol/l, ≥ 120 mmol/l, ≥ 130 mmol/l, ≥ 140 mmol/l o ≥ 150 mmol/l mediante iontoforesis cuantitativa de pilocarpina (documentada en la historia clínica del sujeto). En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento tiene enfermedad sinopulmonar crónica y/o anomalías gastrointestinales/nutricionales compatibles con la enfermedad de FQ. En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento tiene enfermedad sinopulmonar crónica y/o anomalías gastrointestinales/nutricionales compatibles con la enfermedad de FQ.

25 En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento tiene un FEV₁ ≥ 50 % y ≤ 90 % (por ejemplo, ≤ 85 %, ≤ 80 %, ≤ 75 %, ≤ 70 %, ≤ 65 %, ≤ 60 %, o ≤ 55 %) de la normalidad prevista (es decir, el FEV promedio de los pacientes que no tienen FQ) en función de la edad, el sexo y la altura del paciente. En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento tiene saturación de oxígeno en reposo ≥ 92 % en aire ambiente (oximetría de pulso). En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento tiene un índice de masa corporal $\geq 17,5$ kg/m² y un peso ≥ 40 kg.

30 En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento ha recibido o está recibiendo simultáneamente otros medicamentos para la FQ. Por ejemplo, un paciente que necesita tratamiento puede estar recibiendo un fármaco combinado de lumacaftor/ivacaftor (ORKAMBI®), o puede haber estado en este tratamiento durante al menos 28 días antes del inicio del tratamiento de acuerdo con la presente invención. Otros medicamentos para la FQ pueden incluir, pero sin limitación, terapias inhaladas rutinarias dirigidas al aclaramiento de las vías respiratorias y el tratamiento de infecciones respiratorias, tales como broncodilatadores, rhDNasa (PULMOZYME®), disolución salina hipertónica, antibióticos y esteroides; y otras terapias rutinarias relacionadas con la FQ tales como antibióticos sistémicos, enzimas pancreáticas, multivitaminas, y medicamentos para la diabetes y el hígado.

En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento ha sido no fumador durante un mínimo de 2 años. En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento no recibe tratamiento con rhDNasa inhalada (PULMOZYME®) durante 24 horas antes y/o después de la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína CFTR de acuerdo con la presente invención.

5 En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento ha sido tratado o está siendo tratado actualmente con terapias de reemplazo hormonal, terapia de reemplazo hormonal tiroidea, fármacos inflamatorios no esteroideos, y dronabinol recetado (MARINOL®) durante el tratamiento.

10 En algunas realizaciones, un paciente que necesita tratamiento ha interrumpido el uso de uno o más tratamientos de fibrosis quística diferentes descritos aquí. En algunas realizaciones, el paciente ha interrumpido el uso de uno o más tratamientos de fibrosis quística durante al menos 12 horas, al menos 24 horas, al menos 36 horas, al menos 48 horas, al menos 72 horas, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas, al menos 7 semanas, o al menos 8 semanas antes de la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, el paciente ha interrumpido el uso de uno o más tratamientos de fibrosis quística durante menos de 12 horas, menos de 24 horas, menos de 36 horas, menos de 48 horas, menos de 72 horas, menos de 1 semana, menos de 2 semanas, menos de 3 semanas, menos de 4 semanas, menos de 5 semanas, menos de 6 semanas, menos de 7 semanas, menos de 8 semanas, menos de 9 semanas, o menos de 10 semanas antes de la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención.

Formulación y administración

25 De acuerdo con la presente invención, una formulación adecuada para el tratamiento contiene un ARNm que codifica cualquier longitud completa, fragmento o porción de una proteína CFTR que puede sustituirse por la actividad de la proteína CFTR de origen natural y/o reducir la intensidad, gravedad y/o frecuencia de uno o más síntomas asociados con la fibrosis quística.

30 En algunas realizaciones, una secuencia de ARNm adecuada es una secuencia de ARNm que codifica una proteína CFTR humana (hCFTR). En algunas realizaciones, una secuencia de ARNm adecuada está optimizada con codones para células humanas de expresión eficiente. En la Tabla 2 se muestra una secuencia codificante de ARNm de CFTR con codones optimizados y la secuencia de aminoácidos correspondiente:

Tabla 2. Secuencias de ARNm y proteínas de CFTR ilustrativas

35

ARNm de CFTR humano con codones optimizados	
	AUGCAACGCUCUCCUCUUGAAAAGGCCUCGGUGGUGUCCAAGCUCUU
	CUUCUCGUGGACUAGACCCAUCCUGAGAAAGGGGUACAGACAGCGCU
	UGGAGCUGUCCGAUAUCUAUCAAAUCCCUUCCGUGGACUCCGCGGAC
	AACCUGUCCGAGAAGCUCGAGAGAGA AUGGGACAGAGAACUCGCCUC
	AAAGAAGAACCCGAAGCUGAUUAAUGCGCUUAGGCGGUGCUUUUUC
	UGGCGGUUCAUGUUCUACGGCAUCUUCUCUACCUGGGAGAGGUCAC

secuencia codificante

CAAGGCCGUGCAGCCCCUGUUGCUGGGACGGAUUAUJUGCCUCCUACG
 ACCCCGACAACAAGGAAGAAAGAAGCAUCGCUAUCUACUUGGGCAUC
 GGUCUGUGCCUGCUUUUCAUCGUCCGGACCCUCUUGUUGCAUCCUGC
 UAUUUUCGGCCUGCAUCACAUUGGCAUGCAGAUAGAGAAUUGCCAUG
 UUUUCCUCUGAUCUACAAGAAAACUCUGAAGCUCUCGAGCCGCGUGCU
 UGACAAGAUUUCACUCGGCCAGCUCGUGUCCCUGCUCUCCAACAACUC
 UGAACAAGUUCGACGAGGGCCUCGCCCUGGCCACUUCGUGUGGAUC
 GCCCCUCUGCAAGUGGCCGCUUCUGAUGGGCCUGAUCUGGGAGCUGCU
 GCAAGCCUCGGCAUUCUGUGGGCUUGGAUUCUGAUCGUGCUGGCAC
 UGUUCCAGGCCGGACUGGGGCGGAUGAUGAUGAAGUACAGGGACCA
 GAGAGCCGGAAGAUUUCGAACGGCUGGUGAUCACUUCGGAAAUUG
 AUCGAAAACAUCAGUCAGUGAAGGCCUACUGCUGGGAAGAGGCCAU
 GGAAAAGAUUGAUUGAAAACCUCCGGCAAACCGAGCUGAAGCUGACCC
 GCAAGGCCGCUUACGUGCGCUAUUUCAACUCGUCCGCUUUCUUCUUC
 UCCGGUUCUUCGUGGUGUUCUCUCCGUGCUCUCCUACGCCUGAU
 UAAGGGAUUCAUCCUCAGGAAGAUUCUACACCAUUCUUCUGUA
 UCGUGCUCCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCUCCAUUGGGCCGUGCAG
 ACUUGGUACGACUCCUGGGAGCCAUUAACAAGAUCCAGGACUUCU
 UCAAAAAGCAGGAGUACAAGACCCUCGAGUACAACCUGACUACUACCG
 AGGUCGUGAUGGAAAACGUCACCGCCUUUUGGGAGGAGGGAUUUGG
 CGAACUGUUCGAGAAGGCCAAGCAGAACACAACAACCGCAAGACCU
 CGAACGGUGACGACUCCUCUUCUUUUCAAAUCUUCAGCCUGCUCGGG
 ACGCCCGUGCUGAAGGACAUUAACUUCAGAUCGAAAAGAGGACAGCU
 CCUGGCCGGUGGCCGGAUCGACCCGGAGCCGGAAAAGACUUCUUGCUGA
 UGGUGAUCAUUGGGAGAGCUUGAACCUAGCGAGGGAAAGAUCAAGCA
 CUCCGGCCGCAUCAGCUUCUGUAGCCAGUUUUCCUGGAUCAUGCCCG
 GAACCAUUAAGGAAAACAUCAUCUUCGGCGUGUCCUACGAUGAAUAC
 CGCUACCGGUCCGUGAUCAAAGCCUGCCAGCUGGAAGAGGAUADUUC
 AAAGUUCGCGGAGAAAGAUAAACAUUCGUGCUGGGCGAAGGGGGUAAU
 ACCUUGUCGGGGGGCCAGCGGGCUAGAUCUCGUCUGCCAGAGCCGU
 GUUAAGGACGCCGACCUGUAUCUCCUGGACUCCCCUUCGGAUACC
 UGGACGUCCUGACCGAAAAGGAGAUUCUUCGAAUCGUGCGUGUGCAA
 GCUGAUGGCUAACAAGACUCGCAUCCUCGUGACUCCAAAUGGGAGC
 ACCUGAAGAAGGCAGACAAGAUUCUGAUUCUGCAUGAGGGGUCCUCC
 UACUUUUACGGCACCUUCUCGGAGUUGCAGAACUUGCAGCCCGACUU
 CUCAUCGAAGCUGAUGGGUUGCGACAGCUUCGACCAGUUCUCCGCCG
 AAAGAAGGAACUCGAUCCUGACGGAAACCUUGCACCGCUUCUUCUUG
 GAAGGCGACGCCUUGUGUCAUGGACCGAGACUAAGAAGCAGAGCUU
 CAAGCAGACCGGGGAAUUCGGCGAAAAGAGGAAGAACAGCAUCUUG
 AACCCCAUUAACUCUACUCCGCAAGUUCUCAUCGUGCAAAAGACGCC
 ACUGCAGAUGAACGGCAUUGAGGAGGACUCCGACGAACCCUUGAGA
 GCGGCCUGUCCCUGGUGCCGGACAGCGAGCAGGGAGAAGCCAUCCUG

	<p>CCUCGGAUUUCOGUGAUCUCCACUGGUCCGACGCUCCAAGCCC GGCG GCGGCAGUCCGUGCUGAACCCUGAUGACCCACAGCGUGAACCCAGGGCC AAAACAUUCACCCGCAAGACUACCCGCAUCCACCCGGAAAGUGUCCUG GCACCCUCAAGCGAAUCUUACCCGAGCUCGACAUUCUACUCCCGGAGACU GUCGCAGGAAAACCGGGCUCGAAAUUUCCGAAGAAADCAACGAGGAG GAUCUGAAAAGAGUGCUUUCUUCGACGAUAUGGAGUCGAUACCCGCCGU GACGACUUGGAAACACUUUUCUGCGGUACAUCACUGUGCACAAGUCAU UGAUCUUCGUGCUGAUUUGGUGCCUGGUGAUUUUCCUGGCCGAGGU CGCGGCCUCACUGGUGGUGCUCUGGCCUGUUGGGAAACACGCCUCUGC AAGACAAGGGAAACUCCACGCACUCGAGAAACAACAGCUAUGCCGUG AUUAUCACUCCACCUCUCUUAUUACGUGUUCUACAUUCUACGUCGG AGUGGCCGAUACCCUGCUCCGGAUGGGUUUCUUCAGAGGACUGCCGC UGGUCCACACCUUGAUCACCGUCAGCAAGAUUCUUCACCACAAGAU UUGCAUAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGUCCACCCUCAACACUCUGAA GGCCGGAGGCAUUCUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCGCUAUCCUGG ACGAUCUCCUGCCGCUUACCAUCUUUGACUUCAUCCAGCUCGUCUG AUCGUGAUUGGAGCAAUCGCAGUGGUGGCCGGUGCUCAGCCUUAACA UUUUCGUGGCCACUGUGCCGGUCAUUGUGGCCGUUCAUCAUGCUGCGG GCCUACUUCUCCAACAGCCAGCAGCUGAAGCAACUGGAAUCCGA GGGACGAUCCCCAUCUUCACUCACCUUGUGACGUCUGUGAAGGGAC UGUGGACCCUCCGGCCUUUCGGACGGCAGCCUACUUCGAAACCCUC UCCACAAGGCCUUGAACCUCCACACCGCCAADUGGUUCCUGUACCU GUCCACCUGCGGUGGUUCCAGAUUCGCAUCGAGAUGAUUUUCGUC UCUUCUUCACGCGGUCACAUUCAUCAGCAUCCUGACUACCCGGAGAG GGAGAGGGACGGGUCGGAAUAAUCCUGACCCUCGCCAUGAACAUU GAGCACCCUGCAGUGGGCAGUGAACAGCUCGAUCGACGUGGACAGCC UGAUGCGAAGCGUCAGCCCGGUGUUAAGUUCAUUCGACAUCCUACU GAGGGAAAACCCACUAAAGUCCACUAAAGCCUACAAAAAUGGCCAGCU GAGCAAGGUCAUUGAUCUUCGAAAACUCCACGUGAAGAAGGACGAU AUUUGGCCCUCCGGAGGUCAAUUGACCCGUGAAGGACCUGACCCGAAA GUACACCCGAGGGAGGAAACGCCAUUCUCGAAAACAUCAGCUUCUCCA UUUCGCCGGGACAGCGGGUCGGCCUUCUCGGGCGGACCCGGUUCGGG AAGUCAACUCUGCUGUCGGCUUUCUCCCGGCUCUGAAUACCCGAGGG GGAAAUCAAAUUGACGGCGUGUCUUGGGAUUCCAUAUCUCGACG AGUGGCCGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCAGAAAGGUGUUCAUUCU UCGGGUACCUUCCGGAAGAACCUGGAUCCUACGAGCAGUGGAGCGA CCAAGAAAUCUGGAAGGUCGCCGACGAGGUCGGCCUGCCUCCGUGA UUGAACAAUUCUGGAAAGCUGGACUUCGUGCUCGUCGACGGGGG AUGUGUCCUGUCGACGGACAUAAGCAGCUCUUGUGCCUCGCACGGU CCGUGCUCUCCAAGGCCAAGAUUCUGCUGCUGGACGAACCUUCGGCC CACCUGGAUCCGGUCACCUACCAGAUAUCAGGAGGACCCUGAAGCA GGCCUUUGCCGAUUGCACCGUGAUUCUCUGCGAGCACCCGCAUCGAGG</p>
	<p>CCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUUGGUCAUUCGAGGAGAACAAAGGUC CGCCAAUACGACUCCAUAUCAAAGCUCUCAACGAGCGGUCGCUUU CAGACAAGCUAUUUCACCGUCCGAUAGAGUGAAGCUCUUCGCGAUC GGAACAGCUCAAAGUGCAAUUCGAAAGCCGCAGAUCCGAGCCUUGAAG GAAGAGACUGAGGAAGAGGUGCAGGACACCCGGCUUUA (SEQ ID NO: 1)</p>

<p>Secuencia de proteína CFTR humana</p>	<p>MQRSPLEKASVVSKLFFSWTRPILRKGYRQRLELSDIYQIPSVDSADNLSEK LEREWREDELASKKNPKLINALRRCFFWRFMFYGFILYLGEVTKAVQPLLL GRIIASYDPDNKEERSIAIYLGIGLCLLFIVRTLLLHPAIFGLHHIGMQMRIA MFSLIYKKTCLKSSRVLDKISIGQLVSLLSNNLNKFDEGLALAHFVWTAPLQ VALLMGLJWELLQASAFCCGLGFLIVLALFQAGLGRMMMKEYRDQRAGKIS ERLVTSEMIENIQSVKAYCWEWEAMEKMIENLRQTELKLTRKAAVYRYFN SSAFFFSGFFVFLSVLPYALIKGILRKIFTTISFCIVLRMAVTRQFPWAVQT WYDSLGAINKIQDFLQKQEQYKTEYNLTTTEVVMENVTAFWEEGFGELFE KAKQNNNNRKTNSGDDSLFFSNPSELLGTPVLKDNFKTERGQLLAVAGSTG AGKTSLLMVMIGELEPSEGKIKHSGRISFCSQFSWIMPGTIKENIIFGVSYDE YRYSVVIKACQLEEDISKFAEKDNIVLGEGGITLGGQRARISLARAVYKD ADLYLLDSPFGYLDVUTEKEIFESCCKLMANKTRILVTSKMEHLKADKI LILHEGSSYFYGTSELQNLQPDFSSKLMGCDSFDQPSAERRNSILTETLHR FSLEGDAPVSWTETKKQSEKQTGEFGEKRKNSILNPINSIRKFSIVQKTPLQ MNGEEDSDEPLERRLSLVPDSEQGEAILPRISVISTGPTLQARRRQSVLNL MTHSVNQGNHRKTTASTRKVSLAPQANLTELDIYSRRLSQETGLEISEEI NEEDLKECFDDMESIPAVTTWNTYLRYYTVHKSLIFVLWCLVIFLAEVAA SLVVLWLLGNTPLODKGNSTHSRNSYAVIITSTSSYYVFYIYVGVADTLL AMGFFRGLPLVHTLITVSKILHHKMLHSVLQAPMSTLNTLKAAGILNRFK DIAILDLLPLTIFDFIQLLLIVIGALAVVAVLQPYIFVATVPVIVAFIMLRAY FLQTSQQLKQLESEGRSPIFTHLVTSLKGLWTLRAFGRQPYFETLFHKALN LHTANWFLYLSTLRWFQMRIEMIFVIFIAVTFISILTTGEGEGRVIGILTLA MNIMSTLQWAVNSSIDVDSLMSVSRVFKFIDMPTEGKPTKSTKPYKNGQ LSKVMIIENSHVKKDDIWPSGGQMTVKDLTAKYTEGGNAILENISFSISPGQ RVGLLGRITGSGKSTLLSAFLRLNTEGEIQIDGVSWDSITLQQWRKAFGVIP QKVVFISGIFRKNLDPYEQWSDQEIFWKVADEVGLRSVIEQFPGLDFVLVD GGCVLSHGKQLMCLARSVLSKAKILLDEPSAHLDPVTYQIIRRTLKQAF ADCTVILCEHRIEAMLECCQFLVIEENKVRQYDSIQKLLNERSLFRQAISPS DRVKLFPHRNSSKCKSKPQIAALKEETEEVQDTRL (SEQ ID NO: 2)</p>
---	--

5 En una realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados incluye SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados adecuada para la presente invención comparte al menos 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98 % o 99 % de identidad con SEQ ID NO:1 y codifica una proteína CFTR que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2.

10 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR adecuado para la invención también contiene secuencias UTR 5' y 3'. A continuación se muestran secuencias UTR 5' y 3' ilustrativas:

10 Secuencia UTR 5' ilustrativa

GGACAGAUCCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUGACCUCCAUAGAAGACACCCGG
GACCGAUCCAGCCUCCGCCGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCCGAUCCCCGUGCC
AAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACG
(SEQ ID NO: 3)

15 Secuencia UTR 3' ilustrativa

CGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCAC
UCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCAAUAAAAUUAAGUUGCAUCAAGCU
(SEQ ID NO: 4)

o

GGGUGGCAUCCCUGUGACCCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACU
CCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUCAAAAGCU

(SEQ ID NO: 5)

- 5 Por lo tanto, en una realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados de longitud completa ilustrativa adecuada para la invención es:

GGACAGAUCCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCUCCAUAGAAGACACCCGG
GACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAAACGCGGAUCCCCGUGCC
AAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGCAACGCUCUCCUCUUGAAAAGGCCUCGG
UGGUGUCCAAGCUCUUCUUCUUCGUGGACUAGACCCAUCCUGAGAAAGGGGUACAGAC
AGCGCUUGGAGCUGUCCGAUAUCUAUCAAAUCCCUUCCGUGGACUCCGCGGACAACC
UGUCCGAGAAGCUCGAGAGAGAAUGGGACAGAGAACUCGCCUCAAGAAGAACCCGA
AGCUGAUUAAUGCGCUBAGGCGGUGCUUUUUCUGGCGGUUCAUGUUCUACGGCAUC
UUCCUCUACCUGGGAGAGGUCACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGUUGCUGGGACGGAUU
AUUGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAAGAAAGAAGCAUCGCUAUCUACUUGGGC
AUCGGUCUGUGCCUGCUUUUCAUCCGUCGGACCCUCUUGUUGCAUCCUGCUAUUUUC
GGCCUGCAUCACAUUGGCAUGCAGAUGAGAAUUGCCAUUGUUUCCUGAUCUACAAG

AAAACUCUGAAGCUCUCGAGCCGCGUGCUUGACAAGAUUCCAUCGGCCAGCUCGUG
 UCCCUGCUCUCCAACAUCUGAACAAGUUCGACGAGGGCCUCGCCUUGGCCACUUC
 GUGUGGAUCGCCCCUCUGCAAGUGGCGCUUCUGAUGGGCCUGAUCUGGGAGCUCGUG
 CAAGCCUCGGCAUCUCUGUGGGCUUGGAUUCUGAUCGUGCUGGCACUGUCCAGGCC
 GGACUGGGGGCGGAUGAUGAUGAAGUACAGGGACCAGAGAGCCGGAAAGAUUCCGA
 ACGGCUGGUGAUCACUUCGGAAAUGAUCGAAAACAUCCAGUCAGUGAAGGCCUACUG
 CUGGGAAGAGGCCAUGGAAAAGAUGAUUGAAAACCUCCGCCAAACCGAGCUGAAGC
 UGACCCGCAAGGCCGCUUACGUGCGCUAUUUCAACUCGUCGCUUUCUUCUUCUCCG
 GGUUCUCGUGGUGUUCUCUCUCCGUGCUCCCCUACGCCUCUGAUUAAGGGAAUCAUC
 UCAGGAAGAUCUUCACCACCAUUCUUCUGUAUCGUGCUCGCAUGGCCGUGACCC
 GGCAGUUCCAUUGGGCCGUGCAGACUUGGUACGACUCCUUGGGAGCCAUAACAAGA
 UCCAGGACUUCUUCAAAAGCAGGAGUACAAGACCCUCGAGUACAACCUGACUACUA
 CCGAGGUCGUGAUGGAAAACGUCACCGCCUUFUGGGAGGAGGGAUUUGGCGAACUG
 UUCGAGAAGGCCAAGCAGAACAACAACAACCGCAAGACCUCGAACGGUGACGACUCC
 CUCUUCUUUCAAACUUCAGCCUCGUCGGGACGCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUC
 AAGAUCAAAGAGGACAGCUCUUGGCGUGGCCGGAUCGACCGGAGCCGAAAGACU
 UCCCUGCUGAUGGUGAUCUUGGGAGAGCUUGAACCUAGCGAGGGAAAGAUCAAGCA
 CUCCGGCCGCAUCAGCUUCUGUAGCCAGUUUUCUGGAUCALGCCCGGAACCAUUA
 GGAAAACAUCUUCUUCGGCGUGCCUACGAUGAAUACCGCUACCGGUCCGUGAUCAA
 AGCCUGCCAGCUGGAAGAGGAUAUUUCAAGUUCGCGGAGAAAGAUACAUCGUGC
 UGGGCGAAGGGGGUAUUAACCUUGUCGGGGGGCCAGCGGGCUAGAAUCUCGUCGGCCA
 GAGCCGUGUAUAAGGACGCCGACCUGUAUCUCCUGGACUCCCCUUCGGAUACCUGG
 ACGUCCUGACCAGAAAGGAGAUUCUGAAUCGUGCCUGUGCAAGCUGAUGGCUAACA
 AGACUCGCAUCCUCGUGACCUCCAAAUGGAGCACCUGAAGAAGGCAGACAAGAUUC
 UGAUUCUGCAUGAGGGGUCCUUCUACUUUUAACGGCACCUUCUCGGAGUUGCAGAACU
 UGCAGCCCGACUUCUCAUCGAAGCUGAUGGGUUGCGACAGCUUCGACCAGUUCUCCG
 CCGAAAGAAGGAACUCGAUCCUGACGGAAACCUUGCACCGCUUCUCUUUGGAAGGCC
 ACGCCCCUGUGUCAUGGACCAGACUAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCGGGGAAU
 UCGGCGAAAAGAGGAAGAACAGCAUCUUGAACCCCAUUAACUCCAUCGCCAAGUUCU
 CAAUCGUGCAAAAAGACGCCACUUCAGAUUGAACGGCAUUGAGGAGGACUCCGACGAAC
 CCCUUGAGAGGCCGCCUGUCCCUGGUGCCGGACAGCGAGCAGGGAGAAGCCAUCUCC
 CUCGGAUUUCGUGAUCUCCACUGGUCCGACGCUCCAAGCCCAGCCGGCGGCAGUCCG

UGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAAAACAUCACCGCAAGACUA
 CCGCAUCCACCCGGAAAGUGUCCUGGCACCUCAAGCGAAUCUUAACCGAGCUCGACA
 UCUACUCCCGGAGACUGUCGCAGGAAACCGGGCTUCGAAAUUUCGGAAGAAAUCAACG
 AGGAGGAUCUGAAAGAGUGCUUCUUCGACGAUAUGGAGUCGAUACCCGCCUGACG
 ACUUGGAACACUUAUCUGCGGUACAUCACUGUGCACAAGUCAUUGAUCUUCGUGCUG
 AUUUGGUGCCUGGUGAUUUUCCUGGCCGAGGUCGCGGCCUCACUGGUGGUGCUCUGG
 CUGUUGGGAAACACGCCUCUGCAAGACAAGGGAAACUCCACGCACUCGAGAAACAAC
 AGCUAUGCCGUGAUUAUCACUUCACCUCUCUUAUUACGUGUUCUACAUCUACGUC
 GGAGUGGCCGAUACCCUGCUCGCGAUGGGUUCUUCAGAGGACUGCCGCUGGUCCAC
 ACCUUGAUCACCGUCAGCAAGAUUCUUCACCACAAGAUGUUGCAUAGCGUGCUGCAG
 GCCCCAUGUCCACCCUCAACACUCUGAAGGCCGGAGGCAUUCUGAACAGAUUCUCC
 AAGGACAUCGCUAUCCUGGACGAUCUCCUGCCGCUUACCAUCUUGACUUCAUCCAG
 CUGCUGCUGAUCGUGAUUGGAGCAAUCCGACUGGUGGCCGGUGCUGCAGCCUACA
 AUUUCGUGGCCACUGUGCCGGUCAUUGUGGGCGUUCAUCAUGCUGCCGGGCCUACUUC
 CUC
 CAAACCAGCCAGCAGCUGAAGCAACUGGAAUCCGAGGGACGAUCCCCAUCUUCACU
 CACCUUGUGACGUCGUUGAAGGGACUGUGGACCCUCCGGGCUUUCGGACGGCAGCCC
 UACUUCGAAACCCUCUUCACAAAGGCCUCGAACCUCCACACCGCCAAUUGGUUCCUG
 UACCUGUCCACCCUGCGGUGGUUCCAGAUGCGCAUCGAGAUGAUUUUCGUAUCUUC
 UUCAUCGCGGUCACAUUCAUUCAGCAUCCUGACUACCGGAGAGGGAGAGGGACGGGUC
 GGAAUAAUCCUGACCCUCGCCAUGAACAUUUGAGCACCCUUCAGUGGGCAGUGAAC
 AGCUCGAUCGACGUGGACAGCCUGAUGCGAAGCGUCAGCCGCUGUUCAGUUCUUC
 GACUUGCCUACUGAGGGGAAAACCCACUAAGUCCACUAAGCCCUACAAAAUUGGCCAG
 CUGAGCAAGGUCAUGAUCAUCGAAAACUCCACGUGAAGAAGGACGAUAAUUGGCC
 UCCGGAGGUCAAAUGACCGUGAAGGACCUGACCCGAAAAGUACACCGAGGGAGGAAAC
 GCCAUUCUCGAAAACAUCAGCUUCUCCAUUUCGCCGGGACAGCGGGUCGGCCUUCUC
 GGGCGGACCCGUUCCGGGAAGUCAACUCUGCUGUCGGCUUUUCCUCCGGCUGCUGAAU
 ACCGAGGGGGAAAUCCAAAUUGACGGCGUGUCUUGGGAUUCCAUACUCUCGCAGCAG
 UGGCGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCAGAAGGUGUUCUUCUUCGGGUACCUUC
 CGGAAGAACCUGGAUCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAGAAAUCUGGAAGGUCGCC
 GACGAGGUUCGCCUGCGUCUCCUGAUUGAACAATUUCCTUGGAAAGCUGGACUUCGUG
 CUCGUCGACCGGGGAUGUGUCCUGUCGCACGGACAUAAGCAGCUCUUGUGCCUCGCA
 CGGUCCUGUCUCUCCAAGGCCAAGAUCUGCUGCUGGACGAACCUUCGGCCCACCUG
 GAUCCGGUCACCUACCAGAUCUUCAGGAGGACCCUGAAGCAGGCCUULGCCGAUUGC
 ACCGUGAUUCUCUGCGAGCACCCGAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUG
 GUCAUCGAGGAGAACAAGGUCCGCCAAUACGACUCCAUUCAAAAGCUCUUCACGAG
 CGGUCGCUGUUCAGACAAGCUAUUUCACCGUCCGAUAGAGUGAAGCUCUUCGCCAU
 CGGAACAGCUCAAAGUGCAAUUCGAAGCCGCAGAUUCGCAGCCUUGAAGGAAGAGACU
 GAGGAAGAGGUGCAGGACACCCGGCUUUAACGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCC
 AGUGCCUCUCCUGGCCUUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAU
 AAAAUUAAGUUGCAUCAAGCU (SEQ ID NO: 6)

ES 3 029 073 T3

En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados de longitud completa ilustrativa es:

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACCGG
GACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUC'CCCGUGCC
AAGAGUGACUCACCCGUCCUUGACACGAUGCAACGCUCUCCUCUUGAAAAGGCCUCGG
UGGUGUCCAAGCUCUUCUUCUCUGGAGACUAGACC'CAUCCUGAGAAAGGGGUACAGAC
AGCGCUUGGAGCUGUCCGAUAUCUAUCAAAUCCCUUCCGUGGACUCCGCGGACAACC
UGUCCGAGAAGCUCGAGAGAGAAUUGGGACAGAGAAACUCGCCUC'CAAAGAAGAACCCGA
AGCUGAUUAAUGCGCUU'AGGCGGUGCUUUUUCUGGCGGU'CAUGUUCUACGGCAUC
UUCUUCUACCUGGGAGAGGUCACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGUUGCUGGGACGGAUU
AUUGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAAGAAAGAAGCAUCGCUAUCUACUUGGGC
AUCGGUCUGUGCCUGCUUUUCALCGUCCGGACCCUCUUGUUGCAUCCUGCUAUUUUC
GGCCUGCAUCACAUUGGCAUGCAGAUGAGAAUUGCC' AUGUUU'CCCGAUUCUACAAG
AAAACUCUGAAGCUCUCGAGCCGCGUGCUUGACAAGAUU'CCAUCGGCCAGCUCGGUG
U'CCCGUCUCUCCAACA'AUUCUGAACAAGUUCGACGAGGGCCUCG'CCU'GGCCC'ACUUC
GUGUGGAUCG'CC'CCUCUGCAAGUGGCGCUUCUGAUGGGCCUGAUCUGGGAGCUGCUG
CAAGCCUCGGCAUUCUGUGGGCUUGGAU'UCCUGAUCGUGCUGGCACUGU'UCCAGGCC
GGACUGGGGGCGGAUGAUGAUGAAGUACAGGGACCAGAGAGCCGGAAAGAUU'UCCGA
ACGGCUGGU'GUAUCACU'UCCGAAAUGAUC'GAAAACA'UCCAGUCAGUGAAGGCCU'ACUG
CUGGGAAGAGCC'CAUGGAAAAGAUUGAAAAC'CUUCGGCAAACCGAGCUGAAGC
UGACCCGCAAGGCCGCU'UACGUGCGCUAUU'UCAACUCGUC'CGCU'UUCUUCUUCUCCG
GGUUCUUCGUGGUGUUUCUCUCCGUGCU'CCCCUACGCC'CCUGAUUAAGGGAAUCA'UCC
UCAGGAAGAU'CU'UACCA'CCAUU'UCCUUCUGUAUCGUGCU'CCGCAUGGCC'GUGACCC
5 GGCAGU'UCCCAUGGGCCGUGCAGACU'UGGUACGACU'CC'CCUGGGAGCCAUUAACAAGA

UCCAGGACUCCUUCAAAAGCAGGAGUACAAGACCCUCGAGUACAACCUGACUACUA
 CCGAGGUCGUGAUGGAAAACGUCACCCGCCUUUUGGGAGGAGGGAUUUGGCCAACUG
 UUCGAGAAGGCCAAGCAGAACAACAACCCGCAAGACCUCCAACGGGUGACGACUCC
 CUCUUCUULUCAAAACUUCAGCCUCGUCGCGGACGCCCGUGCUGAAGGACAUIAACUUC
 AAGAUCGAAAGAGGACAGCUCUCUGGCCGGUGGCCCGGAUCGACCCGGAGCCGGAAAAGACU
 UCCCUGCUGAUGGUGAUCUUGGGAGAGCUUGAACCUAGCGAGGGAAAAGAUCAAGCA
 CUCCGGCCGCAUCAGCUUCUGUAGCCAGUUUCCUGGAUCAUGCCCGGAACCAUUA
 GGAAAACAUCUUCUUCGGCGUGUCCUACGAUGAAUACCGCUACCCGGUCCGUGAUCAA
 AGCCUGCCAGCUGGAAGAGGAUAUUUCAAAAGUUCGCGGAGAAAAGAUACAUCGUGC
 UGGGCGAAGGGGGUAUUACCUUGUCGCGGGGGCCAGCGGGCUAGAAUCUCGCUGGCCA
 GAGCCGUGUAUAAGGACGCCGACCUGUAUCUCCUGGACUCCCCUUCGGAUACCUGG
 ACGUCCUGACCGAAAAGGAGAUCUUCGAAUCGUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCUACA
 AGACUCGC AUCCUCGUGACCUCCAAAUGGAGCACCUGAAGAAGGCAGACAAGAUUC
 UGAUUCUGCAUGAGGGGUCCUCCUACUUUUACGGCACCUUCUCGGAGUUGCAGAACU
 UGCAGCCCGACUUCUCAUCGAAGCUGAUGGGUUGCGACAGCUUCGACCAGUUCUCCG
 CCGAAAGAAGGAACUCGAUCCUGACGGAAACCUUGCACCCGCUUCUCUUUGGAAGGCG
 ACGCCCCUGUGUCAUGGACCGAGACTAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCCGGGAAU
 UCGCGGAAAAGAGGAAGAACAGCAUCUUGAACCCCAUUAACUCCAUCGCCAAGUUCU
 CAUUCGUGCAAAAAGACGCCACUUGCAGAUGAACGGCAUUGAGGAGGACTCCGACGAAC
 CCUUCGAGAGGGCGCCUGUCCUGUGGCCCGACAGCGAGCAGGGAGAAGCCAUCCUGC
 CUCGGAUUUCGGUGAUCUCCACUGGUCCGACGCUCCAAGCCCGGCGGCGGAGUCCG
 UGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCCAGGGCCAAAACAUCACCCCAAGACUA
 CCGCAUCCACCCGGAAAGUGUCCUUGGCACCUCAAGCGAAUCUUAACCGAGCUCGACA
 UCUACUCCCGGAGACUGUCGCAGGAAACCGGGCUCGAAAUUUCGAAAGAAAUCAACG
 AGGAGGAUCUGAAAGAGUGCUUCUUCGACGAUAUGGAGUCGAUACCCGCCGUGACG
 ACUUGGAACACUUAUCUGCCGGUACAUCACUGUGCACAAGUCAUUGAUUCUUCGUGCUG
 AUUUGGUGCCUGGUGAUUUUCCUGGCCGAGGUCGCGGCCUCACUGGUGGUGCUCUGG
 CUGUUGGGAAAACAGCCUCUGCAAGACAAGGGAAACUCCACGCACUCGAGAAACAAC
 AGCUAUGCCGUGAUUAUCACUCCACCUCCUCUUAUUACGUGUUCUACAUCUACGUC
 GGAGUGGGCGAUACCCUGCUCGCGAUGGGGUUUCUUCAGAGGACTGCCCGLGGUCCAC
 ACCUUGAUCACCGUCAGCAAGAUUCUUCACCACAAGAUGUUGCAUAGCGUGCUGCAG
 GCCCCAUGUCCACCCUCAACACUCUGAAGGCCCGAGGCAUUCUGAACAGAUUCUCC

AAGGACAUCGCUAUCCUGGACGAUCUCCUGCCGCUUACCAUCUUUGACUUAUCCAG
 CUGCUGCUGAUUCGUGAUUGGAGCAAUCGCAGUGGUGGCGGUGCUGCAGCCUACAUU
 UUCGUGGCCACUGUGCCGGUCAUUGUGGGCGUUCAUCAUGCUGCGGGCCUACUUCCUC
 CAAACCAGCCAGCAGCUGAAGCAACUGGAAUCCGAGGGACGAUCCCCCAUCUUCACU
 CACCUUGUGACGUCGUUGAAGGGACUGUGGACCUCUCCGGGCUUUCGGACGGCAGCCC
 UACUUCGAAACCCUCUUCACAAAGGCCUGAACCUCACACCCGCCAAUUGGUUCCUG
 UACCUGUCCACCCUGCGGUGGUUCCAGAUGCGCAUCGAGAUGAUUUUCGUCAUUCUUC
 UUCAUCGCGGUCACAUUCAUCAGCAUCCUGACUACCGGAGAGGGAGAGGGACGGGUC
 GGAAUAAUCCUGACCCUCGCCAUGAACAUAUGAGCACCCUGCAGUGGGCAGUGAAC
 AGCUCGAUCGACGUGGACAGCCUGAUGCGAAGCGUCAGCCGCGUGUUCAGUUCUUC
 GACAUGCCUACUGAGGGGAAAACCCACUAAGUCCACUAAGCCCLACAAAAAUGGCCAG
 CUGAGCAAGGUCAUUGAUCAUCGAAAACUCCACGUGAAGAAGGACGAUUAUUUGGCC
 UCCGGAGGUCAAAUGACCUGAAGGACCUGACCCGCAAAGUACACCGAGGGAGGAAAC
 GCCAUUCUCGAAAACAUCAGCUUCUCCAUUUCGCCGGGACAGCGGGUCCGGCCUUCUC
 GGGCGGACCGGUUCGGGAAGUCAACUCUGCUGUCGGCUUUCUCCGGGUCGUGAAU
 ACCGAGGGGGAAAUCCAAUUGACGGCGUGUCUUGGGAUUCCAUUCUCUGCAGCAG
 UGGCGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCAGAAGGUGUUAUCUUCUCGGGUACCUUC
 CGGAAGAACCUGGAUCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAGAAAUCUGGAAGGUCGCC
 GACGAGGUCGGCCUGCGCUCGUGAUUGAACAAUUCUUGGAAAGCUGGACUUCGUG
 CUCGUCGACGGGGGAUGUGUUCUGUCGACCGGACAUAGCAGCUC AUGUGCCUCCGA
 CGGUCCGUGCUCUCCAAGGCCAAGAUUCUGCUGCUGGACGAACCUUCGGCCCACCUG
 GAUCCGGUCACCUACCAGAUAUCAGGAGGACUCUGAAGCAGGCCUUGUCUGAUUGC
 ACCGUGAUUCUCUGCGAGCACCGCAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUUG
 GUCAUCGAGGAGAACAAAGGUCCGCCAAUACGACUCCAUUCAAAAGCUCUCAAACGAG
 CGGUCCUGUUCAGACAAGCUAUUUCACCGUCCGAUAGAGUGAAGCUCUUCGCCAU
 CGGAACAGCUCAAAGUGCAAUUCGAAGCCGAGAUCCGACCCUUGAAGGAAGAGACU
 GAGGAAGAGGUGCAGGACACCCGGCUUUAAGGGUGGCAUCCUUGUGACCCUCCCCA
 GUGCCUCUCCUGGCCUUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUA
 AAUUAAGUUGCAUCAAAAGCU (SEQ ID NO: 7)

En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGGAGCCCCTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTTGGAC
 5 CAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATATCTACCAG

ATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCGGGAGTGGGATAG
 AGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCTGC'GCCGCTGCTTTTCT
 GGAGGTTCATGTTTTATGGGATCTTCTGTACCTGGGGGAGGTACCAAAGCTGTTTACG
 CCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGACCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTC
 TATJGCTATTTATCTGGGAATTGGCCCTCTGCTTGCCTTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTG
 CACCCTGCCATFTTGGCCCTTACCACATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCC
 CTCATTTACAAAAAGACCCTGAAACTTTCTTCAAGAGTGTTAGATAAAAATATCCATTGG
 TCAGCTGGT'CAGCCTGCTGTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCCGCTGG
 CCCACTTCGTGTGGATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAG
 CTGCTTCAAGCCCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTGGATTGFACTGGC'ACTTTTTCAGG
 CTGGGCTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGA
 GCGACTTGTGATCACCAGTGAATGATTGAAAA'ATTTCAGAGCGTGAAAGCCTACTGCT
 GGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTTGAGAACCCTGAGGCAGACAGAGCTCAAGCTCAC
 TCGGAAGGCTGCTTATGTTGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGTGGCTTCTT
 TGTGTCTTCTGTCTGTTCTGCCATA'GCACTGATAAAAGGCATTATTTTACGAAAGAT
 CTTCACCACCAICAGTTTTTGCAICGTTCTCAGGATGGCCGTCACAAGACAGTTCCTTCTG
 GGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGCCATCAACAAGATTCAAGATTTCTTGC
 AAAAAACAAGATATAAAACTTTAGAATACAACCTCACCACC'ACTGAAGTGGTCATGGA
 AAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTTTTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAG
 AATAACAACAACAGGAAGACGAGCAATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTC
 ACTGCTCGGGACCCCTGTGTTGAAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCT
 TGGCTGTGGCAGGCTCCACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGG
 GAACTGGAGCCTTCCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTTCTGCAGCC
 AGTTTTCTGGATCATGCCC'GGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTTAT
 GATGAGTACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAA
 GTTTCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGTATCACTCTTCTGGAGGAC
 AAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTTACTTGTG
 GACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTGAAGCTGTGT
 GTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATCTTGTGTCACCAGCAAGATGGAAACATCTG
 AAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTTGTCATGAAGGGAGCTCTACTTCTATGGAACATT
 TAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCTCCCAAATTAATGGGCTGTGACTCTT
 TCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAAACTCTATACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTC

TCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGGACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCA
GACTGGCGAGITTTGGTGAAAAGAGGAAAAATTCAATTCFAATCCAAITTAACAGTATTC
GCAAGTTCAGCATTGTCCAGAAGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAG
TGACGAGCCGCTGGAGAGACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTGAGAACAGGGGGAGGCC
ATCCTGCCCCGGATCAGCGTCAATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCCGCCGCA
GAGTGTTTTAAATCTCATGACCCATTGAGTGAACAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGA
CTACAGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATTAATG
AAGAGGATCTTAAAGAGTGTCTTCTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGGTGACCACA
TGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATTTGTCTCATCTGG
TGCCCTGGTATTTTCCCTGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTGTGCTCTGGCTGCTGGGC
AACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAGCAGAAAATAATTCTTATGCCGT
CATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCTACATCTATGTGGGCGTGGCTGACA
CCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCTGCTTTGGTGCACACCCCTCATCACAGTGI
CAAAAATCTGCAACCATAAAATGCTTCAATCTGTCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTG
AACACATGGAAGGCIGGCGGCACTCTCAACAGATTTCTAAAGATATTCCTATCTCTGGA
TGATCTCCTCCCTGACAATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGC
CATAGCAGTGGTTGCTGTCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCTGTGATTGT
TGCTTTTATTATGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGA
ATCTGAGGGCCGGAGCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGA
CTCTGAGAGCATTGGGGCAGAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGAAC
TTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCAGATGCGGATA
GAGATGATCTTCGTCACTTTTTTATAGCTGFAACCTTCAATTTCTATCCTTACAACAGGA
GAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAACATAATGTCCACCT
TGCAGTGGGCCGTGAATTCAGTATAGATGTGGATTCTCTAATGAGGAGTGTCTCCCGG
GTGTTTAAATTCATTGATATGCCACTGAGGGGAAACCCACCAAGTCAACAAAACCTTA
TAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAATTGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGAT
GACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGACTGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCG
AAGGTGGAAATGCCATTTGGGAAAACATCAGCTTCTCAATCTCTCCCTGGGCAGAGAGTT
GGATTGCTGGGTGACAGGGCAGCGGCAATCAACCTGCTCAGTGCCTTCTTCTGGCT
CCTGAATACAGAAGGCGAAATCCAAATTGACGGGGTGGAGCTGGGACAGCATCACCCCTG
CAGCAGTGGAGAAAAGCATTTGGGGTCAATCCACAGAAAAGTTTTCACTTCTCTGGCAC

TTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTT
 GCAGATGAAGTTGCCCTGCCGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGT
 GCTGGTAGATGGAGGCTGCCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCCTCGCCC
 GCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCAGTGTCTACCTCGACC
 CAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTFAAAGCAAGCTTTTGGCCACTGCACCGTC
 ATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAAATGCCAGCAGTTTCTGGTGTATCGA
 GGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGTTGAATGAGCGCAGCCTT
 TTCCGCCAGGCCATCTCCCATCTGACAGAGTCAAGCTGTTTCCACATAGGAATCCTCT
 AAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTCAAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGC
 AGGATAACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 8)

En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGTAGTAAACTCTTTTTTAGTTGGAC
 CAGACCCATCCTGCCAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCTGATATCTACCAGA
 TTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAAITTTGAGTGTGAGAAGCTGGAGCGGGAGTGGGATAGA
 GAGCTGGCGAGCAAAAAAAAAACCCCAAGCTTATCAATGCTCTGCGCCGCTGCTTTTTCTG
 GAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCCTGTACCTGGGGGAGGTCACCAAAGCTGTTTCAGC
 CGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGACCCTGATAATAAGAAGAAAGGTCT
 ATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCTTGTCTTTCATCGTCCGCACCCCTTCTGCTGC
 ACCCTGCCATTTTTGGCCCTTACCACATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCC
 TCATTTACAAAAAGACCCCTGAAACTTTCCTCAAGAGTGTAGATAAAAATATCCATTGGT
 CAGCTGGTCAGCCTGCTGTCCAACAATCTTAACAAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGC
 CCACTTCGTGTGGATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGC
 TGCTTCAAGCCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGGC
 TGGGCTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAOCGGGCCGGGAAGATTTTCAGAG
 CGACTTGTGATCACCAGTGAATGATTGAAAAATTCAGAGCGTGAAAGCCTACTGCTG
 GGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCCTGAGGCAGACAGAGCTCAAGCTCACT
 CGGAAGGCTGCTTATGTTCTGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTCAGTGGCTTCTTT
 GTTGTCTTCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAAGGCATTATTTTACGAAAGATC
 TTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCAGGATGGCCGTCACAAGACAGTTCCTCCCTGG
 GCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGCCATCAACAAGATTCAAGATTTCTTGCA
 AAAACAAGAATATAAAACTTTAGAATACAACCTCACCACCCTGAAGTGGTCATGGAA
 AATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTTTTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGA

5

ATAACAACAACAGGAAGACGAGCAATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCA
 CTGCTCGGGACCCCTGTGTTGAAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTT
 GGCTGTGGCAGGCTCCACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGG
 AACTGGAGCCTTCCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCA
 GTTTTCCCTGGATCATGCCCCGCCACCATTAAGGAAAAACATCATATTTGGAGTGTCCTATG
 ATGAGTACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAG
 TTTGCAGAGAAAGACAACATTTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGGACA
 AAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCCTCTACTTGTGG
 ACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTGAAAGCTGTGTG
 TGCAAACCTGATGGCAAACAAGACCAGGATTTCTTGTCAACAGCAAGATGGAACATCTGA
 AGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCGTCATGAAGGGAGCTCCTACTTCTATGGAACATTT
 AGCGAGCTTCAGAACCACAGCCAGACTTCTCTCCAAATTAATGGGCTGTGACTCCTT
 CGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAAACTCTATACTCACAGAGACCCTCCACCCTCTCT
 CCTTGGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGGACAGAAACCAAGAAGCAGTCTTTAAAGCAG
 ACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGGAAAAATTC AATTCTCAATCCAATTAACAGTATTCTG
 CAAGTTCAGCATTTGTCCAGAAGACACCCCTCCAGATGAAATGGCATCGAAGAAGATAGT
 GACGAGCCGCTGGAGAGACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGGAGGCCA
 TCCJGCCCCGGATCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAG
 AGTGTTTTAAATCTCATGACCCATTCAGTGAACCAGGGCCAAAATA TCCACAGGAAGAC
 TACAGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCAGCTGGACA
 TCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATTAATGA
 AGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGGGTGACCACAT
 GGAACACCEACCTTAGAATATTAFACTGTCCACAAGAGCCTCATATTTGTCTCATCTGGT
 GCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTGTGCTCTGGCTGCTGGGCA
 ACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAA TAGTACTCACAGCAGAAATAATTCTTATGCCGTC
 ATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCTACATCTATGTGGGCGTGGCTGACAC
 CCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCTGCCCTTTGGTGACACCCTCATCACAGTGT
 AAAAATCTGCAACCATAAAATGCTTCAATTCGTCTCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGA
 ACACATIGAAGGCTGGCGGCAICCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTTGCTATCCIGGAT
 GATCTCCTCCCCCTGACAATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTTGGAGCC
 ATAGCAGTGGTTGCTGTCTGCAAGCCCTACATTTTGTGGCCACCGTGGCCGTGATTTGT
 GCCTTTAATTATGCTCAGAGCTTACTTCTCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAA

TCTGAGGGCCGGAGCCCATTTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGAC
TCTGAGAGCATTCCGGGCGACAGCCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGAACT
TGCACACTGCCAACTGGTFTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCAGATGCCGATA
GAGATGATCTTCGTCACTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTCTATCCTTACAACAGGA
GAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAACATAATGTCCACCT
TGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTTAATGAGGAGTGTCTCCCGG
GTGTTTAAATTCATTGATATGCC TACTGAGGGGAAACCCACCAAGTCAACAAAACCTTA
TAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAATTGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGAT
GACATTTGGCCAGCGGGGGCCAGATGACTGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCG
AAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAACATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTT
GGATTGCTGGGTCGCACGGGCAGCGGCAAATCAACCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCT
CCTGAATACAGAAAGGCGAAATCCAAATIGACGGGGTGGAGCTGGGACAGCATCACCTTG
CAGCAGTGGAGAAAAGCATTTGGGGTCATCCACAGAAAGTTTTTCATCTCTCTGGCAC
TTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTF
GCAGATGAAGTTGGCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGT
GCTGGTAGATGGAGGCTGCGTGTCTGCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGCCC
GCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGTCTTTTGGATGAGCCCAGTGTCTACCTTGACC
CAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGACTGCACCGTC
ATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAGTTTCTGGTGTATCGA
GGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGTTGAATGAGCGCAGCCTT
TTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCTGTTTCCACATAGGAACTCCTCT
AAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTCAAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGC
AGGATACCCGCTGTGA (SEQ ID NO: 9)

En aún otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGGAGCCCACCTGGAGAAAGCCTCCGTTGGTGTAGTAAACTCTTTTTTAGTTGGAC
CAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATATCTACCAG
ATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGTGAGAAGCTGGAGCCGGAGTGGGATAG
AGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTTATCAATGCTCTGCGCCGCTGCTTTTTCT
GGAGGTTCAATGTTTTATGGGATCTTCTGTACCTGGGGGAGGTCAACCAAAGCTGTTTCAG
CCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATGCCAGCTATGACCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTC
5 TATGTCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCTTGTCTTTCATCGTCCGCACCCCTTCTGCTG

CACCCCTGCCATTTTGGCCCTTACCACATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGFTCTCC
CTCATTTACAAAAAGACCCTGAAACTTTCCTCAAGAGTGTAGATAAAAATATCCATTGG
TCAGCTGGTCAGCCTGCTGTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGG
CCCACCTCGTGTGGATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAG
CTGCTTCAAGCCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTGTATTGFIACCTGGCAGCTTTTTCAGG
CTGGGCTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGA
GCGACTTGTGATCACCAGTGAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACTGCT
GGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCCTGAGGCAGACAGAGCTCAAGCTCAC
TCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGTGGCTTCTT
TGTGTCTTCTGTCTGTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCATTATTTTACGAAAGAT
CTTACCACCAATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCGTACACAAGACAGTTCCCCCTG
GGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGCCATCAACAAGATTCAAGATTTCTTGC
AAAAACAAGAATATAAAACTTTAGAATACAACCTCACCACCCTGAAGTGGTCATGGA
AAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTTTTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCCAAAGCAG
AATAACAACAACAGGAAGACGAGCAATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTC
ACTGCTCGGGACCCCTGTGTGAAAGATATAAACCTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCT
TGGCTGTGGCAGGCTCCACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGG
GAACTGGAGCCTTCCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCC
AGTTTTCTGGATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTTAT
GATGAGTACCGCTACCGGTCTAGTCAATCAAGCCTGTCTAGTTGGAGGAGGACATCTCCAA
GTTTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTCTGGAGGAC
AAAGAGCCAGGATCTCTTGGCCCCGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTACTTGTG
GACAGTCCCCTICGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTGAAAGCTGTGT
GTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCCTGTCCACCAGCAAGATGGAACATCTG
AAGAAAGCGGACAAAATTTCTGATTCATGATGAAGGGAGCTCCTACTTCTATGGAACATT
TAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCAAATTAATGGGCTGTGACTCCT
TCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTATACTCACAGAGACCTTCCACCGCTTC
TCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGGACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCA
GACTGGCGAGTTTGGTGAAGAGAGGAAAAAATCAAFICICAAITCCAAITTAACAGIATTC
GCAAGTTCAGCATTGTCCAGAAGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAG
TGACGAGCCGCTGGAGAGACGGCTGAGTCTGGTGGCCAGATTGAGAACAGGGGGAGGCC
ATCCTGCCCCGGATCAGCGTCAATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCAAGCCGCCCGCA

GAGTGTTTTAAATCTCATGACCCATTCAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGA
 CTACAGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
 ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTTGAAATATCTGAAGAGATTAATG
 AAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGGTGACCACA
 TGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATTTGTCCTCATCTGG
 TGCC TGGTATTTTCC TCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTGTGCTCTGGCTGCTGGGC
 AACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACACACAGCAGAAAATAATTCTTATGCCGT
 CATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCTACATCTATGTGGGCGTGGCTGACA
 CCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCTGCCTTTGGTGCACACCCCTCATCACAGTGT
 CAAAATTC TGCACCATAAAATGCTTCATTCTGTCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTG
 AACACATTGAAGGCTGGCGGCATCCTCAACAGATTTTCTAAAAGATATTGCTATCCTGGA
 TGATCTCCTCCCCCTGACAACTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTTGGAGC
 CATAGCAGTGGTTGCTGTCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGT
 TGCC TTTATATGCTCAGAGCTTACTTCC TGC AAACTTCTCAACAGCTCAAAACAGCTAGA
 ATCTGAGGGCCGGAGCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGA
 CTC T GAGAGCA T TCGGGCGACAGCC T TACT T T GAGACACTGT T TCCACAAGGCCCTGAAC
 TTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATGCGGATA
 GAGATGATCTTCGTCACTTTTTTATAGCTGTAACCTTCA TTTCTATCCTTACAACAGGA
 GAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAACATAATGTCCACCT
 TGCAGTGGGCCGTGAATTCAGTATAGATGTGGATTCTCTAATGAGGAGTGTCTCCCGG
 GTGTTTAAATTCATTGATATGCC TACTGAGGGGAAACCCACCAAGTCAACAAAACCTTA
 TAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAATTGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGAT
 GACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGACTGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCG
 AAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAACATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTT
 GGATTGCTGGGTGCGACGGGCAGCGGCAATCAACCC T GCTCAGTGCCTTCTTCCGGCT
 CCTGAATACAGAAGGCCGAAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCC T G
 CAGCAGTGGAGAAAAGCATTTGGGGTCA T TCCACAGAAAAGTTTTCATCTTCTCTGGCAC
 TTTTAGAAAAGAACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTCGAAGGTF
 GCAGATGAAGT TGGCC T GCGGAGTGTGTGATAGAACAATTTCC TGGCAAGCTGGATTT TGT
 GCTGGTAGATGGAGGCTGCGTGTCTGTC CACGGCCACA AACAGCTGATGTGCCTCGCCC
 GCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGC TTTTGGATGAGCCCAGTGTCTACCTTTGACC
 CAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGACTGCACCGTC
 ATACTGTGTGAGCACCCGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAGTTTCTGGTGATCGA
 GGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGTTGAATGAGCGCAGCCTT
 TTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCTGTTTCCACATAGGAACTCCTCT
 AAGTGCAAGTCCAAGCCCAGATCGCTGCCCTCAAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGC
 AGGATACCCGCTGTGA (SEQ ID NO: 10).

5 En aún otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGGAGCCCCTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTTGGAC
 CAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATATCTACCAG
 ATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCGGGAGTGGGATAG
 AGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCTGCCCGCTGCTTTTTCT
 CGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCTGTACCTGGGGGAGGTCACCAAAGCTGTTTCAG
 CCGTCTCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGACCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTC
 TATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCTTGCCTTTCATCGTCCGCACCCCTTCTGCTG
 CACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCACATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCC
 CTCATTTACAAAAAGACCCTGAAACTTTCCTCAAGAGTGTAGATAAAAATATCCATTGG
 TCAGCTGGTCAAGCCTGCTGTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGG
 CCCACTTCGTGTGGATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTGTGATGGGACTTATATGGGAG
 CTGCTTCAAGCCCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTAAGTGGCACTTTTTCAGG
 CTGGGCTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGA
 GCGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACTGCT
 GGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCCTGAGGCAGACAGAGCTCAAGCTCAC
 TCGGAAGGCTGCTTATGTTGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGTGGCTTCTT
 TGTGTCTTCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCATTATTTTACGAAAGAT
 CTTACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCGTCAACAAGACAGTTCCCTTG
 GGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCCTTGGGGGCCATCAACAAGATTCAAGATTTCTTGC
 AAAAAACAAGAATATAAAACTTTAGAATACAACCTCACCACCCTGAAGTGGTCATGGA
 AAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTTTTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAG
 AATAACAACAACAGGAAGACGAGCAATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTC
 ACTGCTCGGGACCCCTGTGTGAAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCT
 TGGCTGTGGCAGGCTCCACTGGAGCTGGTAAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGG
 GAAGTGGAGCCTTCCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCC

AGTTTTCTGGATCATGCCCCGGCACCATTAAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTTAT
 GATGAGTACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAA
 GTTTCAGAGAAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGGAC
 AAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTACTTGTG
 GACAGTCCCFTCGGCTACCTCGACGCTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTGAAAGCTGTGT
 GTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCCTTGTACCAGCAAGATGGAAACATCTG
 AAGAAAGCGGACAAAATTCGATTCATGATGAAGGGAGCTCCTACTTCTATGGAACATT
 TAGCGAGCTTCAGAACTACAGCCAGACTTCTCCTCCAAATTAATGGGCTGTGACTCCT
 TCGACCAGTTCCTGTCAGAAAAGAAGAACTCTATACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTC
 TCCC TTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTTGGACAGAAACCAAGAAGCAGTCTTTAAGCA
 GACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGGAAAAAATTCAATTCATCAATCCAATTAACAGTATTC
 GCAAGTTCAGCATTGTCCAGAAGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAG
 TGACGAGCCGCTGGAGAGACCGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCC
 ATCCTGCCCCGGATCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCA
 GAGTGTTTTAAATCTCATGACCCATTGAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGA
 CTACAGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAACTGACCCGAGCTGGAC
 ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATTAATG
 AAGAGGATCTTAAAGAGTGTCTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGGTGACCACA
 TGGAACACCTACCTTAGATATATTAAGTGTCCACAAGAGCCTCATATTTGTCTCATCTGG
 TGCC TGGTTATTTCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTGTGCTCTGGCTGCTGGGC
 AACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAGCAGAAATAATTCTTATGCCGT
 CATCATTACAAGCACTCCAGCTACTACGTGTTCTACATCTATGTGGGCGTGGCTGACA
 CCCCTCTGGCCATGGGTTTCTTCGGGGCCCTGCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGT
 CAAAAATTCGCACCATAAAATGCTTCAATCTGTCTCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTG
 AACACATTGAAGGCTGGCGGCATCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGA
 TGATCTCCTCCCCCTGACAACTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGAATTGGAGC
 CATAGCAGTGGTTGCTGTCTGACGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGT
 TGCCTTTATTATGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGA
 AICTGAGGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGTACTTCCCIGAAGGGACTGTGGGA
 CTCTGAGAGCATTCGGGCGACAGCCCTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGAAC
 TTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATGCCGGATA
 GAGATGATCTTCGTCACTTTTTTATAGCTGTAACCTTCAATTTCTATCCTTACAACAGGA

GAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACCGCTGGCTATGAACATAATGTCCACCT
 TGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAATGAGGAGTGTCTCCCGG
 GTGTTTAAATTCATTGATATGCCAACTGAGGGGAAACCCACCAAGTCAACAAAACCTTA
 TAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAATTGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGAT
 GACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGACTGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCG
 AAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAACATCAGCTTCTCAATCTCTCCCTGGGCAGAGAGTT
 GGATTGCTGGGTGCGACGGGCAGCGGCAAAATCAACCTGCTCAGTGCCCTCCTTCGGCT
 CCTGAATACAGAAGGCGAAATCCAAATTGACGGGGTGAAGCTGGGACAGCATCACCTTG
 CAGCAGTGGAGAAAAGCATTTGGGGTCAATCCACAGAAAGTTTTCAATCTCTCTGGCAC
 TTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTT
 GCAGATGAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCCCTGGCAAGCTGGATTTTGT
 GCTGGTGAATGGAGGCTGCGTGTCTGTCACCGGCCACAAACAGCTGATGTGCTCGGCC
 GCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGTCTTTGGATGAGCCAGTGTCTCACCTCGACC
 CAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGACTGCACCCTC
 ATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAGTTTCTGGTGAATGA
 GGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGTTGAATGAGCGCAGCCTT
 TTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCTGTTTCCACATAGGAACCTCCTCT
 AAGTGCAAGTCCAAGCCCAAGATCGCTGCCCTCAAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGC
 AGGATACCCGCTGTGA (SEQ ID NO: 11).

En aún otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGGAGCCCACCTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAAGTAAACTCTTTTTTAGTTGGAC
 CAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATATCTACCAG
 ATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAAGCTGGAGCGGGAGTGGGATAG
 AGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTTATCAATGCTCTGCGCCGCTGCTTTTTCT
 GGAGGTTCAIGTTTTATGGGATCTTCTGTACCTGGGGGAGGTCACCAAAGCTGTTTCA
 CCGCTCCTTCTTGGCCGATCATCGCCAGCTATGACCTGATAATAAAGAAGAAAGGTC
 TATIGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCTTGTCTTTCATCGTCCGCACCCCTCTGCTG
 CACCCTGCCATTTTGGCCTTACCCACATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCC
 CTCATTTACAAAAGACCCTGAAACTTTCCCTCAAGAGTGTTAGATAAAAATATCCATTGG
 TCAGCTGGTCAAGCCTGCTGTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGG
 CCCACTTCGTGTGGATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAG

5

CTGCTTCAAGCCCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGG
 CTGGGCTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATAATCAGA
 GCGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATAATCAGAGCGTGAAAGCCTACTGCT
 GGGAAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCAAGCTCAC
 TCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGTGGCTTCTT
 TGTGTCTTCTGTCTGTTCTGCCATAATGCACTGATAAAAAGGCATTAATTTTACGAAAGAT
 CTTACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCGTCACAAGACAGTTCCCTTG
 GGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCTTTGGGGGCCATCAACAAGATTCAAGATTTCTTGC
 AAAAAACAAGAATATAAAAACTTTAGAATACAACCTCACCACCCTGAAGTGGTCATGGA
 AAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTTTTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCCAAAGCAG
 AATAACAACAACAGGAAGACGAGCAATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTT
 ACTGCTCGGGACCCCTGTGTTGAAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCT
 TGGCTGTGGCAGGCTCCACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGG
 GAACTGGAGCCTTCCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTTCTGCAGCC
 AGTTTTCTGGATCATGCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTTAT
 GATGAGTACCGCTACCGTCACTCAICAAAGCCCTGTCAGTGGAGGAGGACATCTCCAA
 GTTTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTCTGGAGGAC
 AAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTACTTGTG
 GACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAAATTTTTGAAAGCTGTGT
 GTGCAAACCTGATGGCAAACAAGACCAGGATCTTGTCCACCAGCAAGATGGAACATCTG
 AAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCTCCTACTTCTATGGAACATT
 TAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCCTCCAAATTAATGGGCTGTGACTCCT
 TCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAAACTCFATACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTC
 TCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGGACAGAAACCAAGAAGCAGTCTTTAAGCA
 GACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGGAAAAATTCAATCTCAATCCTATTAACAGIATTC
 GCAAGTTCAGCATTGTCCAGAAGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAG
 TGACTGAGCCGCTGGAGAGACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTGAGAACAGGGGGAGGCC
 ATCTGCCCCGGATCAGCGTCAATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCA
 GAGTGTITIAAATCTCAGACCCATTCAGTGAACCAGGGCCAAAATAATCCACAGGAAGA
 CTACAGCTTCTACCCGGAAGTGTCTCTGGCCCTCAGGCCAATCTGACCCGAGCTGGAC
 ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCAGGAAACAGGGCTTGAAATATCTGAAGAGATTAATG
 AAGAGGATCTTAAAGAGTGTCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGGTGACCACA

TGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATTTGTCCTCATCTGG
 TGCCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTGTGCTCTGGCTGCTGGGC
 AACACTCCCTCCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAGCAGAAATAATTCCTTATGCCGT
 CATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCTACATCTATGTGGGCGTGGCTGACA
 CCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCCTGCCTTTGGTGCACACCCCTCATCACAGTGT
 CAAAAATTCGACCATAAAATGCTTCATTCCTGTCTGCAGGCCACCCATGAGCACTTTG
 AACACATTGAAGGCTGGCGGCATCCTCAACAGATTTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGA
 TGATCTCCTCCCCCTGACAATCTTTGACTTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGC
 CATAGCAGTGGTTGCTGTCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGT
 TGCCTTTATTATGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGA
 AICTGAGGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTACTTCCCTGAAGGGACTGTGGA
 CTCGAGAGCAATTCGGCCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTCCACAAGGCCCTGAACT
 TTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATGCGGATA
 GAGATGATCTTCGTCACTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTTACAACAGGA
 GAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCTCAGCTGGCTATGAACATAATGTCCACCT
 TCCAGTGGCCCGTGAAATCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAATGAGGAGTGTCTCCCGG
 GTGTTAAATTCATTGATATGCCCTACTGAGGGGAAACCCACCAAGTCAACAAAACCTTA
 TAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAATTGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGAT
 GACATTTGGCCAGCGGGGGCCAGATGACTGTGAAGGACCTGACCGGCCAAGTACACCG
 AAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAACATCAGCTTCTCAATCTCTCCCTGGGCAGAGAGTT
 GGATTGCTGGGTGCGACGGGCAGCGGCAAAATCAACCCCTGCTCAGTGCCCTTCTTCCGCT
 CCTGAATACAGAAGGCCGAAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTG
 CAGCAGTGGAGAAAAGCATTGTTGGGGTCAATCCACAGAAAAGTTTTCACTTCTCTGGCAC
 TTTCCAGAAAAGAACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTT
 GCAGATGAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCCCTGGCAAGCTGGAATTTGT
 GCTGGTAGATGGAGGCTGCGTGTCTGCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGCC
 GCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGGCTTTTGGATGAGCCCAGTGTCTACCTCGACC
 CAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGGCGACTGCACCGTC
 ATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAGTTTCTGGTGATCGA
 GGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGTTGAATGAGCGCAGCCTT
 TTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCTGTTTCCACATAGGAACTCCTCT
 AAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTCAAGGAGGAAACTGAGGAAAGAGGTGC
 AGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 12).

- 5 En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGGAGCCCCTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTTGGAC
 CAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATATCTACCAG
 ATTCCTTCGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCGGGAGTGGGATAG
 AGAGCTGGCCGAGCAAAAAAACCCTTATCAATGCTCTGCGCCGCTGCTTTTTCT
 CGAGGTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTCACCAAAGCTGTTTCAG
 CCGCTCCTTCTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGACCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTC
 TATGGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCTTGCTCTTCATCGTCCGCACCCCTCTGCTG
 CACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCACATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCC
 CTCATTTACAAAAAGACCCTGAAACTTTCCCAAGAGTGTTAGATAAAAATATCCATTGG
 TCAGCTGGTCAGCCTGCTGTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGCCTTGCCGCTGG
 CCCACTTCGTGTGGATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTGTGATGGGACTTATATGGGAG
 CTGCTTCAAGCCCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGG
 CTGGGCTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATTTCAGA
 GCGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACTGCT
 GGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCCTGAGGCAGACAGAGCTCAAGCTCAC
 TCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGTGGCTTCTT
 TGTGTCTTCTCTGTCTGTCTGCCATAATGCACTGATAAAAGGCATTATTTTACGAAAGAT
 CTTACACCACCAATCAGTTTTTGCATGTTCTCAGGATGGCCGTCACAAGACAGTTCCTCCCTG
 GGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCCTTGGGGGCCATCAACAAGATTCAAGATTTCTTGC
 AAAAAACAAGAATATAAAACTTTAGAATACAACCTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGA
 AAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTTTTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAG
 AATAACAACAACAGGAAGACGAGCAATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTC
 ACTGCTCGGGACCCCTGTGTTGAAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCT
 TGGCTGTGGCAGGCTCCAATGGAGCTGGTAAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGG
 GAAGTGGAGCCTTCCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTTTCAGGCC
 AGTTTTCTGGATCATGCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTTAT
 GATGAGTACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAA
 GTTTCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTCTGGAGGAC
 AAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTACTTGTG

GACAGTCCCFTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTGAAAGCTGTGT
 GTGCAAACCTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTACCCAGCAAGATGGAACATCTG
 AAGAAAGCCGACAAAATTCGATTCCTGCATGAAGGGAGCTCCTACTTCTATGGAACATT
 TAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCTCCAAATTAATGGGCTGTGACTCCT
 TCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAAACTCFATACTCACAGAGACCCCTCCACCGCTC
 TCCCCTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGGACAGAAACCAAGAAGCAGTCCITTAAGCA
 GACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGGAAAAATTCAATTCCTCAATCCAATTAACAGTATTC
 GCAAGTTCAGCATTGTCCAGAAGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAG
 TGACGAGCCGCTGGAGAGACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCC
 ATCCTGCCCCGGATCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCA
 GAGTGTITTAATCTCATGACCCATTCAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGA
 CTACAGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCTCAGGCCAATCTGACCCGAGCTGGAC
 ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATTAATG
 AAGAGGATCTTAAAGAGTGTCTCTTIGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGGTGACCACA
 TGGAACACCTACCTTAGATATAATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATTTGTCCTCATCTGG
 TCCCCTGGTTATTTCCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTGTGTCTCTGGCTGGCTGGGC
 AACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAGCAGAAATAATTCTTATGCCGT
 CATCATACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCTACATCTATGTGGGCGTGGCTGACA
 CCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCTGCCTTTGGTGACACCCCTCATCACAGTGT
 CAAAAATTCGCACCATAAAATGCTTCATTCCTGTCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTG
 AACACATTGAAGGCTGGCGGCATCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGA
 TGATCTCCTCCCCCTGACAATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGC
 CATAGCAGTGGTTGCTGTCTGACGCCCTACATTTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGT
 TGCCTTTATTATGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACCTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGA
 ATCTGAGGGCCGGAGCCCAATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGA
 CTCCTGAGAGCAATCGGGCCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCACAAAGGCCCTGAAC
 TTGCACACTGCCAACTGGTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATGCGGATA
 GAGATGATCTTCGTCACTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTTACAACAGGA
 GAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAAATCATCCCTCACCGCTGGCTATGAACATAAATGTCACCT
 TGCAGTGGGCCGTGAATTCAGTATAGATGTGGATTCTCTAATGAGGAGTGTCTCCCGG
 GTGTTTAAATTCATTGATATGCCAACTGAGGGGAAACCCACCAAGTCAACAAAACCTTA
 TAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAATTGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGAT

GACATTTGGCCAGCGGGGGCCAGATGACTGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCG
 AAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAACATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTT
 GGATTGCTGGGTGCGACGGGCAGCGGCAAATCAACCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCT
 CCTGAATACAGAAGGCCGAAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTG
 CAGCAGTGGAGAAAAGCATTGGGGTCAATCCACAGAAAGTTTTCACTCTCTGGCAC
 TTTCAGAAAAGAACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTT
 GCAGATGAAGTTGGCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGT
 GCTGGTAGATGGAGGCTGCGTCTGCTCCACGCCCACAAACAGCTGATGTGCTCGCCC
 GCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGTCTACCTCGACC
 CAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGGCGACTGCACCGTC
 ATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGGAATGCCAGCAGTTTCTGGTGAATGA
 GGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGTTGAATGAGCGCAGCCTT
 TTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCTGTTTCCACATAGGAACTCCTCT
 AAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTCAAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGC
 AGGATACCCGCCTGTOA (SEQ ID NO: 13).

En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACICTTTTTTAGTTGGAC
 CAGACCCATCCCTGGGAAAAGGATACAGGCAGCGCCCTCGAGTTGTCTGATATCTACCAGA
 TTCCCTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGGAGAAGCTGGAGCGGGAGTGGGATAGA
 GAGCTGGCGAGCAAAAAAAAAACCCCAAGCTTATCAATGCTCTGCGCCGCTGCTTTTTCTG
 GAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCCTGTACCTGGGGGAGGTACCAAAGCTGTTTCAGC
 CGCTCCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGACCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCT
 ATTGCTAATTTATCTGGGAATFGGCCCTCTGCTTTGCTTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGC
 ACCCTGCCAATTTTGGCCTTACCACATCGGCATGCAATGAGAATTGCCATGTTCTCCC
 TCATTTACAAAAAGACCCGTAAACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAAATATCCATTGGT
 CAGCTGGTCAGCCTGCTGTCCAACAATCTTAACAAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGC
 CCACCTCGTGTGGATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGC
 TGCTTCAAGCCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTAGGC
 TGGGCTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
 CGACTTGTGATCACCAGTGAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACTGCTG
 GGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCAAGCTCACT
 5 CGGAAGGCTGCTTATGTTCTGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGTGGCTTCTTT

GFTTGTCTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAAGGCATTATTTTACGAAAGATC
 TTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCGTCACAAGACAGTTCCCTCG
 GCTGTCCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGCCATCAACAAGATTCAAGATTTCTTGCA
 AAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAACCTCACCCACTGAAGTGGTCATGGAA
 AATGTGACAGCCTTTTTGGGAGGAGGGTTTTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGA
 ATAACAACAACAGGAAGACGAGCAATGGGGACGACTCTCTCTCTCTCAGCAACTTTTCA
 CTGCTCGGGACCCCTGTGTTGAAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGGCCAGCTCTT
 GGCTGTGGCAGGCTCCACTGGAGCTGGTAAAACAICTCTTCTCATGGTGATCATGGGGG
 AACTGGAGCCTTCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCA
 GTTTTCCCTGGATCATGCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCCATG
 ATGAGTACCGCTACCGGTCCGTCATCAAAGCCTGTCTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAG
 TTTGCAGAGAAAGACAACATTTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTCTGGAGGACA
 AAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTACTTGTGG
 ACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTIGAAAGCTGTGTG
 TGCAAACCTGATGGCAAACAAGACCAGGATCTTGTACCAGCAAGATGGAACATCTGA
 AGAAAGCCGACAAAAATCTGATTCIGCAIGAAAGGGAGCTCCTACTTCTATGGAACATTT
 AGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCCAAATTAATGGGCTGTGACTCCTT
 CGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTATACTCACAGAGACCCCTCCACCGCTTCT
 CCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGGACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAG
 ACTGGCGAGTTTGGTGAAAAAGAGGAAAAATTCAAATTCATCAATCCAATTAACAGTATTCG
 CAAGTTCAGCATTGTCCAGAAGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGT
 GACGAGCCGCTGGAGAGACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGGAGGCCA
 TCCTGCCCCGGATCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAG
 AGTGTTTTAAAICTCATGACCCATTCAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGAC
 TACAGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGACA
 TCTACAGCAGGAGGCTCTCCAGGAAACAGGGCTTGAAATATCTGAAGAGATTAATGA
 AGAGGATCTTAAAGAGTGTCTTCTTGTGACATGGAGAGCATCCCCGCGGTGACCACAT
 GGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATTTGTCTCATCTGGT
 GCCIGGTATTTTCCCTCGCTGAGGIGGCCGGCCAGTCTTGTGTGTCTGCTGGGCA
 ACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAGCAGAAATAATCTTATGCCGTC
 ATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCTACATCTATGTGGGCGTGGCTGACAC
 CCTCTGGCCATGGGTTTTCTCCGGGGCTGCTTTGGTGACACCCCTCATCACAGTGTCT

AAAAATTCTGCACCATAAAAATGCTTCATTCTGTCCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGA
 ACACATTGAAGGCTGGCGGCATCCCTCAACAGATTTTCLAAAGATAATTGCTATCCTGGAT
 GATCTCCTCCCCCTGACAATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCC
 ATAGCAGTGGTTGCTGTCTGTCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTTGTT
 GCCTTTATTATGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAA
 TCTGAGGGCCGGAGCCCCAATTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGAC
 TCTGAGAGCATTCGGGGCAGAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGAACT
 TGCACACTGCCAACTGGTTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATGCGGATA
 GAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTTACAACAGGA
 GAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAACATAATGTCCACCT
 TGCAGTGGGCCGTGAATTCAGTATAGATGTGGATTCTCTAATGAGGAGTGTCTCCCGG
 GTGTTTAAATTCATTGATATGCC'TACTGAGGGGAAAACCCACCAAGTCAACAAAGCCTTA
 TAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAATTGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGAT
 GACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGACTGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCG
 AAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAACATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTT
 GGATTGCTGGGTGCGACGGGCAGCGGCAAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCTTCCGGCT
 CCTGAATACAGAAGGCGAAATCCAAATTGACGGGGTGAAGCTGGGACAGCATCACCTG
 CAGCAGTGGAGAAAAGCATTFTGGGGTCAATCCACAGAAAGTTTTTCACTTCTCTGGCAC
 TTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTT
 CCAGATGAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCCCTGGCAAGCTGGATTTTGT
 GCTGGTAGATGGAGGCTGCGTGTCTGCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGCCC
 GCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCAGTGTCTCACCTCGACC
 CAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGGCGACTGCACCGTC
 ATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAGTTTCTGGTGATCGA
 GGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGTTGAATGAGCGCAGCCTT
 TTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCTGTTTCCACATAGGAACTCCTCT
 AAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCC'TCAAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGC
 AGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 14).

En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGGAGCCCCTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTTGGAC
 CAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATATCTACCAG
 5 ATTCC'TTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAAGAAGCTGGAGCGGGAGTGGGATAG

AGAGCTGGCGAGCAAAAAAAAAACCCCAAGCTTATCAATGCTCTGCGCCGCTGCTTTTTCT
 GGAGGTTCAATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTCACCAAAGCTGTTICAG
 CCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGACCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTC
 TATFGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCTTGCTCTTCATCGTCCGCACCCCTCTGCTG
 CACCCTGCCATTTTGGCCCTCACCACATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCC
 CTCATTTACAAAAAGACCCTGAAAACCTTCTCAAGAGTGTAGATAAAAAATATCCATTGG
 TCAGCTGGTCAGCCTGCTGTCCAACAATCTTAACAAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGG
 CCCACTTCGTGFGGATTGCACCTCTGACAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAG
 CTGCTTCAAGCCCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGG
 CTGGGCTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATAATCAGA
 GCGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACTGCT
 GGGAAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACC TGAGGCA GACAGAGCTCAAGCTCAC
 TCGGAAGGCTGCTTATGTTGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGTGGCTTCTT
 TGTGTCTTCTCTGTCTGTTCTGCCATAIGCACTGATAAAAGGCATTATTTIACGAAAGAT
 CTTACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCAGGATGGCCGTCACAAGACAGTTCCCTG
 GGCIGTGCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGCCATCAACAAGATTCAAGATTTCTTGC
 AAAAAACAAGAATATAAAACTTTAGAATACAACCTCACCACCCTGAAGTGGTCATGGA
 AAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTTTTGGAGAAATTGTTGAGAAGGCAAAGCAG
 AATAACAACAACAGGAAGACGAGCAATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTC
 ACTGCTCGGGACCCCTGTGTTGAAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCT
 TGGCTGTGGCAGGCTCCACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGG
 GAACTGGAGCCTTCCGAAGGAAA AATCAAGCACAGTGGGAGAAATCTCAATCTGCAGCC
 AGTTTTCTGGATCATGCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTTAT
 GATGAGTACCGCTACCGTCAATCAAAGCCTGTCAAGTTGGAGGAGGACATCTCCAA
 GTTTCAGAGAAAGACAACATTTGTCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGGAC
 AAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTACTTGTG
 GACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTGAAAGCTGTGT
 GTGCAAACTGATGGCAACAAGACCAGGATTCCTTGTACCAGCAAGATGGAACATCTG
 AAGAAAGCGGACAAAATTCIGATTCIGCATGAAGGGAGCICCTIACFTTIAIGGAACAT
 TAGCGAGCTTCAGAACCCTACAGCCAGACTTCTCTCCAAATTAATGGGCTGTGACTCTT
 TCGACCAATCTCTGTCAGAAAGAAGAAACTCTATACTCACAGAGACCCCTCCACCGCTTC
 TCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTTCTTGGACAGAAACCAAGAAGCAGTCTTTAAGCA

GACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGGAAAAATTCAATTCCTATTAACAGTATTC
 GCAAGTTCAGCATTGTCCAGAAGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAG
 TGACGAGCCCGCTGGAGAGACCGCTGAGTCTGGTGCCAGATTGAGAACAGGGGGAGGCC
 ATCCTGCCCCGGATCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCA
 GAGTGTTTTAAATCTCATGACCCATTCAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGA
 CTACAGCTTCTACCCGGAAAAGTGTCTCTGGCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
 ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTTGAAATATCTGAAGAGATTAATG
 AAGAGGATCTTAAAGAGTGTCTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGGTGACCACA
 TGGAACACCTACCTTAGATATATTAAGTGTCCACAAGAGCCTCATATTTGTCTCATCTGG
 TGCCTGGTTATTTCCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTGTGCTCTGGCTGCTGGGC
 AACACTCCTCTCCAGGACAAGGCCAATAGTACACACAGCAGAAATAATTCTTATGCCGT
 CATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTTCTACATCTATGTGGGCGTGGCTGACA
 CCCCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCTGCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGT
 CAAAAATCTGACCCATAAAATGCTTCAATCTGTCTGCAGGCCACCCATGAGCACTTTG
 AACACATTGAAGGCTGGCGGCATCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGA
 TGATCTCCICCCCTGACAAATCTTTGACTTTATCCAGCTCTGCTGATCGTGAATGGAGC
 CATAGCAGTGGTTGCTGTCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCCTGCCCGTGATTGT
 TGCCTTTATTATGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGA
 ATCTGAGGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGA
 CTCTGAGAGCAATCGGGCCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAAGCCCTGAAC
 TTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTAACCCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATGCGGATA
 GAGATGATCTTCGTCACTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTTACAACAGGA
 GAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCTCACCGCTGGCTATGAACATAATGTCCACCT
 TGCAGTGGGCCGTGAATCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAATGAGGAGTGTCTCCCGG
 GTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAAACCCACCAAGTCAACAAAACCTTA
 TAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAATTGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGAT
 GACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGACTGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCG
 AAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAACATCAGCTTCTCAATCTCTCCCTGGGCAGAGAGTT
 GGATGCTGGGTGCGACGGGCAGCGGCAAAATCAACCCCGCTCAGTGGCTTCTTCCGGCT
 CCTGAATACAGAAAGCGAAATCCAAATTGACGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCCCTG
 CAGCAGTGGAGAAAAGCATTGCGGGTCAATCCACAGAAAGTTTTCATCTTCTCTGGCAC
 YTTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTT

GCAGATGAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTCCTGGCAAGCTGGATTTTGT
 GCTGGTAGATGGAGGCTGCGTGTCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCTCGCCC
 GCTCCGTTCCTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGTCTCACCTCGACC
 CAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGACTGCACCGTC
 ATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGGAATGCCAGCAGTTTCTGGTGATCGA
 GGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGTTGAATGAGCGCAGCCTT
 TTCCGCCAGGCCATCTCCCATCTGACAGAGTCAAGCTGTTTCCACATAGGAACTCCTCT
 AAGTGCAAGTCCAAGCCUCCAGATCGCTGCCCTCAAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGC
 AGGATACCCGCTGTGA (SEQ ID NO: 15).

En aún otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGGAGCCCACCTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTAGTTGGAC
 CAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATATCTACCAG
 ATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCGGGAGTGGGATAG
 AGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCTGCGCCGCTGCTTTTTCT
 GGAGGTTCAATGTTTTATGGGAICTTCTGTACCTGGGGGAGGTCACCAAAGCTGTTCAG
 CCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGACCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTC
 TATFGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCTTGCCTTTCATCGTCCGCACCCTTCGTCTG
 CACCCCTGCCATTTTTGGCCCTCACCACATCGGCATGCAATGAGAATTGCCAIGTICTCC
 CTCATTTACAAAAGACCCTGAAACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAAATATCCATTGG
 TCAGCTGGTCAGCCTGCTGTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGG
 CCCACTTCGTGTGGATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAG
 CTGCTTCAAGCCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGG
 CTGGGCTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGA
 GCGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACTGCT
 GGGAAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCCTGAGGCAGACAGAGCTCAAGCTCAC
 TCGGAAGGCTGCTTATGTTGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGTGGCTTCTT
 TGTGTCTTCTGTCTGTTCTGCCATAATGCACTGATAAAAGGCATTATTTTACGAAAGAT
 CTTACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCGTACAAGACAGTTCCCTGTG
 GGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGCCATCAACAAGATTCAAGATTTCTTGC
 AAAAAACAAGAAATATAAACTTTAGAATACAACCTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGA
 5 AAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTTTTGGAGAAATGTTTCGAGAAGGCAAAGCAG

AATAACAACAACAGGAAGACGAGCAATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTC
 ACTGCTCGGGACCCCTGTGTTGAAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCT
 TGGCTGTGGCAGGCTCCACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGG
 GAACTGGAGCCTTCCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAAATCTCAFTCTGCAGCC
 AGTTTTCCCTGGATCATGCCCGGCACCAATTAAGGAAAACATCATAATTTGGAGTGTCTTAT
 GATGAGTACCGCTACCGGTCCGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAA
 GFTTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTCTGGAGGAC
 AAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTACTTGTG
 GACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTGAAAGCTGTGT
 GTGCAAACCTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCCTTGTCAACAGCAAGATGGAACATCTG
 AAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCTCCTACTTCTATGGAACATT
 TAGEGAGCTTCAGAACCACAGCCAGACTTCTCCCAAATTAATGGGCTGTGACTCCCT
 TCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAAACTCTATACTCACAGAGACCCCTCCACCGCTTC
 TCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTTCTTGGACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTAAGCA
 GACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGGAAAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTC
 GCAAGTTCAGCATTGTCCAGAAGACACCCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAG
 TGACGAGCCGCTGGAGAGACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTTCAGAACAGGGGGAGGCC
 ATCTTGCCCCGGATCAGCGTCAATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCA
 GAGTGTTTTTAAATCTCATGACCCATTCAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGA
 CTACAGCTTCTACCCGGAAGTGTCTCTGGCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
 ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATTAATG
 AAGAGGATCTTAAAGAGTGTCTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGGTGACCACA
 TGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCAEATTTGTCTCATCTGG
 TGCCCTGGTTATTTCCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTGTGCTCTGGCTGCTGGGC
 AACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAGCAGAAAATAATTCTTATGCCGT
 CATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCTACATCTATGTGGGCGTGGCTGACA
 CCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCCTGCCTTTGGTGCACACCCCTCATCACAGTGT
 CAAAAATCTGCACCATAAAATGCTTCAATCTGTCTTGCAGGCACCCATGAGCACTTTG
 AACACATGGAAGGCTGGCGGCATCCCAACAGATTTCTAAAGATAATGGCTATCCGGGA
 TGATCTCCTTCCCTGACAATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGC
 CATAGCAGTGGTTGCTGTCTTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGGCCGTGATTGT
 TGCCTTATTATGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGA

GTCTGAGGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTACTTCCCTGAAGGGACTGTGGA
 CTCTGAGAGCATTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGAAC
 TTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCAGATGCGGATA
 GAGATGATCTTCGTCACTTTTTTATAGCTGTAACCTTCAATTCTATCCTTACAACAGGA
 GAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAACATAATGTCCACCT
 TGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAATGAGGAGTGTCTCCCGG
 GTGTTTAAATTCATTGATATGCCACTGAGGGGAAACCCACCAAGTCAACAAAACCTTA
 TAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAATTGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGAT
 GACATTTGGCCAGCGGGGGCCAGATGACTGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCG
 AAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAACATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTT
 GGATTGCTGGGTCGCACGGGCAGCGGCAAATCAACCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCT
 CCTGAATACAGAAAGGCGAAATCCAAATIGACGGGGTGGAGCTGGGACAGCATCACCTTG
 CAGCAGTGGAGAAAAGCATTTGGGGTCATCCACAGAAAGTTTTTCATCTCTCTGGCAC
 TTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTT
 GCAGATGAAGTTGGCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGATTTTGT
 GCTGGTAGATGGAGGCTGCGTGTCTGCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGCCC
 CCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGTCTTTGGATGAGCCCAGTGTCTACCTCGACC
 CAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGACTGCACCGTC
 ATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAGTTTCTGGTGTATCGA
 GGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGTTGAATGAGCGCAGCCTT
 TTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCTGTTTCCACATAGGAACTCCTCT
 AAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTCAAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGC
 AGGATACCCGCTGTGA (SEQ ID NO: 16).

En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGGAGCCCCTGGAGAAAGCCTCCGTTGGTGGAGTAAACTCTTTTTTAGTTGGAC
 CAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCTCGAGTTGTCTGATATCTACCAGA
 TTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAAATTTGAGTGAGAAAGCTGGAGCGGGAGTGGGATAGA
 GAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCTGCGCCGCTGCTTTTTCTG
 GAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTCACCAAAGCTGTTTCAGC
 CGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGACCTGATAATAAAGAAGAAAGGCTCT
 ATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCTTGCTCTTCATCGTCCGCACCCCTCTGCTGC
 ACCCTGCCATTTTIGGCCTTACCACATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCC

5

TCATTTACAAAAAGACCCCTGAAACTTTCCCTCAAGAGTGTTAGATAAAAATATCCATTGGT
 CAGCTGGTCAGCCTGCTGTCCAACAATCTTAACAAAATTTGATGAAGCCTTGGCCGCTGGC
 CCACCTCGTGTGGATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGC
 TGCCTCAAGCCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCCTTTTIGATTGTA CTGGCACTTTTTCAGGC
 TGGGCTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCCGGAAGATTTTCAGAG
 CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACTGCTG
 GGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCAAGCTCACT
 CGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGTGGCTTCTTT
 GTTGTCTTCCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAAGGCATTATTTTACGAAAGATC
 TTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCGTCACAAGACAGTTCCCTG
 GCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCCTTGGGGGCCATCAACAAGATTCAAGATTTCTTGCA
 AAAACAAGAATATAAAACTTTAGAAATACAACCTCACCCACTGAAAGTGGTCAATGGAA
 AATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTTTTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGC AAAAGCAGA
 ATAACAACAACAGGAAGACGAGCAATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCA
 CTGCTCGGGACCCCTGTGTTGAAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTT
 GGC TGTGGCAGGCTCCACTGGAGCTGGTAAAACA TCTCTTCTCA TGGTGA TCA TGGGGG
 AACTGGAGCCTTCCGAAGGAAAATCAAGCACAGTGGGAGAAATCTCATTCTGCAGCCA
 GTTTTCC TGGATCATGCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATG
 ATGAGTACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAG
 TTTGCAGAGAAAGACAACATTTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTCTGGAGGACA
 AAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTACTTGTGG
 ACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAA AAGAAATTTTTGAAAGCTGTGTG
 TGCAAACTGATGGCAACAAGACCAGGATCTTGTCAACCAGCAAGATGGAACATCTGA
 AGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCTCCTACTTCTATGGAACATTT
 AGCGAGCTTCAGAACCCTACAGCCAGACTTCTCCTCCAAATTAATGGGCTGTGACTCCTT
 CGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAAACTCTATACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCT
 CCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGGACAGAAACCAAGAAGCAGTCCCTTAAGCAG
 ACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGGAAAAATTC AATTCTCAATCCTATTAACAGTATTCG
 CAAGTTCAGCATTTGTCCAGAAGACACCCCTCCAGATGAA TGGCATCGAAGAAGATAGT
 GACGAGCCGCTGGAGAGACGGCTGAGTCTGGTGGCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCA
 TCCTGCCCCGGATCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTAACAAGCACGGCGCCGGCAG
 AGTGTTTTAAATCTCATGACCCATTCAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGAC

TACAGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGACA
TCTACAGCAAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATTAATGA
AGAGGATCTTAAAGAGTGTCTCTTGTGATGACATGGAGAGCATCCCCGGGTGACCACAT
GGAACACCTACCTTAGATATAATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATTTGTCTCATCTGGT
GCCTGGTTATTTTCTCTCGCTGAGGTGGCCGAGTCTTGTGTGTCTCTGGCTGCTGGGCA
ACACTCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACACACAGCAGAAATAATTCTTATGCCGTG
ATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCTACATCTATGTGGGCGTGGCTGACAC
CCTCTCTGGCCATGGGTTTTCTTCCGGGGCTTGCCTTTGGTGCAACCCCTCATCACAGTGTG
AAAAATTCTGCACCATAAAATGCTTCATTCTGTCTGTCAGGCACCCATGAGCACTTTGA
ACACATTGAAGGCTGGCGGCATCCTCAACAGATTTTCTAAAGATAATTGCTATCCTGGAT
GATCTCCTCCCCCTGACAATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTTGGAGCC
ATAGCAGTGGTTGCTGTCTTGCAGCCCTACATTTTGTGGCCACCGTGGCCGTGATTTGT
GCCTTTAATTATGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAA
TCTGAGGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGTACTTCCCTGAAGGGACTGTGGAC
TCTGAGAGCATTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCACAAAGGCCCTGAACCT
TCCACACTGCCAACGGTTCCTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCAGATGCCGATA
GAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTTACAACAGGA
GAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAACATAATGTCCACCT
TGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAATGAGGAGTGTCTCCCGG
GTGTTTTAAATTCATTGATATGCCCTACTGAGGGGAAACCCACCAAGTCAACAAAACCTTA
TAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAATTGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGAT
GACATTTGCCCCAGCGGGGGCCAGATGACTGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCG
AAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAACATCAGCTTCTCAATCTCTCTCTGGGCAGAGAGTT
GGATTGCTGGGTGCGACGGGCAGCGGCAAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCCTCGGCT
CCTGAATACAGAAGGCCGAAATCCAAATTGACGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCCCTG
CAGCAGTGGAGAAAAGCATTTGGGGTCATCCACAGAAAGTTTCATCTTCTCTGGCAC
TTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTT
GCAGATGAAGTTGGCTGCGGAGTGTGATAGAACAAATTCCTGGCAAGCTGGATTTTGT
GC1GGTAGATGGAGGC1GCGTGC1G1CCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCC1CGCCC
GCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGC1TTTGGATGAGCCCAGTGTCTCACCTCGACC
CAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGGCGACTGCACCGTC
ATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAGTTTCTGGTGATCGA
GGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGTTGAATGAGCGCAGCCTT
TTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCTGTTTCCACATAGGAACCTCTCT
AAGTGC1AAGTCCAAGCCCCAGATGCTGCCC1CAAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGC
AGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 17).

5 En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGAAGCCCCCTGGAGAAGGCCTCTGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTGGAC
 CAGACCCATCCTGAGAAAGGGCTACAGACAGAGACTGGAGCTGTCTGACATCTACCAG
 ATCCCCCTCTGTGGACTCTGCCGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAGAGAGTGGGACA
 GAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAATGCCCTGAGAAGATGCTTCTT
 CTGGAGATTCAATGTTCTATGGCATCTTCTGTACCTGGGAGAGGTGACCAAGGCCGTGC
 AGCCCCCTGTCTGCTGGGCAGGATCATTGCCAGCTATGACCCTGACAACAAGGAGGAGAG
 AAGCATTGCCATCTACCTGGGCATTGGCCTGTGCCCTGCTGTTTATTGTGAGAACCCCTGCT
 GCTGCACCCCTGCCATCTTTGGCCTGCACCACATTGGCATGCAGATGAGAATTGCCATGT
 TCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCCTGAAGCTGAGCAGCAGAGTGTCTGGACAAGATCAG
 CATTGGCCAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTTGATGAGGGCCCTGG
 CCCCTGGCCCCACTTTGTGTGGATTGCCCCCCCTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCCTGATCT
 GGGAGCTGCTGCAGGCCTCTGCCTTCTGTGGCCTGGGCTTCTTGATTGTGCTGGCCCTGT
 TCCAGGCCGGCCTGGGCAGAATGATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGAT
 CTCTGAGAGACTGGTGATCACCTCTGAGATGATTGAGAACATCCAGTCTGTGAAGCCCT
 ACTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGACAGACAGAGCTGAA
 GCTGACCAGGAAGGCCCGCCTATGTGAGATACTTCAACAGCTCTGCCTTCTTCTTCTCTGG
 CTTCTTTGTGGTGTTCCTGTCTGTGCTGCCCTATGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGAG
 GAAGATCTTCACCACCATCAGCTTCTGCATTGTGCTGAGGATGGCCGTGACCAGGCAGT
 TCCCCCTGGGCCGTGCAGACCTGGTATGACAGCCTGGGGGCCATCAACAAGATCCAGGA
 CTTCTCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACAGAGGTG
 GTGATGGAGAATGTGACAGCCTTCTGGGAGGAGGGCTTTGGAGAGCTGTTTGAGAAGG
 CCAAGCAGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAATGGAGATGACAGCCTGTTCTTCAG
 CAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCTGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATTGAGAGGG
 GCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACAGGAGCCGGCAAGACCAGCCTGCTGATGGT
 GATCATGGGAGAGCTGGAGCCCTCTGAGGGCAAGATCAAGCACTCTGGCAGAATCAGC
 TTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCTGGCACCATCAAGGAGAACATCATCTTTGG
 GGTGAGCTATGATGAGTACAGGTACAGATCTGTGATCAAGGCCTGCCAGCTGGAGGAG

GACATCTCCAAGTTTGCCGAGAAGGACAACATTTGTGCTGGGGGAGGGAGGCATCACCC
 TGTCTGGGGGCCAGAGAGCCAGAATCAGCCTGGCCAGAGCCGTGTACAAGGATGCCGA
 CCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTTGGCTACCTGGATGTGCTGACAGAGAAGGAGATCT
 TTGAGAGCTGTGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAA
 GATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGATCCTGCATGAGGGCAGCAGCTAC
 TTCTATGGCACCTTCTCTGAGCTGCAGAACCCTGCAGCCIGACTTCAGCAGCAAGCTGAT
 GGGCTGTGACAGCTTTGACCAGTTCTCTGCTGAGAGAAAGAAACAGCATCCTGACAGAG
 ACCCTGCACAGGTTTCAAGCTGGAGGGGGATGCCCTGTGAGCTGGACAGAGACCAAGA
 AGCAGAGCTTCAAGCAGACAGGAGAGTTTGGGGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGA
 ACCCCATCAACAGCATCAGGAAGTTTACGATTTGTGTCAGAAGACCCCCCTGCAGATGAA
 TGGCATTGAGGAGGACTCTGATGAGCCCCTGGAGAGAAGACTGAGCCTGGTGCCAGAC
 TCTGAGCAGGGAGAGGGCCATCCTGCCACAGGATCTCTGTGATCAGCACAGGCCCCACCT
 GCAGGCCAGAAGAAGACAGTCTGTGCTGAACCTGATGACCCACTCTGTGAACCAGGGC
 CAGAATATCCACAGAAAGACCACAGCCAGCACCAGAAAGGTGAGCCTGGCCCCCAGG
 CCAACCTGACAGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACAGGCCCTGGA
 GATCTCTGAGGAGATCAATGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCCTTCTTTGATGACAIGGAG
 AGCATCCCTGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGATACATCACAGTGCACAAGA
 GCCTGATCTTTGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGTCTTCTTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
 TGGTGGTGTCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCA
 CAGCAGAAACAACAGCTATGCTGTGATCATCACCAGCACCAGCAGCTACTATGTGTCTT
 ACATCTATGTGGGAGTGGCTGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGCCTGCC
 CTGGTGCACACCCTGATCACAGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTGCACCTCTGT
 GCTGCAGGCCCCCATGAGCACCCCTGAACACCCCTGAAGGCTGGAGGCATCCTGAACAGA
 TTCAGCAAGGACATTGCCATCCTGGATGACCTGCTGCCCTGACCATCTTTGACTTCATC
 CAGCTGCTGCTGATTGTGATTTGGAGCCATTTGCCGTGGTGGCCGTGCTGCAGCCCTACAT
 CTTTGTGGCCACAGTGCCTGTGATTGTGGCCTTCATCATGCTGAGGGCCTACTTCTGCA
 GACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGTCTGAGGGCAGAAGCCCCATCTTACCCAC
 CTGGTGAACAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCTTGAGGGCCTTTGGCAGACAGCCCTACTT
 TGAGACCCCTGTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACAGCCAACCTGGTTCCTGTGACCTGA
 GCACCCTGAGATGGTTCCAGATGAGGATTGAGATGATCTTTGTGATCTTCTTCATTTGCCG
 TGACCTTCATCAGCATCCTGACCACAGGGGAGGGCGAGGGCAGAGTGGGCATCATCCT
 GACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATTGAT

GTGGACAGCCTGATGAGATCTGTGAGCAGAGTGTTC AAGTTCATTGACATGCCACAGA
 GGGCAAGCCCAACCAAGAGCACCAAGCCCTACAAGAATGGCCAGCTGAGCAAGGTGATG
 ATCATTGAGAACAGCCATGTGAAGAAGGATGACATCTGGCCCTCTGGAGGCCAGATGA
 CAGTGAAGGACCTGACAGCCAAGTACACAGAGGGGGGCAATGCCATCCTGGAGAACAT
 CAGCTTCAGCATCAGCCCTGGCCAGAGGGTGGGCCCTGCTGGGCAGAACAGGCTCTGGC
 AAGAGCACCCCTGCTGCTGCTTCCCTGAGGCTGCTGAACACAGAGGGAGAGATCCAGA
 TTGATGGGGTGGAGCTGGGACAGCATCACCCCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCCTTTGGGGT
 GATCCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCTCTGGCACCTTCAGGAAGAACCCTGGACCCCTATG
 AGCAGTGGTCTGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGATGAGGTGGGCCTGAGATCTGT
 GATTGAGCAGTTCCTGGCAAGCTGGACTTTGTGCTGGTGGATGGAGGCTGTGTGCTGA
 GCCATGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAGGCCAAGAT
 CCTGCTGCTGGATGAGCCCTCTGCCACCTGGACCCCTGTGACCTACCAGATCATCAGAA
 GAACCCTGAAGCAGGCCCTTTGCCGACTGCACAGTGATCCTGTGTGAGCACAGAAATTGAG
 GCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATTGAGGAGAACAAAGGTGAGGCAGTATG
 ACAGCATCCAGAAGCTGCTGAATGAGAGAAGCCCTGTTTCAGACAGGCCATCAGCCCTC
 TGACAGAGTGAAGCTGTTCCCCACAGGAACAGCAGCAAGTGCAAGAGCCAAGCCCCAG
 ATTGCCGCCCTGAAGGAGGAGACAGAGGAGGAGGTGCAGGACACCAGACTGTGA (SEQ
ID NO: 18).

En aún otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTGGA
 CCAGGCCCATCCTGAGGAAGGGCTACAGGCAGAGGCTGGAGCTGAGCGACATCTACCA
 GATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGGGAGTGGGA
 CAGGGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGAGGAGGTGCTTC
 TTCTGGAGGTTTCATGTTCTACGGCATCTTCCTGTACCTGGGCAGGTTGACCAAGGCCGT
 GCAGCCCCCTGCTGCTGGGCAGGATCATCGCCAGCTACGACCCCGACAACAAGGAGGAG
 AGGAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCCTGTGCCCTGCTGTTTCATCGTGAGGACCC
 TCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCCTGCACCACATCGGCATGCAGATGAGGATCGCCA
 TGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGCAGCAGGGTGCTGGACAAGAT
 CAGCATCGGCCAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTCGACGAGGGC
 CTGGCCCTGGCCACTTCGTGTGGATCGCCCCCTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCT
 5 GATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTCGCGGCCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGG

CCCTGTTCCAGGCCGGCCCTGGGCAGGATGATGATGAAGTACAGGGACCAGAGGGCCGG
 CAAGATCAOCCGAGAGGCTGGTGATCACCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTG
 AAGGCCTACTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGGCAGACCG
 AGCTGAAGCTGACCAGGAAGGCCGCCTACCTGAGGTAFTTCAACAGCAGCGCCTTCTTC
 TTCAGCGGCTTCTTCGTGGTGTTCCCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATC
 ATCTGAGGAAGATCTTACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGAGGATGGCCGTGAC
 CAGGCAGTTCCCCCTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGGCCCATCAACAAG
 ATCCAGGACTTCCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCCTGGAGTACAACCTGACCACCA
 CCGAGGTGGTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTT
 CGAGAAGGCCAAGCAGAACAACAACAACAGGAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCT
 GTTCTTCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGA
 TCGAGAGGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCT
 GCTGATGGTGATCATGGCCGAGCTGGAGCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGC
 AGGATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGAACAT
 CATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGGTACAGGAGCGTGATCAAGGCCTGCCAG
 CTGGAGGAGGACAFCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACAFCGTGCTGGGCGAGGGCG
 GCATCACCCCTGAGCGGCGGGCCAGAGGGCCAGGATCAGCCTGGCCAGGGCCGCTGTACAA
 GGACGCCGACCTGTACTGCTGGACAGCCCCCTTCGGCTACCTGGACGTGCTGACCCGAGA
 AGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCAGGATCCTGGT
 GACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGATCCTGCACGAGGGC
 AGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACCTGCAGCCCCACTTCAGCAG
 CAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGCGCCGAGAGGAGGAACAGCATC
 CTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTACGCTGGAGGGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCG
 AGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGGGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACA
 GCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCAGGAAGTTCAGCATCGTGAGAGAAGACCCCCCTG
 CAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCCTGGAGAGGAGGCTGAGCCTG
 GTGCCCCGACAGCGAGCAGGGCCGAGGCCATCTGCCAGGATCAGCGTGATCAGCACCG
 CCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAGGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGT
 GAACCAGGGCCAGAACAATCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCAGGAAGGTGAGCCT
 GGCCCCCAGGCCAACCTGACCGAGCTGGACATCTACAGCAGGAGGCTGAGCCAGGAG
 ACCGGCCTGGAGATCAGCGAGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCG
 ACGACATGGAGAGCATCCCCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCAC

CGTGCACAAGAGCCTGATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGG
 TGGCCGCCAGCCTGGTGGTGTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGACAAGGG
 CAACAGCACCCACAGCAGGAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCAGCAGC
 TACTACGTGTTCTACATCTACGTGGGCGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTC
 AGGGCCCTGCCCTGGTGCACACCCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGAT
 GCTGCACAGCGTGTGCAGGCCCCCATGAGCACCCCTGAACACCCCTGAAGGCCGGCGGC
 ATCCTGAACAGGTTTACGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGACCAT
 CTTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGGGCCATCGCCGTGGTGGCCGTGCT
 GCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCCGTGATCGTGGCTTCATCATGCTGAGGG
 CCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCC
 CATCTTACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGAGGGCCTTCGGCA
 GGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCACAAAGGCCCTGAACCTGCACACCCGCCAACTGG
 TTCTGTACCTGAGCACCCCTGAGGTGGTTCAGATGAGGATCGAGATGATCTTCGTGAT
 CTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACCGGCAGGGCGAGGGCAGGG
 TGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAAC
 AGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGAGCGTGAGCAGGGTGTTCAGTTTCATCG
 ACATGCCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAGCT
 GAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGC
 GCGGGCCAGATGACCCTGAAGGACCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCA
 TCCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCATCAGCCCGGCCAGAGGGTGGGCCCTGCTGGGCAG
 GACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGGCTGCTGAACACCGAG
 GGCGAGATCCAGATCGACGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCCCTGCAGCAGTGGAGGA
 AGGCCTTCGGCGTGATCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCAGGAAGAAC
 CTGGACCCCTACGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGG
 GCCTGAGGAGCGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACCG
 CGGCTGCGTGTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCTGGCCAGGAGCGTGTG
 AGCAAGGCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCACCTGGACCCCGTGACCT
 ACCAGATCATCAGGAGGACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCCTGATCCTGTGC
 GAGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGGCAGCAGTTCTGCTGATCGAGGAGAACA
 AAGGTGAGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTTCAGGCA
 GGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACAGGAACAGCAGCAAGTGC
 AAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAGGAC
 ACCAGGCTGTGA (SEQ ID NO: 19).

- 5 En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGATCCCCCTCTGGAGAAGGCCTCAGTGGTGTCCAAGCTTTTCTTCTCTGGAC
 CAGGCCCATTTTAAGAAAGGGCTACAGGCAGAGACTTGAGCTGTCTGACATCTATCAGA
 TCCCTTCTGTGGATTCTGCTGACAATCTTAGTGAAAAAATTGGAAAGGGAGTGGGACAGA
 GAGCTGGCAAGTAAAAAGAACCCCAAGCTGATTAATGCCCTGAGGGCGCTGCTTTTTTTG
 GAGATTCATGTTCTATGGCATAATTCCTCTACCTTGGAGAAGTAACCAAAGCTGTACAGC
 CTCCTCTCTTGGCAGAATCATIGCCTCCTATGATCCTGATAACAAGGAGGAGAGAAGC
 ATAGCCATCTACCTGGGCATTGGGCTGTGCCTCTTGTTTATTGTGAGGACCCTTCTCTTG
 CACCCTGCCATCTTTGGCCTTCATCACATTGGCATGCAAAATGAGAATAGCAATGTTTLAGT
 CTTATTTACAAAAAACATTAAAACTCTCTTCCAGGGTGTGGACAAGATCAGTATTGG
 ACAACTGGTCAGCCTGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTGATGAAGGACTGGCCCTG
 GCCCACTTTGTCGGATTGCCCCCTTCAGGTGGCTCTTTTGATGGGCCIGATCTGGGAA
 CTCCTGCAGGCCCTCTGCTTCTGTGGGTIAGGCTTCCTGATAGTGCTAGCTCTCTTTCAG
 GCAGGGTTGGGTAGAATGATGATGAAGTACAGAGACCAGAGGGCTGGGAAGATATCTG
 AGAGGCTGGTCATTACTTCTGAAATGATAGAAAACATCCAGTCTGTTAAAGCTTACTGC
 TGGGAGGAGGCTATGGAAAAGATGATTGAGAACTTGAGGCAAACAGAGCTCAAGCTGA
 CTAGGAAGGCAGCCIAIGTCAGGTATTTCAACAGCAGTGCTTTCTTCTTCTCAGGCTTTT
 TCGTGGTCTTCTTGAGTGTCTGCCCTATGCCCTCATCAAGGGGATAATTTTGAGAAAGA
 TTTTACCACACTATTTCCTTTTGCATTGTCTGAGGATGGCTGTCACCAGGCAATTCCCT
 GGGCTGTGCAGACATGGTATGACTCTCTGGGGGCCATCAACAAAATCCAAGATTTCTG
 CAGAAGCAGGAGTACAAGACCCCTGGAATACAACCTCACCACCACAGAAGTTGTGATGG
 AGAATGTGACTGCATTCTGGGAGGAAGGATTTGGGGAGCTGTTTGAGAAAGCAAAACA
 AAACAATAATAACAGGAAAACCAGCAATCGGAGATGACTCCCTGTTCTTTTCCAACCTCT
 CTTTGTGGGCACCCCTGTCTGAAAGATATAAACTTTAAAATTGAAAGAGGGCAGCTG
 TTGGCAGTTGCTGGCTCCACAGGAGCTGGAAAAACTTCACTACTGATGGTGAATCATGGG
 GGAGTTAGAACCCTCTGAAGGGAAAATAAAAACATTCTGGGAGGATTAGTTTCTGCAGCC
 AGTTCAGCTGGATCATGCCTGGGACCATTAAAGAAAATATTATATTTGGAGTGAGCTAT
 GATGAATATAGATATAGGAGTGTATCAAAGCCTGTGAGTTGGAGGAAGACATCAGCA
 AATTTGCAGAGAAAGACAACAATTGTTCTGGGTGAAGGTGGCATCACCCCTGTCAGGAGG
 GCAAAGGGCCAGGATCAGCTTGGCCAGAGCAGTCTATAAAGATGCTGATCTGTACCTCC

TGGATAGCCCTTTTGGCTATCTGGATGTTTTGACAGAGAAGGAAATTTTTGAGTCCTGTG
TCTGCAAGTTAATGGCAAATAAAACAAGGATACTTGTGACCTCAAAAAATGGAACACCT
GAAGAAGGCTGACAAAATCTGATCCTGCATGAGGGCAGCAGCTACTTTTATGGAACAT
TTTCTGAACTGCAGAATTTGCAACCAGACTTTTCATCAAAGCTCATGGGATGTGACAGT
YTTGATCAGTTTTCTGCAGAAAAGGAGAAACTCCATTTIGACTGAGACCCTGCACAGGTT
CAGTCTGGAGGGGGATGCCCCAGTGAGTTGGACTGAGACAAAGAAACAGAGCTTCAAG
CAGACTGGAGAGTTTTGGAGAAAAGAGGAAAAACTCAATTTCTCAATCCCATCAATAGCA
TCAGGAAGTTCAGCATAGTTCAGAAGACTCCTTTGCAGATGAATGGGATTGAAGAGGA
CTCAGATGAGCCCTGGAAAGGAGACTCTCCTTGGTGCCAGATTCAAGAGCAGGGGGAA
GCCATACTGCCAAGGATCTCTGTGATTTCTACAGGGCCCACCTCCAAGCAAGAAGGAG
ACAGTCAGTTTTAAACCTGATGACCCACTCTGTCAACCAGGGACAGAACATTCATAGAA
AGACAACAGCATCTACAAGAAAAGTTTCACTGGCCCCCTCAAGCCAATTTAACTGAACTA
GATATCTACAGCAGGAGGCTCAGCCAAGAAACAGGCCCTGGAGATCTCAGAAGAAATAA
ATGAGGAGGATTTGAAGGAATGCTTCTTTGATGATAIGGAGAGCATCCCAOCTGTCACA
ACCTGGAACACCTACCTGAGATACATCACAGTGCACAAAATCCCTCATCTTTGTACTIONAT
ATGGTGCCTTGTTCATCTTCTTAGCTGAGGTGGCTGCTTCCCCTGGTGGTGCCTGTGGCTGCT
GGGAAACACACCCCTCCAGGATAAAGGGAACCTCTACTCACAGCAGGAACAACAGTTAT
GCTGTGATCATCACCAGTACCTCCTCTACTATGTGTTCTACATTTATGTTGGAGTTGCA
GACACATTTGCTTGCCATGGGTTTTTTTTAGAGGACTCCCCCTGGTGCATACTCTCATCACT
GTTTCCAAAATCCTTCACCACAAGATGCTGCACAGTGTACTACAGGCTCCCATGAGCAC
CCTCAACACTCTTAAAGCAGGAGGAATCTTGAACAGATTTAGCAAGGACATTGCAATTC
TTGATGACCTGCTTCCACTGACCATCTTTGACTTCATCCAGCTTCTGCTCATTGTAATTG
GTGCCATTGCTGTGGTAGCAGTGCTCCAGCCATATATTTTTGTGGCCACTGTGCCTGTTA
TTGIGGCCCTTCATTATGTTGAGAGCCTACTTCTGACAGACCTCTCAGCAGCTCAAGCAAC
TTGAAAGTGAGGGCAGGAGCCCATATTTACACACTTGGTCACTTCCCTCAAAGGCCTC
TGGACACTCAGAGCTTTTGGAAAGACAACCTTATTTTGAAACTCTCTTCCACAAGGCTCTG
AATCTCCACACAGCCAACCTGGTTTTCTGTAATCTTCAACACTGCGCTGGTTCCAGATGAGG
ATTTGAGATGATCTTTGTTATCTTTCTCATAGCTGTTACCTTCATCTCTATTTCTGACAACIG
GTGAGGGGGAAAGGGAGAGTAGGCATCATCTCACACTAGCCATGAACATAATGTCTAC
CTTACAATGGGCCGTGAACAGCTCCATAGATGTGGACAGCCTCATGAGAAGTGTGTCAA
GAGTTTTCAAATTCATTGACATGCCACAGAAGGCAAACCAACCAAGAGCACAAAACC
CTACAAGAATGGCCAGCTGAGTAAGGTTCATGATCATTGAAAATTTCTCATGTGAAGAAG

GATGATAATTTGGCCAGTGGGGGCCAGATGACAGTCAAGGACCTCACTGCCAAATACA
 CAGAGGGTGGAAATGCTATCCTAGAGAACAATCTCCTTCTCCAATCTCCCCAGGCCAAAGA
 GTTGGCTTGGTGGGCAGGACTGGCAGTGGCAAGTCCACCTTGGTCTCAGCATTCTCAG
 GCTTTTAAATACAGAGGGAGAGATTCAAATTGATGGGGTGTCTTGGGATAGTATAACAC
 TTCAACAGTGGAGGAAAGCCFTTGGTGTGATTCTCAGAAAAGTGTTTATCTTCTCTGGCA
 CTTTCAGAAAAAATCTGGACCCCTATGAACAGTGGAGTGACCAGGAAATCTGGAAGGT
 GGCAGATGAAGTGGGCCTAAGATCAGTCATAGAGCAGTTTCTGGAAAAGTTGGATTTTG
 TGCTTGTAGATGGAGGCTGTGTGCTGTCCCATGGCCATAAACAGCTAATGTGCCCTGGCT
 AGGTCAGTGCTGAGCAAGGCCAAGATCCTGCTGTTAGATGAGCCTTCAGCCCATCTGGA
 CCTGTGACATAACCAGATTATCAGAAGAACTCTGAAGCAGGCCCTTGTGACTGCACTG
 TCACTCTGTGTGAGCACAGAATTGAGGCCATGCTGGAGTGGCAGCAGTTCCTTGTATA
 GAAGAGAATAAGGTTAGGCAGTATGACAGCATTGAGAAAAGTCTAAATGAAAGATCTC
 TCTTCAGGCAAGCTATTTACCATCTGATAGAGTGAAAAGTCTTTTCCCCACAGAAAATCTC
 TAAATGTAAATCTAAGCCCAGATAGCTGCCTTGAAAGAGGAGACTGAAGAAGAAGT
 CCAGGACACCAGACTGTGA (SEQ ID NO: 20).

En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGATCCCCGCTGGAGAAGGCATCTGTGGTGTCAAAACTGTTCTTTAGCTGGAC
 AAGGCCCATCCTTAGGAAAGGGTACAGACAGAGGTTGGAGCTGTGAGACATATATCAG
 ATCCCTTCAGTGGACTCTGCAGACAACCTCTCTGAAAAGCTGGAGAGGGGAATGGGACA
 GGGAACTGGCCAGCAAAAAAACCCTAAACTGATTAATGCCCTGAGGAGGTGCTTCTTT
 TGGAGATTCAATGTTCTATGGGATCTTCTTTACCTGGGGGAGGTGACTAAAGCTGTTCA
 GCCTCTTCTTCTGGGGAGGATTATTGCCTCCTATGACCCAGACAACAAAGAAGAAAGAA
 GCATAGCCATTTACTTAGGCATAGGCCCTCTGCTTGTCTTTCATAGTTAGAACCCTCCTAC
 TCCACCCAGCCATCTTTGGTCTCCACCACATAGGTATGCAGATGAGAATAGCAATGTTT
 TCCTTGATCTACAAGAAGACCCTCAAGCTGTCCAGCAGGGTGTGGACAAGATCTCCAT
 AGGCCAGTTAGTCAGTCTACTGTCCAAFAACTTAAAATAAGTTFGATGAGGGACTGGCAC
 TGGCACATTTTGTGTGGATTGCCCCCTCCAAGTGGCCCTTCTTATGGCCCTTATCTGGG
 AGCTGTTGCAGGCCTCTGCTTCTGTGGCCCTGGGTTTCTCATAGTCTTAGCCTTATTC
 AGGCTGGACTGGGCAGAATGATGATGAAGTATAGGGACCAAGAGCAGGGAAGATTTCT
 TGAAAGGCIGGTTATAACTTCTGAGATGATTGAGAACATTCAGTCAGTGAAGCTTACT
 GCTGGGAAGAAGCTATGGAAAAAATGATTGAAAAATCTCAGACAGACTGAATTAAGTT
 5 GACCAGGAAAGCTGCTTATGTCAGATACTTCAACTCCTCAGCCTTCTTTTTTCTGGCTT

CTTTGTGTATTTCCTTTCAGTCCTCCCCATGCCCCTGATTAAGGGCATTATCCTTGAGGAA
 AATTTTCACAACCATCTCCTTTTGTATTGTCCCTCAGGATGGCTGTTACAAGGCAATTTCC
 TTGGGCTGTGCAAACCTTGGTATGATAGCCTTGGAGCAATCAACAAGATCCAGGATTTCC
 TGCAAAGCAGGAGTACAAGACATTGGAATACAACCTTACCACCCTGAGGTGGTGAT
 GGAAAATGTGACTGCCCTTCTGGGAGGAGGGGTTTGGAGAGCTGTTTGAGAAAGCCAAA
 CAGAACAACAACAATAGAAAAGACCTCTAATGGTGATGATTCCTGTTCCTTTCTAACCTT
 AGTCTTCTGGGGACCCAGTTCTGAAAGATATTAACCTTAAAATTGAAAGGGGACAGTT
 GCTGGCTGTGGCTGGGTCCACTGGGGCTGGGAAGACAAGCCTGCTCATGGTGATCATGG
 GAGAGCTGGAACCCAGTGAAGGAAAGATCAAACACTCAGGCAGGATCTCCTTCTGCAG
 CCAGTTCTCATGGATTATGCCAGGCACTATTAAGAAAATATCATCTTTGGTGTAAGCT
 ATGATGAGTACAGGTATAGATCTGTAATTAAAGCCTGCCAGCTGGAGGAAGACATCTCT
 AAGTTTGCTGAGAAGGATAACATTTGFTTTGGGGGAAAGGGGGCATCACCTTTCTGGTGG
 GCAGAGGGCTAGGATCTCCCTTGCTAGGGCAGTATACAAGGATGCTGACTTGTACCTCT
 TGGATAGTCTTTGGCTACCTAGATGTGCTGACAGAGAAAGAAATATTTGAAAGCTGT
 GTGTGTAAGCTCATGGCTAACAAGACCAGGATCCTGGTCACCAGTAAAATGGAACACCT
 CAAAAAGCAGACAAGATCCTTATTTCTCCAATGAGGGCTCCTCCTACTTCTATGGGACCT
 TCAGTGAGCTGCAGAACTCTGCAGCCAGACTTCTCCTCAAAACTTATGGGCTGTGACTCC
 TTTGACCAATTCTCTGCAGAAAGAAGGAATAGCATACTGACAGAAACACTGCATAGATT
 CTCCTTGGAAAGGAGATGCCCCAGTGAGTTGGACAGAAACCAAAAAGCAGAGCTTCAAG
 CAGACTGGTGAGTTTGGTGAAAAGAGGAAGAATTCTATCCTGAACCCCATCAATAGCAT
 CAGGAAATTTAGCATAGTCCAAAAGACCCCCCTCCAGATGAATGGAATAGAGGAGGAT
 AGTGATGAGCCTCTTGAGAGAAGGCTGTCCCTGGTTCCAGACAGTGAACAGGGTGAAG
 CCATCTTCCGAGGATCAGTGTATCTCCACTGGGCCACATTGCAGGCCAGAAGAAGA
 CAGTCTGTTCTGAATTTGATGACACATCTGTGAATCAAGGCCAGAATATCCATAGAAA
 AACCCTGCCAGCACAGAAAAGTTTCTCTAGCCCCCAGGCTAACCTGACTGAGTGA
 ACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAAGAGACTGGCTTGGAAATATCTGAGGAGATCAA
 TGAGGAGGACCTCAAGGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGTCAATCCCTGCAGTCACTA
 CATGGAACACTTACCTAAGGTACATCACAGTTCATAAGAGCCTCATCTTTGTCTCATAT
 GGIGICTGGICATCTTTTAGCAGAAGTGGCTGCCAGCCTAGTTGIGCTGIGGTTACTGG
 GCAATACACCTCTTCAGGACAAAGGCAATAGCACACACAGCAGAAACAACCTCTATGC
 AGTGATCATCACCTCTACAAGCTCTTACTATGTATTCTATATATATGTGGGAGTGGCAGA
 TACTCTCCTGGCCATGGGATTCCTCAGGGGATTACCTCTAGTTCACACATTGATCACAGT

GTCAAAAATTCTCCACCACAAGATGTTACACAGTGTCTGCAAGCCCCAATGTCTACTC
 TGAACACACTTAAGGCAGGTGGAATTTTGAATAGGTTTAGCAAGGACATAGCTATCCTG
 GATGATCTCCTCCCTCTGACCATCTTTGACTTCATCCAGTTACTGCTCATTGTAATTGGA
 CCCATTGCAGTGGTAGCAGTCCTACAGCCTTACATTTTTCTGGCTACTGTTCTCTGTTA'TT
 GTGGCCTTCATTATGCTAAGAGCTTACTTCCCTGCAAACAAGCCAACAGTTGAAAACAGCT
 AGAAAAGTGAGGGAAGGTCCCCCATCTTACCCACCTGGTGACATCACTCAAGGGGGCTAT
 GGACTCTTAGGGCTTTTGGGAGACAGCCGTACTTTGAGACCTTATTCATAAAGGCCCTT
 AACCTCCATACAGCAAACCTGGTTCCTTATACCTGAGTACTCTGAGGTGGTTTTCAAATGAG
 GATTGAAATGATTTTTGTGATCTTCTTCATTGCTGTGACCTTCATCTCAATCTTGACCAC
 AGGAGAGGGGGAGGGCAGGGTGGGCATCATACTGACCTTGGCCATGAACATTATGTCA
 ACCCTGCAGTGGGCTGTCAATAGCTCCATTGATGTGGACAGTCTGATGAGGAGTGTCTC
 CAGGGTCTTCAAGTTIATTGACATGCCAACTGAGGGCAAACCCACCAAAAAGCACTAAG
 CCATATAAAAATGGCCAACTGTCCAAAGTGATGATCATTGAAAATTCACATGTAAGAA
 GGATGATACTTGGCCCTCTGGAGGACAGATGACAGTGAAAGACCTGACTGCCAAGTAC
 ACAGAGGGTGGTAATGCCATTCTTGAGAACATTAGTTTCAGTATTTCCCCGGGGCAAAG
 GGTGGCCTCCTTGGCAGAACAGGCTCTGGCAAGAGTACCCTGCTGTCAGCCTTTTTAA
 GACTGTTGAACACTGAGGGAGAAATTCAGATTGATGGTGTCTCCTGGGATAGCATCACC
 CTCCAGCAGTGGAGAAAAGCTTTTGGAGTGATCCCGCAAAGGTTTTTCATCTTTTCAGG
 CACCTTCCGGAAGAACCCTGGACCCCTATGAGCAGTGGTCTGACCAGGAAATATGGAAG
 GTAGCTGATGAAGTTGGGCTTAGGTCAGTCATAGAGCAGTCCCAGGCCAAACTGGACTT
 TGTCTGGTGGATGGTGGATGTGTACTGAGTCATGGGCACAAACAGCTGATGTGCCTAG
 CCAGGTCTGTGCTCAGCAAGGCAAAGATATTGCTGCTTGATGAACCCAGTGCCCATCTG
 GACCCAGTCACATATCAGATCATCAGAAGAACATTGAAGCAGGCCTTTGTCTGATTCAC
 AGTTATCCTCTGTGAGCACAGGATTGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTTCTGGTGA
 TTGAGGAGAATAAAGTAAGGCAGTATGACTCCATCCAGAAGCTGCTCAATGAAAGAAG
 CCTCTTAGACAAGCTATCTCCCCCTCAGACAGGGTCAAATTGTTCCCTCACAGAAACA
 GCAGCAAGTGCAGAGCAAGCECCAAATTGCAGCCTTGAAAGAGGAGACAGAGGAAG
 AGGTGCAGGACACCAGACTCTGA (SEQ ID NO: 21).

En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGAAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTGGA
 CCAGACCCATCCTGAGAAAGGGCTACAGACAGAGACTGGAGCTGAGCGACATCTACCA
 5 GATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAGTGGGA

CAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGAGAAGATGCTTC
 TTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGCATCTTCTGTACCTGGGCGAGGTGACCAAGGCCGT
 GCAGCCCCTGCTGCTGGGCAGAAATCATCGCCAGCTACGACCCCGACAACAAGGAGGAG
 AGAAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTTTCATCGTGAGAACCCT
 GCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGCATCCAGATGAGAATCCCCA
 TGFTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAAGCTGAGCAGCAGAGTGTCTGGACAAGAT
 CAGCATCGGCCAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTCGACGAGGGC
 CTGGCCCTGGCCACTTCGTGTGGATCGCCCCCTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCT
 GATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTCTGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGG
 CCTGTTCAGGCCGGCTGGGCAGAAATGATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGG
 CAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCACCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTG
 AAGGCCTACTGCTGGGAGGAGGECATGGAGAAGATGATCGAGAACCCTGAGACAGACCG
 AGCTGAAGCTGACCAGAAAGGCCGCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTC
 TTCAGCGGCTTCTTCGTGGTGTTCCTGAGCGTGTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATIC
 ATCCTGAGAAAGATCTTACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGAGAATGGCCGTGAC
 CAGACAGTTCCTTCGGCCGTCGAGACCTGGIACGACAGCCTGGGCGCCATCAACAAG
 ATCCAGGACTTCTGCAGAAAGCAGGAGTACAAGACCCCTGGAGTACAACCTGACCACCA
 CCGAGGTGGTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGT
 CGAGAAGGCCAAGCAGAACAAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCT
 GTTCTTACAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCGTGTGAAGGACATCAACTTCAAGA
 TCGAGAGAGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACCCGGCCCGGCAAGACCAGCCT
 GCTGATGGTGATCATGGGCGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGC
 AGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGAACAT
 CATCTTCGGCGTGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAAGCGTGATCAAGCCCTGCCAG
 CTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGCGAGGGCG
 GCATCACCTGAGCGGCCGCCAGAGAGCCAGAATCAGCCTGCCAGAGCCGTGTACAA
 GGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGCTACCTGGACGTGCTGACCGAGA
 AGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCACAAGACCAGAAATCCTGGT
 GACCAGCAAGATGGAGCACCTTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGATCCGACAGGGGC
 AGCAGCTACTTCTACGGCACCTTACGGAGCTGCAGAACCTGCAGCCCGACTTCAGCAG
 CAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCATC
 CTGACCGAGACCCTGCACAGATTCAGCCTGGAGGGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCG

AGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGCGAGTTCGGCGAGAAGAGAAAGAACA
 GCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCAGAAAGTTCAGCATCGTGCAGAAGACCCCCCTG
 CAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCCTGGAGAGAAGACTGAGCCTG
 GTGCCCGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCATCCTGCCCAGAATCAGCGTGATCAGCACCG
 GCCCCACCTGCAAGGCCAGAAGAAGACAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGT
 GAACCAGGGCCAGAACATCCACAGAAAGACCACCGCCAGCACCAGAAAGGTGAGCCT
 GGGCCCCAGGCCAACCTGACCGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGACTGAGCCAGGAG
 ACCGGCCTGGAGATCAGCGAGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCG
 ACGACATGGAGAGCATCCCCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGATACATCAC
 CGTGCACAAGAGCCTGATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCTGGCCGAGG
 TGGCCCGCAGCCTGGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGACAAGGG
 CAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCACCAGCACCCAGCAGC
 TACTACGTGTTCTACATCTACGTGGGCGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTC
 AGAGGCCCTGCCCTGGTGCACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGAT
 GCTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCATGAGCACCCCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGC
 ATCTGAACAGATTICAGCAAGGACATCGCCATCTGGACGACCTGCTGCCCTGACCAT
 CTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGCCCCATCGCCGTGGTGGCCGTGCT
 GCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGGCCGTGATCGTGGCTTCATCATGCTGAGAG
 CCTACTTCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGGGCAGAAGCCC
 CATCTTACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGAGAGCCTTCGGCA
 GACAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACCGCCAACTGG
 TTCCTGTACCTGAGCACCCCTGAGATGGTTCCAGATGAGAATCGAGATGATCTTCGTGAT
 CTTCCTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACCGGCGAGGGCGAGGGCAGAG
 TGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAAC
 AGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGAAGCGTGAGCAGAGTGTTCAAGTTCATCG
 ACATGCCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAGCT
 GAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCAGC
 GGCGGCCAGATGACCCTGAAGGACCTGACCGCCAAGTACACCAGGGCGGCAACGCCA
 TCCIGGAGAACAATCAGCTTCAGCATCAGCCCCGGCCAGAGAGTGGGCCCTGCTGGGCAG
 AACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCCTGCTGAGCGCCTTCTGAGACTGCTGAACACCGAG
 GCGGAGATCCAGATCGACGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCCCTGCAGCACTGGAGAA
 AGGCCTTCGGCGTGATCCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCAGAAAGAAC

CTGGACCCCTACGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGG
 GCCTGAGAAGCGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGG
 CCGCTGCGTGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTG
 AGCAAGGCCAAGATECTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCACCTGGACCCCGTGACCT
 ACCAGATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCC'TGTGC
 GAGCACAGAATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCCTGGTGATCGAGGAGAACA
 AAGTGAGACAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGAAGCCTGTTACAGACA
 GGCCATCAGCCCCAGCGACAGAGTGAAGCTGTTCCCCCACAGAAACAGCAGCAAGTGC
 AAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAGGAC
 ACCAGACTGTGA (SEQ ID NO: 22).

En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGCCAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTGGA
 CCCGCCCATCCTGCGCAAGGGCTACCGCCAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCTACCAG
 ATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGCGCGAGTGGGACC
 GCGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGCCGCTGCTTCTTC
 TGGCGCTTCATGTTCTACGGCATCTTCCTGTACCTGGGCGAGGTGACCAAGGCCGTGCA
 GCCCCTGCTGCTGGGCCGCATCATCGCCAGCTACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGC
 AGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGCCCTGTGCC'TGCTGTTTCATCGTGGCGACCCCTGCTG
 CTGCACCCCGCCATCTTCGGCC'TGCACCACATCGGCATGCAGATGCGCATCGCCATGTT
 CAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGCAGCCGCGTGTCTGGACAAGATCAGC
 ATCGGCCAGCTGGTGAACCTGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTCGACGAGGGCCTGG
 CCGTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCCTGCAAGGTGGCCCTGCTGATGGCCCTGATC
 TGGGAGCTCCTGCAGGCCAGCCCTTCTGCGGCC'TGGGCTTCTTGATCGTGGCTGGCCCT
 GTTCCAGGCCGGCCCTGGGCGCATGATGATGAAGTACCGCGACCAGCGCGCCGGCAAG
 ATCAGCGAGCGCCTGGTGATCACCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGG
 CCTACTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGCGCCAGACCGAGCT
 GAAGCTGACCCGCAAGGCCGCTACGTGCGCTACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCA
 GCGGCTTCTTCGTGGTGTTCCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCC
 TCGCAAGATCTTACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGTGCGCATGGCCGTGACCCGC
 CAGTTCCTCGGCGCTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGCGCCATCAACAAGATCCA
 GGACTTCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAG
 5 GTGGTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTGAGA

AGGCCAAGCAGAACAACAACAACCCGCAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTT
 CAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGAGC
 GCGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACCGGCCCGGCAAGACCAGCCTGCTGAT
 GGTGATCATGGGCGAGCTGGAGCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGCCGCAATC
 AGCTTCTGCAGCCAGTTTCAGCTGGATCATGCCCCGGCACCAATCAAGGAGAACATCATCTT
 CGGCGTGAGCTACGACGAGTACCGCTACCGCAGCGTGATCAAGGCCGTGCCAGCTGGAG
 GAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTCTGGGCGAGGGCGGCATCA
 CCTTGAGCGGCGGCCAGCGCGCCCGCATCAGCCTGGCCCCGCGCCGTGTACAAGGACGC
 CGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGCTACCTGGACGTGCTGACCGAGAAGGAGA
 TCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCCCGCATCCTGGTGACCAGC
 AAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCT
 ACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACCTGCAGCCCGACTTCAGCAGCAAGCTG
 ATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAAGTTCAGCGCCGAGCGCCGCAACAGCATCCTGACCG
 AGACCCTGCACCGCTTCAGCCTGGAGGGCGACGCCCCCTGAGCTGGACCGAGACCAA
 GAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCAGCGAGTTCGGCGAGAAGCGCAAGAACAGCATCCTG
 AACCCCATCAACAGCATCCGCAAGTTCAGCAATCGTGCAGAAGACCCCCCTGCAGATGA
 ACGGCATCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCCTGGAGCGCCGCTGAGCCTGGTGCCCGA
 CAGCGAGCAGGGCGAGGCCATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGCCCCACC
 CTGCAGGCCCGCCGCCAGAGCGTCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGG
 GCCAGAACAATCCACCGCAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAGGTGAGCCTGGCCCCCA
 GGCCAACCTGACCGAGCTGGACATCTACAGCCGCCGCTGAGCCAGGAGACCGGCCCTG
 GAGATCAGCGAGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGG
 AGAGCATCCCCGCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGCGCTACATCACCGTGCACAAG
 AGCCTGATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCTGGCCGAGGTGGCCGCCAG
 CCTGGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGACAAGGGCAACAGCAC
 CACAGCCCAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACAGCACACAGCAGCTACTACGTGTT
 CTACATCTACGTTGGCGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCCGCGGCTGC
 CCTGGTGCACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTGCACAGC
 GTGCTGCAGGCCCCCAAGAGCACCTGAACACCTGAAGGCCGGCGGCAATCCAGAAC
 GCTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCTGACCATCTTCGACTTC
 ATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGCCCATCGCCGTGGTGGTCCGTGCTGCAGCCCTA
 CATCTTCGTGGCCACCCTGCCCCGTGATCGTGGCCTTCATCATGCTGCGCGCTACTTCT

GCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGGGCCGCAGCCCCATCTTCACC
 CACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGCGCGCCTTCGGCCGCCAGCCCTA
 CTTGAGACCCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACCGCCAACCTGGTTCCTGTACC
 TGAGCACCCCTGCGCTGGTTCAGATGCCGCATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCG
 CCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACCGGCGAGGGCCGAGGGCCGCGTGGGCATCATC
 CTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCCCTGCAGTGGGECGTGAACAGCAGCATCG
 ACGTGGACAGCCTGATGCCGAGCGTGAGCCGCGTGTTC AAGTTCATCGACATGCCACC
 GAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTG
 ATGATCATCGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCAGCGGCGGCCAGA
 TGACCCTGAAGGACCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAA
 CATCAGCTTCAGCATCAGCCCCGGCCAGCGCGTGGGCCTGCTGGGCCGCACCGGCAGC
 GGC AAGAGCACCCCTGCTGAGCGCCTTCCTGCGCCCTGCTGAAACCCGAGGGCGAGATCC
 AGATCGACGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCCCTGCAGCAGTGGCGCAAGGCCTTCGG
 CGIGATCCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCGCAAGAACCCTGGACCCCT
 ACGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGCGCA
 GCGTGATCGAGCAGTTCCTCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGCTGCGTG
 CTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCCTGGCCCCGACGCGTGCTGAGCAAGGCCA
 AGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCACCTGGACCCCCTGACTACCAGATCATC
 CGCCGCACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGCACCGCAT
 CGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACAAAGGTGCGCCAG
 TACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGCGCAGCCTGTTCCGCCAGGCCATCAGCC
 CCAGCGACCGCGTGAAGCTGTTCCCCACCGCAACAGCAGCAAGTGCAAGAGCAAGCC
 CCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAGGACACCCGCCTGTAA
 (SEQ ID NO: 23).

En aún otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGAAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTGGA
 CCAGACCCATCCTGAGAAAGGGCTACAGACAGAGACTGGAGCTGAGCGACATCTACCA
 GATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAGTGGGA
 CAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGAGAAGATGCTTC
 TTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGCATCTTCCTGTACCTGGGCGAGGTGACCAAGGCCGT
 5 GCAGCCCCCTGCTGCTGGGCAGAAATCATCGCCAGCTACGACCCCGACAACAAGGAGGAG

AGAAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGFGCCTGCTGTTTCATCGTGAGAACCCT
 GCTGCTGCAACCCCGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGCATGCAGATGAGAATCGCCA
 TGTTACAGCCTGATCTACAAGAAGACCCCTGAAGCTGAGCAGCAGAGTGCCTGGACAAOAT
 CAGCATCGGCCAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTGACGAGGGC
 CTGGCCCTGGCCACTTCGIGTGGATCGCCCCCTGCAGGTGCCCTGCTGATGGGCCT
 GATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGEGCCCTTCGCGGCCTGGGCCTCCTGATCGTGCTGG
 CCTGTTCAGGCCGGCCTGGGCAGAAATGATGATGAAGTACAGGGACCAGAGAGCCGG
 CAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCACCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTG
 AAGGCCTACTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATCGAGAACCCTGAGACAGACC
 AGCTGAAGCTGACCAGAAAGGCCCGCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTC
 TTCAGCGGCTTCTTCGTGGTGTTCCTGAGCGTGCCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGC
 ATCCTGAGAAAGATCTTACCACCATCAGCTTCTGCATGCTGCTGAGAATGGCCGTGAC
 CAGACAGTTCCTCGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGCCGCCATCAACAAG
 ATCCAGGACTTCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCTGGAGTACAACCTGACCACCA
 CCGAGGTGGTGATGGAGAACGTGACCCGCTTCTGGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTT
 CGAGAAGGCCAAGCAGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCT
 GTTCTCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGA
 TCGAGAGAGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCT
 GCTGATGGTGATCATGGGCCGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGC
 AGAATCAGCTTCTGCAACCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGAACAT
 CATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCTGCCAG
 CTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGCAGGGGCG
 GCATCACCCCTGAGCGGCGGCCAGAGAGCCAGAATCAGCCTGGCCAGAGCCGTGTACAA
 GGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGCTACCTGGACGTGCTGACCGAGA
 AGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCAGAATCCTGGT
 GACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGATCCTGCACGAGGGC
 AGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACCTGCAGCCCGACTTCAGCAG
 CAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGCGCCGAGAGAGAAGAAACAGCATC
 CIGACCGAGACCCCTGCACAGATTCAGCCTGGAGGGCGACGCCCCCGTIGAGCTGGACCG
 AGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGCGAGTTCGGCGAGAAGAGAAAGAAC
 GCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCAGAAAGTTCAGCATCGTGACAGAAGACCCCTG
 CAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCTGGAGAGAAGACTGAGCCTG

GTGCCCCGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCATCCCTGCCAAGAATCAGCGTGATCAGCACCG
 GCCCCACCCCTGCAGGCCAGAAGAAGACAGAGCGTCTGAACCTGATGACCCACAGCGT
 GAACCAGGGCCAGAACATCCACAGAAAGACCACCGCCAGCACCAGAAAGGTGAGCCT
 GGCCCCCAGGCCAACCTGACCGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGACTGAGCCAGGAG
 ACCGGCCTGGAGATCAGCGAGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCG
 ACGACATGGAGAGCATCCCCGCCGTGACCACCTGGAACACCTAOCCTGAGATAACATCAC
 CGTGACACAAGAGCCTGATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGG
 TGGCCGCCAGCCTGGTGGTGTCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGACAAGGG
 CAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGC
 TACTACGTGTTCTACATCTACGTGGGCGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTC
 AGAGGCCCTGCCCTGGTGCACACCCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGAT
 GCTGCACAGCGTGTGCAGGCCCCCATGAGCACCCCTGAACACCCCTGAAGGCCGGCGGC
 ATCCTGAACAGATTGAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGACCAT
 CTTGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCTGTGATCGGGGCCATCGCCGTGGTGGCCGIGCT
 GCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCCGTGCCCGTGATCGTGGCTTCATCATGCTGAGAG
 CCTACCTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCCGAGGGCAGGAGCCC
 CATCTTACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGAGAGCCTTCGGCA
 GACAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACCCGCCAACTGG
 TTCCTGTACCTGAGCACCCCTGAGATGGTTCAGATGAGAATCGAGATGATCTTCGTGAT
 CTTCTTATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACCCGGCGAGGGCGAGGGCAGAG
 TGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAAC
 AGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGAAGCCTGAGCAGAGTGTTCAGTTTCATCG
 ACATGCCACCAGGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCCTACAAGAAGGCCAGCT
 GAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGC
 GCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCTGACCGCCAAGTACACCCGAGGGCGGCAACGCCA
 TTCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCATCAGCCCCGCCAGAGAGTGGCCCTGCTGGGCAG
 AACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCCGAG
 GCGGAGATCCAGATCGACGGCCTGAGCTGGGACAGCATCACCCCTGCAGCAGTGGAGAA
 AGGCCTTCGGCGTGATCCCCAGAAGGTGTTCATCTTCAGCGGCACCTTCAGAAAGAAC
 CTGGACCCCTACGAGCAGTGGAGCGATCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGG
 GCCTGAGAAGCGTGATCGAGCAGTTCGCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGG
 CGGCTGCGTGTGAGCCACGCCACAAGCAGCTGATGTGCCCTGGCCAGAAGCGTGCTG
 AGCAAGGCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCACCTGGACCCCGTGACCT
 ACCAGATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCCTGATCCTGTGTC
 GAGCACAGAATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACA
 AGGTGAGACAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGAAGCCTGTTACAGACA
 GGCCATCAGCCCCAGCGACAGAGTGAAGCTGTTCCCCACAGAAACAGCAGCAAGTGC
 AAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCAGGAGGAGGTGCAGGAC
 ACCAGACTGTGA (SEQ ID NO: 24).

5 En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGGGTCACCTCTGGAAAAGGCTAGCGTGGTCAGCAAGCTATTTTTTCCTGGAC
 CCGCCCGATACTCAGGAAGGGCTACCGACAGCGGCTGGAGCTGAGTGACATTTATCAG
 ATTCCCTCCGTCGATTCCGCTGACAACTGTCTGAGAACTGGAGCGGGAATGGGATAG
 GGAACTGGCGTCCAAAAAAACCCCAAACCTCATCAATGCACCTCCGCAGATGCTTCTCT
 GCGCGTTTATGTTTTATGGCATAATTCCTGTATCTGGGGGAGGTGACGAAAGCCGTCAG
 CCGCTGCTGCTTGGTTCGATTATCGCGTCAACGATCCAGATAACAAGGAGGAAAGAAG
 TATCGCTATCTATCTCGGGATAGGGCTGTGCCGTGCTCTTCATTGTGGGACTCTTCTCTT
 GCACCCCGCCATTTTCGGTCTGCATCATATAGGTATGCAGATGAGAAATTGCGATGTTCTC
 ATTGATTTACAAAAAACGCTTAAGCTAAGTTCAAGGGTCTAGATAAGATATCGATCG
 GCCAGCTGGTGTCTCTGCTTAGCAACAACCTCAATAAATTCGACGAAGGCCTTGCACTG
 GCCACCTTCGTGTGGATCGCCCTCTGCAGGTGGCTCTGCTGATGGGGTTAATATGGGA
 GCTGTTGCAGGCCCTCCGCTTTTTGTGGCCTGGGGTTTTCTATCGTGTGGCCTTGTTC
 GGCAGGGCTGGGACGTATGATGATGAAATATAGGGATCAGAGGGCTGCCAAAATCTCT
 GAGCGCCTGGTTATTACGAGTGAAATGATTGAGAACATCCAGTCAGTGAAGCCATTTG
 CTGGGAGGAGGCCATGGAAAAATGATTGAGAACCACGCCAGACTGAGCTGAAGTTA
 ACCAGAAAAGCCGCTATGTGCGCTACTTTAACAGTAGCGCATTTTTCTTCTCCGGTTTT
 TTCGTGGTGTTCCTTAGTGTGTTGCCGTATGCCTTAATCAAGGGAATAATACTCCGGAAG
 ATTTTCACTACCATCAGCTTCTGTATCGTGTGGCGATGGCCGTCACCCGGCAGTTTCCC
 TGGGCAGTACAGACTTGGTACGATTCTCTCGGAGCAATTAACAAAAATCCAAGACTTCT
 ACAAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAATCTGACCACCACAGAAGTGTGTAATG
 GAGAATGTAACTGCCTTCTGGGAAGAGGGCTTTGGCGAACTCTTTGAAAAGGCCAAGC
 AGAACAATAACAACCGGAAGACCTCCAACGGGGACGACAGCTTATTTTTTCAGCAAATTT
 TCTTTGCTCGGGACCCCTGTACTGAAAGATATTAACCTTAAGATCGAGCGCGGACAAC
 CCTGGCTGTCCCGGCAGCACTGGAGCTGGAAAACATCACTGCTTATGGTGATAATGG

GAGAACTCGAACCAAGCGAGGGAAAAATAAAGCACTCTGGACGGATTAGTTTTTIGCTC
 CCAGTTCCTCGTGGATAAATGCCTGGCACCATAAAGGAGAATATCATCTTTGGAGTGAGTT
 ACGACGAATACCGGTACCGGTCCGTTATCAAGGCTTGTCAACTCGAGGAGGACATTTCT
 AAATTCGCCGAAAAAGATAATATAGTGCTGGGGCGAAGGAGGCATTACACTGAGCGGGG
 GTCAGAGAGCTCGAATTAGCCTCGCCCCGAGCAGTCTATAAAGACGCCGATCTTTACCTG
 CTGGATTCCCTTTTGGGTATTTGGATGTTCTGACAGAGAAGGAAATCTTTGAAFCATGT
 GTCTGTAAACTGATGGCCAATAAGACTAGGATTCTAGTGACTTCGAAAAATGGAGCACCT
 GAAAAAAGCGGACAAAATTTCTGATACTCCATGAAGGGTCTTCTACTTCTACGGCACCT
 TCTCAGAGTTGCAGAACTTACAACCTGATTTTTTCATCTAAGCTTATGGGGTGGGACTCGT
 TTGACCAGTTCTCCGCTGAAAGACGAAACAGCATCTTAACGGAAACTCTTCACAGGTTCT
 TCATTAGAGGGAGATGCGCCGGTGTCTGGACAGAGACAAAAAACAGTCTTTCAAAC
 AGACAGGAGAGTTTGGCGAGAAGAGAAAAAATCAATCCTCAATCCCATCAATTTCTATT
 AGAAAGTTTAGCATCGTCCAAAAAACACCAATTGCAGATGAATGGGATTGAGGAGGACA
 GTGATGAGCCTTTGGAACGAAGACTGTCCCTGGTACCCGATAGCGAACAGGGTGAGGC
 CATCTTCTTAGGATCTCGGTCATAAGTACAGGGCCACACTGCAGGCCAGGGCAGCTC
 AAAGTGTCTCAATCTTATGACGCACAGTGTGAAATCAGGGGCAGAACATCCATCGFAAG
 ACGACAGCTTCAACTCGAAAGGTCAGTCTAGCTCCACAAGCCAACTTACAGAGCTGGA
 CATTTATTTCCCGCCGCTCAGTCAGGAGACCGGATTGGAAATATCAGAGGAAATTAATG
 AAGAGGATCTGAAGGAATGCTTCTTTGATGACATGGAATCGATCCCCGCTGTTACTACC
 TGGAACACATATCTGAGATAATTTACCCTCATAAGAGCTTAATCTTTGTACTGATATG
 GTGCTTGGTGATTTTCTGGCAGAGGTTGCGGCGAGTTTGGTCTGTGCTATGGCTCCTTGG
 AAACACTCCCCCTGCAGGATAAAGGGGAACCTCACTCATAGCAGGAATAACAGCTATGCC
 GTGATCATCACCTCTACCTCCTCTTATTACGTGTTTTACATATAACGTCCGTTGTTGCGGAT
 ACCCTGTTGGCAATGGGGTCTTTAGAGGACTACCCCTAGTTTACACCCTGATCACCGTT
 TCGAAGATCTTGCACCACAAGATGCTTCATAGCGTTCTCCAAGCTCCTATGAGCACCCCT
 TAATACACTGAAAGCAGGAGGTATCCTTAAACCGCTTTTCCAAGACATCGCTATACTCG
 ACGATTTGCTCCCAATGACCATCTTCGACTTCATTCAGCTGCTCCTCATTGTGATCGGCG
 CCATTGCCGTGGTTCGCAGTGTACAGCCATATAATTTTCGTAGCCACCGTGCCCGTCATCG
 TGGCATTTATCAITGCTGCGCGCAIATTTCTTACAGACAICICAGCAACIGAAAGCAGCTG
 GAATCTGAGGGCAGATCTCCTATTTTTACACACCTGGTTACCAGCCTGAAGGGCCTGTG
 GACCCCTGCGTGTCTTCGGTCCCAACCCTACTTTGAGACTCTCTTCCATAAGGCTCTGAA
 YTTACATACTGCCAATTTGGTTCCATACCTTAGTACCCTTCCGTTGGTTCCAGATGCGGAT

AGAAATGATCTTCGTGATFTTCATCGCAGTCACFTTCATCTCTAATTTGACGACCGG
 TGAGGGCGAGGGCAGGGTGGGCATCATCTGACTTTGGCCATGAACATLATGTCAACAC
 FCCAGTGGGCCGTTAATTC AAGCATTGATGTGGATTCCCTTGATGCGTTCGGTCAGCAGG
 GTATTTAAATTCATAGACATGCCACCCGAGGGCAAGCCAACAAAATCTACCAAGCCAT
 ACAAAAATGGCCAAC TAAGCAAGGT CATGATTATCGAGAATTCCTCATGTGAAAAAGGA
 CGACATTTGGCCTTCCGGGGTCAAAATGACTGTAAAGGACCTGACGGCTAAAATACACTG
 AGGGCGGTAAATGCTATCTTGGAGAACA TCTCTTTCAGCATCTCCCCTGGCCAGAGAGTG
 GGACTGCTCGGGCGGACAGGCTTCGGAAAGTCTACGCTCCTTTCAGCATTCCTTAGACT
 TCTGAACACCGAAGGTGAGATT CAGATTGACGGGGTCTCTTGGGACTCCATCACACTTC
 AGCAATGGAGGAAGGCATTCGGTGTAAATCCCCAAAAGGTTTTTATCTTCTCCGGAACA
 TTTCGTAAAGAACTGGACCCGTACGAGCAGTGGTCAGATCAGGAGATCTGGAAAGTAG
 CAGACGAGGTCTGGGCTACGGAGCGTTATTGAACAGTTTCTGGCAAAC TGGACTTCGTT
 TTGGTGGACGGAGGCTGTGTGCTGAGTACGGCCATAAAACA ACTGATGTGCTTAGCTAG
 GTCTGTCTCAGCAAGGCAAAGATTTTACTGCTGGATGAACCAAGCGCCACCTTGATC
 CAGTGACATATCAAATCATCAGAAGA ACTCTFAAACAGGCGTTCGCCGACTGCACAGTG
 ATCCTGTGTGAGCACAGAATAGAAGCCATGCTGGAATGTCAACAGTTTCTCGTGATTGA
 GGAGAAACAAGGTGGCCAGTACGATAGCATCCAGAAGTTACTCAATGAAAGGTCACTC
 TTCAGGCAGGCCATCTCACCCAGCGACCGCGTTAAGCTGTTTCCACACCGAAACAGFTTC
 CAAGTGCAAAAAGTAAGCCACAGATTGCTGCACTGAAGGAAGAGACAGAAGAAGAAGTT
 CAGGACACTCGGCTCTGA (SEQ ID NO: 25).

En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAGAGGAGCCCAC TGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTTGGAC
 CAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATATCTACCAG
 ATTCCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCGGGAGTGGGATAG
 AGAGCTGGCGAGCAAAAAAACC CAAGCTTATCAATGCTCTGCGCCGCTGCTTTTTCT
 GGAGGTTCAIGTTTTATGGGATCTTCTGTACCTGGGGGAGGTCAECAAAGCTGTTTCT
 CCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATGCCAGCTATGACCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTC
 TATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCTTGCCTTTCATCGTCCGCACCCCTTCTGCTG
 CACCCTGCCATTTTTGGCCTTACCACATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCC
 CTCATTTACAAAAAGACCCTGAAACTTCTCTCAAGAGTGTTAGATAAAAATATCCATTGG
 TCAGCTGGTCAGCCTGCTGTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGG
 5 CCCACTTCGTGTGGATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAG

CTGCTTCAAGCCCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGG
 CTGGGCTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATAATCAGA
 GCGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATAATCAGAGCGTGAAAGCCTACTGCT
 GGGAAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCAAGCTCAC
 TCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGTGGCTTCTT
 TGTGTCTTCTGTCTGTTCTGCCATAATGCACTGATAAAAAGGCATTAATTTTACGAAAGAT
 CTTACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCGTCACAAGACAGTTCCCCTG
 GGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCTTGGGGGCCATCAACAAGATTCAAGATTTCTTGC
 AAAAAACAAGATATAAAAACCTTAGAATACAACCTCACCACCCTGAAGTGGTCATGGA
 AAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTTTTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCCAAAGCAG
 AATAACAACAACAGGAAGACGAGCAATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTT
 ACTGCTCGGGACCCCTGTGTTGAAAGATATAAACCTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCT
 TGGCTGTGGCAGGCTCCACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGG
 GAACTGGAGCCTTCCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTTCTGCAGCC
 AGTTTTCTGGATCATGCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTTAT
 GATGAGTACCGCTACCGGTCAGTCAICAAAGCCCTGTCAGTGGAGGAGGACAICTCCAA
 GTTTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTCTGGAGGAC
 AAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTACTTGTG
 GACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTGAAAGCTGTGT
 GTGCAAACCTGATGGCAAACAAGACCAGGATCTTGTCCACCAGCAAGATGGAACATCTG
 AAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCTCCTACTTCTATGGAACATT
 TAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCCTCCAAATTAATGGGCTGTGACTCCT
 TCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAAACTCFATACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTC
 TCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGGACAGAAACCAAGAAGCAGTCTTTAAGCA
 GACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGGAAAAATTCAATCTCAATCCAATTAACAGTATTC
 GCAAGTTCAGCATTGTCCAGAAGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAG
 TGACTGAGCCGCTGGAGAGACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTGAGAACAGGGGGAGGCC
 ATCCTGCCCCGGATCAGCGTCAATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCA
 GAGTGTITIAAATCTCAGACCCATTCAGTGAACCAGGGCCAAAATACTCCACAGGAAGA
 CTACAGCTTCTACCCGGAAGTGTCTCTGGCCCTCAGGCCAATCTGACCCGAGCTGGAC
 ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATTAATG
 AAGAGGATCTTAAAGAGTGTCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGGTGACCACA

TGGAACACCTACCTTAGATATACTACTGTCCACAAGAGCCTCATATTTGTCCTCATCTGG
 TGCCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTGTGCTCTGGCTGCTGGGC
 AACACTCCCTCCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAGCAGAAATAATTCCTTATGCCGT
 CATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCTACATCTATGTGGGCGTGGCTGACA
 CCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCCTGCCTTTGGTGCACACCCCTCATCACAGTGT
 CAAAAATTCGACCATAAAATGCTTCATTCCTGTCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTG
 AACACATTGAAGGCTGGCGGCATCCTCAACAGATTTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGA
 TGATCTCCTCCCCCTGACAATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGC
 CATAGCAGTGGTTGCTGTCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGT
 TGCCTTTATTATGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGA
 AICTGAGGGCCGGAGCCCAATTTTTACCCACCTGGTACTTCCCTGAAGGGACTGTGGA
 CTCGAGAGCAATTCGGCCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTCCACAAGGCCCTGAACT
 TTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATGCGGATA
 GAGATGATCTTCGTCATCTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTTACAACAGGA
 GAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCTCAGCTGGCTATGAACATAATGTCCACCT
 TCCAGTGGCCCGTGAAATCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAATGAGGAGTGTCTCCCGG
 GTGTTAAATTCATTGATATGCCACTGAGGGGAAACCCACCAAGTCAACAAAACCTTA
 TAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAATTGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGAT
 GACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGACTGTGAAGGACCTGACCGGCCAAGTACACCG
 AAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAACATCAGCTTCTCAATCTCTCCCTGGGCAGAGAGTT
 GGATTGCTGGGTGCGACGGGCAGCGGCAAAATCAACCCCTGCTCAGTGCCCTTCTTCGGCT
 CCTGAATACAGAAGGCCGAAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTTG
 CAGCAGTGGAGAAAAGCATTGTTGGGGTCAATCCACAGAAAAGTTTTCACTTCTCTGGCAC
 TTTTCAGAAAAGAACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTT
 GCAGATGAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTTCTGGCAAGCTGGAATTTGT
 GCTGGTAGATGGAGGCTGCGTGTCTGCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGCC
 GCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGTCTACCTCGACC
 CAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGGCGACTGCACCGTC
 ATACTGTGTGAGCACCCGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAGTTTCTGGTGATCGA
 GGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGTTGAATGAGCGCAGCCTT
 TTCCGCCAGGCCATCTCCCATCTGACAGAGTCAAGCTGTTTCCACATAGGAACTCCTCT
 AAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTCAAGGAGGAAACTGAGGAAAGAGGTGC
 AGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 26).

- 5 En otra realización, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados ilustrativa es:

ATGCAACGGAGTCCTCTGGAAAAAGCCTCTGTCGTATCTAAGCTTTTCTTCAGTTGGAC
 ACGCCCGATTTTGAGAAAAGGGTTATCGGCAAC'GCTTGGAACITAGTGACATCTACCAAA
 TTCCAAGTGTAGACTCAGCCGATAAAGCTTGAGCGAAAAGCTCGAACGAGAGTGGGATCG
 AGAACTGGCTAGCAAAAAAATCCCAAACCTCATAAATGCCCTGCGACGCTGTTCTTTT
 CGCGATTTATGTTTTACGGTATTTTCC'FTTATTTGGGTGAGGTCACGAAGGCTGTACAGC
 CACTGCTGCTGGGTGCGATCATTGCCTCTTACGACCCTGACAACAAAGAGGAGCGGTCA
 ATAGCTATCTACCTTGGTATAGGACTTTGCTTGCCTTCATAGTCCGCACGTTGCTTCTC
 CACCCTGCTATATTTGGTCTCCATCACATTGGGATGCAAATGCGGATCGCGATGTTTCACT
 CTTATATATAAAAAGACTCTTAAACTTTCCAGCCGGGTTCTGGATAAGATCTCTATTGGT
 CAACTGGTAICTCTTTTGTCTAACAACCTGAATAAGTTCGACGAGGGCCCTTGCATTTGGCC
 CATTTTGTATGGATTGCCCTTTGCAAGTCGCCCTCCTGATGGGATTGATCTGGGAAC'IC
 CTGCAAGCTAGTGCTTTTTGCGGATTGGGATTCCTCATAGTCCCTTGGCTCTTTTCAGGCG
 GGACTTGGACGCATGATGATGAAGTATCGCGACCAACGAGCTGGCAAGATCAGTGAAC
 GCCTTGTAATAACCAGTGAAATGATAGAGAACATCCAGAGCGTAAAAGCTTACTGTTG
 GGAAGAAGCGATGGAAAAGATGATTGAGAACC'TTCCGACAGACAGAACTTAAACTTACA
 CGAAAGGCCCGCTTATGTCGGTACTTCAACTCTTCAGCATTTTTTTTTAGTGGCTTCTTTG
 TAGTGTTCCTGTCCGTCCTTCCGATGCACTTATCAAGGGTATAATACTTAGGAAAATCT
 TCACAACAATCAGTTTTTGCATAGTCTTTCGATGGCAGTAACTCGCCAATTTCCCTGGG
 CAGTTCAGACGTGGTACGACTCACTTGGCGCAATTAACAAAATTCAAGATTTCCCTCAA
 AAGCAAGAGTATAAAAACCTTGGAAIACAACCTTACCACCACAGAAGTTGTAATGGAAA
 ATGTCACAGCCTTCTGGGAGGAAGGTTTCGGCGAACTTTTTGAGAAGGCGAAGCAAAAT
 AACATAATCGGAAAACATCAAACGGTIGACGATTACIGTTC'TTTTCTAACTTTAGCCTT
 CTTGGGACGCCCGTCTTGAAGGACATAAACTTTAAGATTGAACGGGGTCAACTTCTCGC
 GGTGCGAGGGAGTAUTGGAGCGGGGAAAACGAGCCTGCTGATGGTGATAATGGGGGAG
 TTGGAGCCCTCAGAAAGCCAAGATCAAGCATAGTGGTAGAATTAGCTTCTGCAGTCAATT
 TAGTTGGATTATGCCGGGCACGATCAAAGAAAATATAATCTTTGGGGTATCCTACGATG
 AATACAGGTACCGATCAGTGATAAAAGCGTGCCAGCTTGAAGAAGACATTTCAAAGTTT
 GCTGAGAAGGATAATATCGTACTTGGAGAAGGAGGTATCACCCCTGCTGGGGGTCAAC
 GAGCGAGGATCTCCCTGGCACGCGCCGTCTACAAGGACGCGGACCTCTATCTGTTGGAT

TCACCGTTCCGATATTTGGACGTGCTTACGGAGAAAGAAATATTTGAGAGCTGTGTTTG
 CAAGCTCATGGCAAATAAAACCAGAATATTGGTTACAAGCAAGATGGAGCATCTTAAG
 AAAGCAGATAAAAATCCTGATATTGCACGAGGGCTCTTCATACTTCTACGGGACGTTTTT
 TGAGTTGCAGAACCTCCAGCCGGATTCAGCTCTAAGCTGATGGGCTGTGATTCCTTTG
 ATCAGTTTACTGCGGAAAGACGAAACAGTATACTCACCGAAACACTGCACAGGTTCTCT
 CTGGAGGGCGACGCCCCGGTTTTCTGGACAGAGACGAAGAAGCAGTCCTTCAAACAGA
 CAGGCGAGTTTGGGGAGAAAAGGAAAAATAGCATACTCAACCCGATTAACAGCATTCC
 CAAGTTTCAATAGTACAAAAGACCCCCGTTGCAGATGAACGGTATAGAGGAAGATTCT
 GATGAGCCACTGGAAAGACGGCTTTCTCTCGTTCCGGACAGTGAACAGGGAGAGGCAA
 TACTGCCTCGGATCAGCGTTATCTCTACAGGACCTACTTTGCAAGCTCGGGCGCCGACAG
 TCAGTCTTGAATCTTATGACTCATAAGTGTAAATCAAGGCCAGAATATCCATCGCAAGAC
 CACEGCAAGTACAAGGAAAGTGAAGCTTGGCACCTCAAGCAAACCTTACTGAACTTGAT
 ATCTACTCACGGCGACTTTCACAGGAGACCCGACTTGAATTAGTGAAGAAATTAACGA
 GGAGGACCTCAAGGAGTGCCTTCTCGATGACATGGAATCAATCCCCGAGTCACAACCT
 GGAACACTTATCTGAGGFATATAACAGTTCACAAGAGCCTCATTTTTGTACTTATTTGGT
 GTTTGGTAATTTTCC TGGCGGAGGTTGC TGC TCT TTTGGT TCG TCC TTTGGC TCC TCGGGA
 ATACACCCGCTCCAAGACAAAAGGCAACTCTACCCATAGTAGGAACAATTCATATGCAGT
 GATTATAACCAGTACATCATCTTATTACGTTTTCTATAATTTATGTCGGGGTAGCTGACAC
 GCTGTTGGCGATGGGCTTCTTTAGGGGCCCTCCCTTGGTACACACCCTTATCACGGTGAG
 TAAAATCCTGCATCACAAAATGCTTCAATCTGTACTCCAAGCGCCGATGAGTACGCTTA
 ATACGCTGAAAGCAGGAGGGATACTGAATCGGTTTACGCAAGGACATCGCCATTCTGGA
 TGACCTGCTTCCATTGACAATATTTGATTTTCAATCAGCTCCTTCTCATAGTTATTGGAGC
 CATAGCGGTGGTGGCTGTGCTTACGCTTATATAATTCGTTGCCACAGTTCCCCTTATAGT
 GGCATTTATAATGCTCAGGGCTTACTTTCTCCAGACTTCCCAGCAGTTGAAGCAACTCG
 AATCAGAAGGAAGGTCACCTATTTTACACATCTTTGTGACTTCTTGAAGGCTTGTGG
 ACGCTGCGGGCTTCGGAAGACAACCATATTTTGAACCTCTCTTCCAAAAGCTTTGAA
 TCTTCATACTGCGAACTGGTTCCGTGATTTGAGTACTTTGCGCTGGTTCAGATGAGGAT
 AGAAATGATATTCGTTATCTTCTTTATCGCGGTTACGTTTATAAGTATCCTTCACTACGGG
 GGAGGGTGAAGGTAGAGTGGGCATAAFACTGACCC TCGCCA TGAACATTATGTCACCC
 TGCAGTGGGCGGTAAAACAGCAGCATAGATGTGGATTCTTTGATGCGCAGTGTGAGCAG
 GGTFTTTAAGTTTATCGATATGCCGACGGAAGGAAAGCCCACTAAAAGCACGAAACCCT
 ATAAAATGGACAGCTTAGCAAAGTAATGATAATCGAGAATAGCCATGTGAAAAAGGA

TGACATATGGCCTTCCGGAGGCCAAATGACTGTTAAAGATCTGACCCGCTAAATATAACCG
 AGGGCCGGCAACGCAATACTCGAAAACATAAGCTTTTCCATAAGCCCCGGCCAACGCGT
 GGGTCTTCTGGGGAGGACTGGCTCCCGAAAATCAAAGTTGCTTAGCCCGTTTTTTGGGGC
 TCCTTAACACTGAAGGTGAGATCCAAATAGATGGCGTTAGTTGGGACTCTATAACACTG
 CAACAATGGCGGAAAGCTTTCGGCGTCATACCTCAGAAGGTGTTTCATCTTTAGCGGAAC
 GTTCAGGAAGAAGCTTGGATCCCTACGAACAATGGAGTGATCAAGAAATATGGAAAAGTG
 GCAGATGAGGTAGGCTTGCGCAGTGTTCATTGAACAATTTCCAGGGAAACTCGACTTTGT
 ACTGGTGGACGGCGGTGGCTCTTGTTCACACGGGCACAAACAGTTGATGTGTTTTGGCCC
 GCAGTGTTTTGTCTAAGGCGAAGATTCTGTTGCTCGACGAACCGAGTGCTCATCTTGATC
 CCGTCACCTACCAAATCAATCAGAAGGACGTTGAAGCAAGCTTTTCGCCGACTGCACGTGA
 ATCCTTTTGTGAGCATAGGATCGAAGCAATGCTCGAGTGCACACAGTTCTTGGTTATAGA
 GGAGAATAAGGTTCCGGCAATACGACTCAATACAGAACTGCTTAATGAGCGGTCACTCT
 TTCGACAAGCTATCTCTCTAGTGACAGGGTAAAGCTTTTTTCTCATCGGAATTCAGCA
 AGTGTAAGAGTAAACCACAGATCGCCGCCCTTAAAGAGGAGACCGAAGAAGAGGTGCA
 GGATACGAGACTTTAG (SEQ ID NO: 27).

5 En algunas realizaciones, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados adecuada para la presente invención comparte al menos 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98 % o 99 % de identidad con SEQ ID NO:6 o SEQ ID NO:7 y codifica una proteína CFTR que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2. En una realización específica, una secuencia de ARNm de CFTR con codones optimizados adecuada para la presente invención tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO:6.

10 En algunas realizaciones, una secuencia de ARNm adecuada puede ser una secuencia de ARNm que codifica un homólogo o un análogo de la proteína CFTR humana (hCFTR). Por ejemplo, un homólogo o un análogo de la proteína hCFTR puede ser una proteína hCFTR modificada que contiene una o más sustituciones, deleciones y/o inserciones de aminoácidos en comparación con una proteína hCFTR de tipo salvaje o de origen natural al tiempo que retiene una actividad de proteína hCFTR sustancial. En algunas realizaciones, un ARNm adecuado para la presente invención codifica una secuencia de aminoácidos al menos 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 15 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más homóloga a SEQ ID NO: 2. En algunas realizaciones, un ARNm adecuado para la presente invención codifica una proteína sustancialmente idéntica a la proteína hCFTR. En algunas realizaciones, un ARNm adecuado para la presente invención codifica una secuencia de aminoácidos al menos 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 20 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica a SEQ ID NO: 2. En algunas realizaciones, un ARNm adecuado para la presente invención codifica un fragmento o una porción de proteína hCFTR. En algunas realizaciones, un ARNm adecuado para la presente invención codifica un fragmento o una porción de proteína hCFTR, en el que el fragmento o porción de la proteína aún mantiene actividad de CFTR similar a la de la proteína de tipo salvaje. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un ARNm adecuado para la presente invención tiene una secuencia nucleotídica al menos 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92%, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 25 98 %, 99 % o más idéntica a SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 6 o SEQ ID NO: 7.

30 En algunas realizaciones, un ARNm adecuado para la presente invención tiene una secuencia nucleotídica al menos 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92%, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica a una cualquiera de SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, o SEQ ID NO: 27.

35 En algunas realizaciones, un ARNm adecuado codifica una proteína de fusión que comprende una longitud completa, fragmento o porción de una proteína hCFTR fusionada con otra proteína (por ejemplo, una fusión N o C terminal). En algunas realizaciones, la proteína fusionada con el ARNm que codifica una longitud completa, fragmento o porción de una proteína hCFTR codifica una señal o una secuencia de direccionamiento celular.

40 Los ARNm de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con cualquiera de una variedad de métodos conocidos. Por ejemplo, los ARNm de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar mediante transcripción *in vitro* (IVT). Resumiendo, la IVT se realiza normalmente con un molde de ADN lineal o circular que contiene un promotor, un conjunto de trifosfatos de ribonucleótidos, un sistema amortiguador que puede incluir

DTT e iones de magnesio, y un inhibidor de ARN polimerasa apropiado (por ejemplo, ARN polimerasa T3, T7 o SP6), ADNasa I, pirofosfatasa, y/o ARNasa. Las condiciones exactas variarán según la aplicación específica.

5 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.

10 Por lo tanto, 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). 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. 64/464.327, presentada el 27 de febrero de 2017.

25 En algunas realizaciones, los ARNm (por ejemplo, ARNm que codifican CFTR) incluyen una estructura de cola en 3'. Normalmente, una estructura de cola incluye una cola poli(A) y/o poli(C). Una cola de poli-A o poli-C en el extremo 3' del ARNm normalmente incluye al menos 50 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 100 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 150 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 200 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 250 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 300 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 350 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 400 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 450 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 500 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 550 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 600 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 650 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 700 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 750 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 800 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 850 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 900 nucleótidos de adenosina o citosina, al menos 950 nucleótidos de adenosina o citosina, o al menos 1 kb nucleótidos de adenosina o citosina, respectivamente. En algunas realizaciones, una cola de poli-A o poli-C puede ser de alrededor de 10 a 800 nucleótidos de adenosina o citosina (por ejemplo, alrededor de 10 a 200 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 10 a 300 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 10 a 400 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 10 a 500 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 10 a 550 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 10 a 600 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 50 a 600 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 100 nucleótidos a 600 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 150 a 600 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 200 a 600 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 250 a 600 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 300 a 600 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 350 a 600 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 400 a 600 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 450 a 600 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 500 a 600 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 10 a 150 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 10 a 100 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 20 a 70 nucleótidos de adenosina o citosina, alrededor de 20 a 60 nucleótidos de adenosina o citosina) respectivamente. En algunas realizaciones, una estructura de cola incluye una combinación de colas de poli(A) y poli(C) con diversas longitudes descritas aquí. En algunas realizaciones, una estructura de cola incluye al menos 50 %, 55 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de nucleótidos de adenosina. En algunas realizaciones, una estructura de cola incluye al menos un 50 %, 55 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de nucleótidos de citosina.

55 En una realización específica, un ARNm que codifica CFTR que tiene una cola de poli(A) de entre 200 y 1000 nucleótidos de adenosina (por ejemplo, según se determina utilizando electroforesis en gel de agarosa) es particularmente adecuado para practicar la invención. Normalmente, un ARNm que codifica CFTR para uso con la invención tiene una cola de poli(A) que está entre 400 y 700 nucleótidos de adenosina (por ejemplo, según se determina utilizando electroforesis en gel de agarosa).

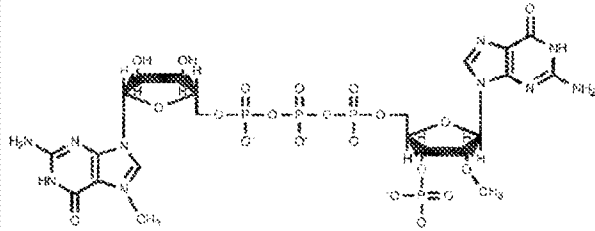
En una realización específica, el ARNm que codifica CFTR tiene la siguiente secuencia y elementos estructurales:

GGACAGAU CGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUGACCUCCAUAGAAGACACCGG
GACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUC'CCGUGCC
AAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGCAACGCUCUCCUCUUGAAAAGGCCUCGG
UGGUGUCCAAGCUCUUCUUCUCGUGGACUAGACCCAUCCUGAGAAAGGGGUACAGAC
AGCGCUUGGAGCUGUCCGAUAUCUAUCAAUCCCUUCCGUGGACUCCGCGGACAACC
UGUCCGAGAAGCUCGAGAGAGAAUGGGACAGAGAACUCGCCUCAAGAAGAACC'CGA
AGCUGAUUAAUGCGCUUAGGCGGUGCUUUUCUGGCGGUUCAUGUUCUACGGCAUC
UCCUCUACCUGGGAGAGGUCACCAAGGCCGUGCAGCCCUGUUGCUGGGACGGAUU
AUUGCCUCCUACGAACCCGACAACAAGGAAGAAAGAAGCAUCGCUAUCUACUUGGGC
AUCGGUCUGUGCCUGCUUUUCAUCGUCCGGACCCUCUUGUUGCAUCCUGCUAUUUUC
GGCCUGCAUCACAUUGGCAUGCAGAUAGAGAAUUGCCAUGUUU'UCCUGAUUCACAAG
AAAACUCUGAAGCUCUCGAGCCCGUGCUUGACAAGAUU'UCCAUCGGCCAGCUCGUG
UCCUGCUCUCCAACA'AU'UGAACAAGUUCGACGAGGGCCUCGCC'U'GGCCCACUUC
GUGUGGAUCGCCCCUCUGCAAGUGGC'GCUUCUGAUGGGCCUGAUCUGGGAGCUGCUG
CAAGCCUCGGCAUUCUGUGGGCUUGGAU'UCCUGAUCGUGCUGGCACUGU'UCCAGGCC
GGACUGGGGCGGAUGAUGAUGAAGUACAGGGACCAGAGAGCCGGAAAGAU'UCCGA
ACGGCUGGUGAUCACU'UCCGAAAUGAUCGAAAACA'UCCAGUCAGUGAAGGCCUACUG

CUGGGAAGAGGCCAUGGAAAAGAUGAUUGAAAACCUCGGCAAACCGAGCUGAAGC
 UGACCCGCAAGGCCGCUUACGUGCGCUAUUUCAACUCGUCGCUUUCUUCUUCUCCG
 GGUUCUUCGUGGUGUUUCUCUCCGUGCUCUUUUACGCCUUGAUUAAGGGAAUCAUCC
 UCAGGAAGAUCUUCACCACCAUUCUUCUGUAUCGUGCUCGCAUIGGCCGUGACCC
 GGCAGUUCUCAUGGGCCGUGCAGACUUGGUACGACUCCUUGGGAGCCAUUAACAAGA
 UCCAGGACUUCUUCAAAAGCAGGAGUACAAGACCCUCGAGUACAACCUGACUACUA
 CCGAGGUCGUGAUGGAAAACGUCACCGCCUUUUGGGAGGAGGGAUUUGGCCGAACUG
 UUCGAGAAGGCCAAGCAGAACAACAACCGCAAGACCUUGAACGGUGACGACUCC
 CUCUUCUULUCAAAACUUCAGCCUGCUCGGGACGCCCUGCUGAAGGACAUUAACUUC
 AAGAUUGAAAGAGGACAGCUCUUGGGCGGUGGCCGGAUCGACCGGAGCCGAAAGACU
 UCCCUGCUGAUGGUGAUCUUGGGAGAGCUUGAACCUAGCGAGGGAAAAGAUAAGCA
 CUCCGGCCGCAUCAGCUUCUGUAGCCAGUUUUCCUGGAUCAUGCCCAGAACCAUUA
 GGAAAACAUCUUCUUCGGCGUGCCUACGAUGAAUACCGCUACCGGUCGUGAUCAA
 AGCCUGCCAGCUGGAAGAGGAUAUUUCAAAAGUUCGCGGAGAAAGAUACAUCGUGC
 UGGGCGAAGGGGGUAUUACCUUGUCGGGGGGCCAGCGGGCUAGAAUCUUCGUGGCCA
 GAGCCGUGUAUAAGGACGCCGACCUGUAUCUCCUGGACUCCCCUUCGGAUACCUUG
 ACGUCCUGACCGAAAAGGAGAUCUUCGAAUCGUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCUACA
 AGACUCGCAUCCUCGUGACCUCCAAAAUGGAGCACCUGAAGAAGGCAGACAAGAUUC
 UGAUUCUGCAUGAGGGGUCCUCCUACUUUACGGCACCUUCUCGGAGUUGCAGAACU
 UGCAGCCCAGAUUCUCAUCGAAGCUGAUGGGUUGCGACAGCUUCGACCAGUUCUCCG
 CCGAAAGAAGGAACUCGAUCCUGACGGAAACCUUGCACCGCUUCUCUUGGAAGGCG
 ACGCCCCUGUGUCAUGGACCGAGACUAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCCGGGAAU
 UCGGGCAAAGAGAGGAAGAACAGCAUCUUGAACCCCAUUAACUCCAUCCGCAAGUUCU
 CAUUCGUGCAAAAGACGCCACUGCAGAUGAACGGCAUUGAGGAGGACUCCGACGAAC
 CCUUGAGAGGGCCUUGUCCUGGUGCCGGACAGCGAGCAGGGAGAAGCCAUCCUGC
 CUCCGGAUUUCCGUGAUCUCCACUGGUCCGACGCUCCAAGCCCGGCGGGCAGUCCG
 UGCUGAACCCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAAAACAUCACCCGAAGACUA
 CCGCAUCCACCCGGAAGUGUCCUUGGCACCUCAGCGAAUCUUAACCGAGCUCGACA
 UCUACUCCCGGAGACUUGUCGAGGAAACCGGGCUCGAAAUUCCGAAGAAAUCAACG
 AGGAGGAUCUGAAAGAGUGCUUUCUUCGACGAAUUGGAGUUCGAUACCCGCGGUGACG
 ACUUGGAACACUUAUCUGCGGUACAUCACUGUGCACAAGUCAUUGAUCUUCGUGCUG
 AUUUGGUGCCUGGUGAUUUUCCUGGCCGAGGUCGCGGCCUCACUGGUGGUGCUCUGG

CUGUUGGGAAACACGCCUCUGCAAGACAAGGGAAACUCCACGCACUCGAGAAACAAC
 AGCUAUGCCGUGAUUAUCACUUCACCUCUCUUAUUACGUGUUCUACAUUCUACGUC
 GGAGUGGCCGGAUACCCUGCUCGCGAUGGGUUCUUCAGAGGACUGCCGCUUGGUCCAC
 ACCUUGAUCACCCGUCAGCAAGAUUCUUCACCACAAGAUGUUGCAUAGCGUGCUGCAG
 GCCCCAUGUCCACCCUCAACACUCUGAAGGCCGGAGGCAUUCUGAACAGAUUCUCC
 AAGGACAUCGCUAUCCUGGACGAUCUCCUGCCGCUUACCAUCUUGACUUAUCCAG
 CUGCUGCUGAUCCGUGAUUGGAGCAAUCGCAGUGGUGGCCGGUGCUGCAGCCUUAUAU
 UUCGUGGCCACUGUGCCGGUCAUUGUGGGCGUUCAUCAUUGCUGCGGGCCUACUUCUC
 CAAACCAGCCAGCAGCUGAAGCAACUGGAAUCCGAGGGACGAUCCCCAUCUUCACU
 CACCUUGUGACGUCGUUGAAGGGACUGUGGACCCUCCGGGCUUUCGGACGGCAGCCC
 UACUUCGAAACCCUCUUCACAAAGGCCUGAACCUCACACCCGCCAAUUGGUUCCUG
 UACCUGUCCACCCUGCGGUGGUUCCAGAUGCACAUUCGAGAUGAUUUUCGUAUCUUC
 UUCAUCGC'GGUCACAUUCAUCAGCAUCCUGACUACCCGGAGAGGGAGAGGGACGGGUC
 GGAAUAAUCCUGACCCUCGCCAUGAACAUUAUGAGCACCCUGCAGUGGGCAGUGAAC
 AGCUCGAUCGACCGUGGACAGCCUGAUGCAGGAGCUCAGCCGCGUGUUCAGUUCUUC
 GACAUGCCUACUGAGGGAAAACCCACUAAGUCCACUAAGCCUACAAAAAUGGCCAG
 CUGAGCAAGGUCAUGAUCAUCGAAAACUCCACGUGAAGAAGGACGAUAUUGGCC
 UCCGGAGGUCAAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCAAAGUACACCGAGGGAGGAAAC
 GCCAUUCUCGAAAACAUCAGC'UUCUCCAUUUCGCCGGGACAGCGGGUCGGCCUUCUC
 GGGCGGACCCGUUCCGGGAAGUCAACUCUGCUGUCGGCUUUCUCCUCCGGCUGCUGAAU
 ACCGAGGGGGAAAUCCAAAUUGACGGCGUGUCUUGGGAUUCCAUAUCUCUGCAGCAG
 UGGCGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCAGAAGGUGUUAUCUUCUCGGGUACCUUC
 CGGAAGAACCUGGAUCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAGAAAUCUGGAAGGUCGCC
 GACGAGGUCGGCCUGCGCUC'CGUGAUUGAACAAUULCCUGGAAAGCUGGACUUCGUG
 CUUGUCGACGGGGGAUGUGUCCUGUCGCACGGACAUAAAGCAGCUC'AUUGGCCUCGCA
 CGGUCCGUGCUCUCCAAGGCCAAGAUCUCUGCUGCUGGACGAACCUUCGGCCCACCUG
 GAUCCGGUCACCUACCAGAUAUCAGGAGGACCCUGAAGCAGGCCU'UUGCCGAUUGC
 ACCGUGAUUCUCUGCGAGCACCGCAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUG
 GUC'AUUCGAGGAGAACAAAGGUCCGCCAAUACGACUCCAUAUAAAAGCUCU'CAACGAG
 CGGUCGCUGUUCAGACAAGCUA'UUCACCGUCCGADAGAGUGAAGCUCUUC'CCGCAU
 CGGAACAOCUCAAAAGUGCAA'AU'CGAAGCCGCAGAU'CGCAGCCUUGAAGGAAGAGACU
 GAGGAAGAGGUGCAGGACACCCGGCU'U'AAACGGGUGGCAU'CCUGUGACCCCU'CCC
 AGUGCCUCUCCUGGCCUUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCACCAGCCUUGUCCU'AAU
 AAAAUAAGUUGCAUCAAGCU (SEQ ID NO. 28)

Tabla A. Elementos estructurales de ARNm

Elemento estructural	Descripción	Coordenadas de secuencia
Estructura de caperuza		7mG se une al nucleótido en la posición 1 del ARNm de CFTR, en el que el primer nucleótido (subrayado) se metila en la posición 2'
5' UTR	GGAC...CACG	1-140
Codón de inicio de hCFTR	AUG (en negrita)	141-143
Codón de parada de hCFTR	UAA (en negrita)	4581- 4583
3' UTR	CGGG ... AGCU	4584- 4688
Cola de poli A	(A) _x , x=200-1000*	4689-ff

En otra realización, el ARNm que codifica CFTR tiene la siguiente secuencia y elementos estructurales:

5

```

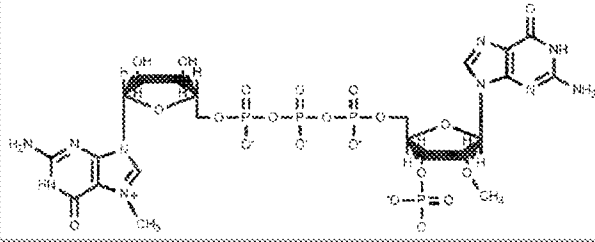
GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUGACCUCCAUAAGA
AGACACCCGGGACCGAUCACAGCCUCCGCGGCCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUU
CCCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUUGCAGCGGUCCCCGCUCGAAA
AGGCCAGUGUCGUGUCCAAACUCUCUCUCUCAUGGACUCGGCCUAUCCUUAGAAAGG
GGUAUCGGGCAGAGGCCUUGAGUUGUCUGACAUCUACCAGAUCUCCUUGGUAUUCGG
CGGAUAACCUCUCGGAGAAGCUCGAACGGGAUUGGGACCGCGAACUCGCGUCUAAGA
AAAACCCGAAGCUCALCAACGCACUGAGAAGGUGCUUCUCUCUGGCGGUUCAUGUUCU
ACGGUAUCUUCUUGUAUCUCGGGGAGGUCACAAAAGCAGUCCAACCCUGUUGUUGG
GUCGCAUUAUCGCCUCGUACGACCCCGAUAACAAAGAAGAACGGAGCAUCGCGAUCU
    
```

ACCUCGGGAUCGGACUGUGUUUGCUUUUCAUCGUCAGAACACUUUUGUUGCAUCCAG
 CAAUCUUCGGCCUCCAUCACAUCGGUAUGCAGAUGOGAAUCGCUAUGUUUAGCUUGA
 UCUACAAAAGACACUGAAACUCUCGUCGCGGGUGUUGGAUAAGAUAUCCAUCGGUC
 AGUUGGUGUCCCUGCUUAGUAAUAACCUCAACAAAUUCGAUGAGGGACUGGGCGUC
 GCACAUUUCGUGUGGAUUGCCCCGUUGCAAGUCGCCCCUUUUGAUGGGCCUUAUUUGG
 GAGCUGUUGCAGGCAUCUGCCULUUGUGGCCUGGGAUUUUCUGAUUGUGUUGGCAUU
 GUUUCAGGCUGGGCUUGGGCGGAUGAUGAUGAAGUAUCGCGACCAGAGAGCGGGUA
 AAAUCUCGGAAAGACUCGUCACUCUUCGGAAAUGAUCGAAAACAUCAGUCGGUCA
 AAGCCUAUUGCUGGGAAGAAGCUAUGGAGAAGAUGAUUGAAAACCUCCGCCAAACU
 GAGCUGAAACUGACCCGCAAGGCGGCGUAUGUCCGGUAUUUCAAUUCGUCAGCGUUC
 UUCUUUUCGGGUUCUUCGUUGUCUUUCUCUCGCGUUUUGCCUUAUGCCUUGAUUAAG
 GGAUUAUCCUCCGCAAGAUUUUACCCACGAUUUCGUUCUGCAUUGUAUUGCGCAUG
 GCAGUGACACGGCAAUUUCGUGGGCCGUGCAGACAUGGUAUGACUCGCUUGGAGCG
 AUCAACAAAUAUCCAAGACUUCULGCAAAAGCAAGAGUACAAGACCCUGGAGUACAAU
 CUUACUACUACGGAGGUAGUAAUGGAGAAUGUGACGGCUUUUUGGGAAGAGGGUUA
 UGGAGAACUGUUUGAGAAAGCAAAGCAGAAUAACAACAACCGCAAGACCUCAAAUG
 GGGACGAUUCUUGUUUUUCUCGAACUUCUCUCCUGCUCGGAAACACCCGUGUUGAAGG
 ACAUCAAUUUAAGAUUGAGAGGGGACAGCUUCUCGCGGUAGCGGGAAGCACUGGU
 GCGGGAAAACUAGCCUCUUGAUGGUGAUUAUGGGGGAGCUUGAGCCCAGCGAGGG
 GAAGAUUAACACUCUCGGGCGUAUCUCAUUCUGUAGCCAGUUUUAUGGAUCAUGCC
 CGGAACCAUUAAGAGAGAACAUCAUUUUCGGAGUAUCCUAUGAUGAGUACCGAUACA
 GAUCGGUCAUUAAGGCGUGCCAGUUGGAAGAGGACAUUUCUAAGUUCGCGGAGAAG
 GAUAACAUCGUCUUGGGAGAAGGGGGUAUUAACAUUGUCGGGAGGGCAGCGAGCGG
 GAUCAGCCUCGCGAGAGCGGUAUACAAGAUGCAGAUUUUGUAUCUGCUUGAUUCACC
 GUUUGGAUACCUCGACGUAUUGACAGAAAAAGAAAUCUUCGAGUCGUGCGUGUGUA
 AACUUUUGGCUAAUAAGACGAGAAUCCUGGUGACAUCAAAAAUGGAACACCUUAAG
 AAGGCGGACAAGAUCUGAUCCUCCACGAAGGAUCGUCCUACUUUUACGGCACUUUC
 UCAGAGUUGCAAAACUUGCAGCCGGACUUCUCAAGCAAACUCAUGGGGUGUGACUCA
 UUCGACCAGUUCAGCGCGGAACGGCGGAACUCGAUCUUGACGGAAACCGUCGACCGA
 UUCUCGCUUGAGGGUGAUGCCCGGUUUCGUGGACCGAGACAAAGAAGCAGUCGUAU
 AAGCAGACAGGAGAAUUUGGUGAGAAAAGAAAAGAACAGUAUCUUGAAUCCUAUUAA
 CUCAAUUCGCAAGUUCUCAAUUCGUCCAGAAAACUCCACUGCAGAUUGAAUGGAAUUGA

AGAGGAUUCGGACGAACCCUUGGAGCGCAGGCCUUAGCCUCGUGCCGGAUUCAGAGCA
 AGGGGAGGCCAUUCUUCUCCCGGAUUUCGGUGAUUUCAACCGGACCUACACUUCAGGC
 GAGGGGAAGGCAAUCCGUGCUCAACCUC AUGACGCAUUCGGUAAAACAGGGGGCAAAA
 CAUUCACCGCAAAAACGACGGCCUCAACGAGAAAAGUGUCACUUGCACCCCAGGGCGAA
 UUUGACUGAACUCGACAUUCUACAGCCGUAGGCCUUUCGCAAGAAACCGGACUUGAGAU
 CAGCGAAGAAAUCAAUUGAAGAAGAUUUUGAAAAGAGUGUUUCUUUGAUGACAUGGAAU
 CAAUCCCAGCGGUGACAACGUGGAACACAUAUCUUGCGUUAACAUCACGGUGCACAAGU
 CCUUGAUUUUCGUCCUCAUCUGGUGUCUCGUGAUCUUUCUCGUGAGGUCGCAGCGU
 CACUUGUGGUCCUCUGGCUCGUUGGUAAUACGCCCUUGCAAGACAAAAGGCAAUUCUA
 CACACUCAAGAAACA AUUCCTUAUGCCGUGAUUAUCACUUCUACAAGCUCGUAUUACG
 UGUUUUACAUCUACGUAGGAGUGGCCGACACUCUGCUCGCGAUGGGUUUCUUCCGAG
 GACUCCCACUCGUUCACACGCULAUACUCUGUCUCCAAGAUUCUCCACCAUAAAGUUC
 UUCAUAGCGUACUGCAGGCUCCCAUGUCCACCUUGAAUACGCUCAAGGGCGGGAGGUA
 UUUUGAAUCGCUUCUCAAAAAGAUADUGCAAUUUUGGAUGACCUUCUGCCCCUGACGA
 UCUUCGACUUCAUCCAGUUGUUGCUGAUCGUGAUUGGGGCUAUUGCAGUAGUCGCU
 GUCCUCCAGCCUUA CAUUUUUGUCGCGACCGUUCGGUGAUCGUGGGCGUUUAUCAUG
 CUGCGGGCCUAUUUCUUGCAGACGUCACAGCAGCUUAAGCAACUGGAGUCUGAAGGG
 AGGUCGCCUAUCUUUACGCAUCUUGUGACCAGUUUGAAGGGAUUGUGGACGUUGCG
 CGCCUUUGGCAGGCAGCCCUACTUUUGAAACACUGUUCACAAAAGCGCUGAAUCUCCA
 UACGGCAAAUUGGUUUUUGUAUUUGAGUACCCUCCGAUGGUUUCAGAUGCAGCAUUG
 AGAUGAUUUUUGUGAUCUUCUUUAUCGCGGUGACUUUUUAUCUCCAUCUUGACCACG
 GGAGAGGGCGAGGGACGGGUCCGUUUUAUCCUGACACUCGCCAUGAACAUAUUGAG
 CACUUUGCAGUGGGCAGUGAACAGCUCGAUUGAUGUGGAUAGCCUGAUGAGGUCCG
 UUCGAGGGUCUUUAAGUUCAUUCGACAUGCCGACGGAGGGAAAGCCACAAAAAGU
 ACGAAACCCUAUAAGAAUGGGCAAUUGAGUAAGGUAAUGAUCUUCGAGAACAGUCA
 CGUGAAGAAGGAUGACAUCUGGCCUAGCGGGGGUCAGAUGACCGUGAAGGACCUGA
 CGGCAAAAUACACCGAGGGAGGGAAACGCAAUCCUUGAAAACAUCUCGUUCAGCAUUA
 GCCCCGGUCAGCGUGUGGGGUUGCUCGGGAGGACCGGGUCAGGAAA AUCGACCGUUGC
 UGUCGGCCUUCUUGAGACUUCUGAAUACAGAGGGUGAGAUCCAGAUCGACGGCGUU
 UCGUGGGAUAGCAUACCCUUGCAGCAGUGGCCGAAAGCGUUUGGAGUAAUCCCCCAA
 AAGGUCUUUAUCUUUAGCGGAACCUUCCGAAAGAAUCUCGAUCCUUAUGAACAGUG
 GUCAGAUAAGAGAUUUGGAAAGUCGCGGACGAGGUUGGCCUUCGGAGUGUAUUCG

AGCAGUUUCCGGGAAAACUCGACUUUGUCCUUGUAGAUGGGGGAUGCGUCCUGUCGC
 AUGGGCACAAGCAGCUC AUGUGCCUGGCCGGAUCCGUCUCUCUAAAAGCGAAAAUUC
 UUCUCUUGGAUGAACCUUCGGCCCAUCUGGACCCGGUAAACGUAUCAGAUCAUCAGAA
 GGACACUUAAGCAGGCGUUUGCCGACUGCACGGUGAUUCUCUGUGAGCAUCGUAUCG
 AGGCCAUGCUCGAAUGCCAGCAAUUUCUUGUCAUCGAAGAGAAUAAGGUCGCCAGU
 ACGACUCCAUC CAGAAGCUGCUUAAUGAGAGAUC AUUGUUCGGCAGGCGAUUCAC
 CAUCCGAUAGGGUGAAACUUUUUCCACACAGAAAUUCGUCGAAGUGCAAGUCCAAAC
 CGCAGAUCCGCGCCUUGAAAAGAAGAGACUGAAGAAGAAGUJCAAGACACGCGUCUU
 UAACGGGUGGCAUCCUGUGACCCCUCCCCAGUGCCUCUCUGGCCUUGGAAGUUGC
 CACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUA AAAUUAAGUUGCAUCAAGCU (SEQ ID
 NO: 29)

Tabla B. Elementos estructurales de ARNm

Elemento estructural	Descripción	Coordenadas de secuencia
Estructura de caperuz		7mG se une al nucleótido en la posición 1 del ARNm de CFTR, en el que el primer nucleótido (subrayado) se metila en la posición 2'
5' UTR	<u>GGAC... CACG</u>	1-140
Codón de inicio de hCFTR	AUG (en negrita)	141-143
Codón de parada de hCFTR	UAA (en negrita)	4581- 4583
3' UTR	<u>CCTGG...AGCU</u>	4584- 4689
Cola de poli A	(A) _x , x=200-1000*	4690-ff

5

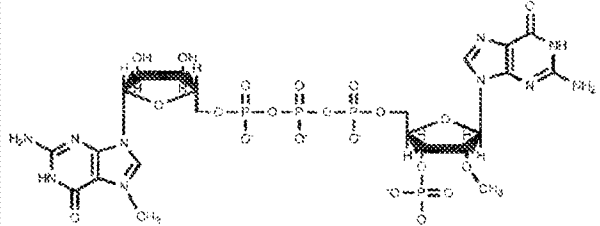
En otra realización, el ARNm que codifica CFTR tiene la siguiente secuencia y elementos estructurales:

GGACAGAU/CGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGA
 AGACACCCGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACCGCGGAU/
 CCCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGCAGAGGAGCCACUGGAGA
 AAGCCUCCGUGGGUGAGUAAACUCUUUUUUAGUUGGACCAGACCCAUCCUGCGAAAAG
 GAUACAGGCAGCGCCUCGAGUUGUCUGAUUUCUACCAGAUUCCUUCUGUGGACUCAG
 CUGACAAUUUGAGUGAGAAGCUGGAGCGGGAGUGGGAUAGAGAGCUUGCGAGCAAA
 AAAAACCCEAAGCUUAUCAAUUGCUCUGCGCCCGCUGCUUUUUCUGGAGGUUCAUGUUU
 UAUGGGAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUACCAAAGCUGUUCAGCCGCUCCUUCUU
 GGCCGCAUCAUCGCCAGCUAUGACCCUGAUAAUAAAAGAAGAAAGGUCUAUUGCUA/UU
 UAUCUGGGAAUUGGCCUCUGCUUGCUCUUAUCGUCGCCACCCUUCUGCUGCACCCU
 GCCAUUUUUGGCCUUCACCACAUCGGCAUGCAAUUGAGAAUUGCCAUUGUUCUCCUC
 AUUUACA AAAAGACCCUGAAACUUUCCUCAAGAGUGUUAGAUAAAUAUCCA/UUGG
 UCAGCUGGUCAGCCUGCUGUCCAACAUCUUUAACAAA/UUGAUGAAGGCCUUGGCGCU
 GGCCACUUCGUGUGGAUUGCACCUCUGCAGGUGGCCUUGUUGAUGGGACUUAU/AUG
 GGAGCUGCUUCAAGCCUCUGCUUUCUGUGGGCUGGGCUUUUUGAUUGUACUGGCACU
 UUUUCAGGCUGGGCUCGGAAGAUGAUGAUGAAUACAGAGAUACGCGGCCCGGGA
 AGAUUUCAGAGCGACUUGUGAUCACCAGUGAAUUGAUUGAAAUAUUCAGAGCGUG
 AAAGCCUACUGCUGGGAAGAAGCCAUGGAGAAGAUUGAUGAUGAACCUGAGGCAGAC
 AGAGCUC AAGCUCACUCGGAAGGCUGCUUAUGUUCGCUAUUUC AACAGCAGCGCCU/
 CUUCUUCAGUGGCUUCUUUGUUGUCUUCUUGUCUGUUCUGCCAUAUGCACUGAUAAA
 AGGCAUUAUUUACGAAAGAUUCUUCACCACCAUCAGUUUUUGCAUCGUUCUCAGGAU
 GGCCGUCACAAGACAGUUCUCCUGGGCUGUGCAGACCUGGUACGAUUCUUGGGGGC
 CAUCAACAAGAUUCAAGAUUUCUUGCAAAAACAAGAAUUAUAAAACUUUAGAAUACA
 ACCUCACCACCACUGAAGUGGUCAUGGAAAUGUGACAGCCU/UUGGGAGGAGGGU
 UUUGGAGAAUUGUUCGAGAAGGCCAAAGCAGAAUACAACAACAGGAAGACGAGCAA
 UGGGGACGACUCUCUUCUUCUUCAGCAACUUUUCACUGCUCGGGACCCUUGUUGAA
 AGAUUA AAAACUUC AAGAUCGAGAGGGGCCAGCUCUUGGCUGUGGCAGGCUCCACUGG
 AGCUGGUAAAACAUCUCUUCUUAUGGUGAUCAUUGGGGGAACUGGAGCCUUCGGAAG
 GAAAAUCAAGCACAGUGGGAGAAUCUCAUUCUGCAGCCAGUUUUCUGGAUCAUGC
 CCGGCACCAUUAAGGAAAACAUCAUUAUUUGGAGUGUCCUAUGAUGAGUACCGCUACC
 GGUCAGUCAUCAAGCCUGUCAGUUGGAGGAGGACAUCUCCAAGUUUGCAGAGAAA
 GACAACA/UUGUCUUGGAGAGGGGGGUAUCACUCUUCUGGAGGACAAAGAGCCAG

GAUCUCUUUGGCCCGGGCAGUCUACAAGGAUGCAGACCUCUACUUGUUGGACAGUCC
 CUUCGGCUACCUCGACGUGCUGACUGAAAAAGAAAUUUUGAAAGCUGUGUGUGCA
 AACUGAUGGCAAACAAGACCAGGAUUCUUGUCACCAGCAAGAUGGAAACAUCUGAAG
 AAAGCGGACAAAABUCUGAUUCUGCAUGAAGGGAGCUCCUACUUCUAUGGAACAUU
 UAGCGAGCUUCAGAACCUACAGCCAGACUUCUCCUCCAAAUUAAUGGGCUGUGACUC
 CUUCGACCAGUUCUCUGCAGAAAAGAAGAAACUCUAUACUCACAGAGACCCUCCACCG
 CUUCUCCCUUGAGGGAGAUGCCCCAGUUUCUUGGACAGAAACCAAGAAGCAGUCCU
 UAAGCAGACUGGCGAGUUUGGUGAAAAGAGGAAAAAUUCAAUUCUCAAUCCAUA
 ACAGUADUCGCAAGUUCAGCAUUGUCCAGAAGACACCCUCCAGAUUGAAUGGCAUCG
 AAGAAGAUAGUGACGAGCCGUGGAGAGACGGCUGAGUCUGGUGCCAGAUUCAGAA
 CAGGGGGAGGCCAUCCUGCCCCGGAUACAGCGUCAUUUCCACAGGCCCCACAUAUAAA
 GCACGGCGCCGGCAGAGUGUUUAAAUCUC AUGACCCAUUCAGUGAACCAGGGCCAA
 AAUAUCCACAGGAAGACUACAGCUUCUACCCGGAAAGUGUCUCUGGCCCCUCAGGCC
 AAUCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGGAGGCUCUCCAGGAAACAGGGCUGGAA
 AUUUCUGAAGAGAUUAAUGAAGAGGAUCUUAAGAGUGCUUCUUGAUGACAUGGA
 GAGCAUCCCCGGGUGACCACAUGGAACACCUACCUUAGAUAAUACUGUCCACAA
 GAGCCUCAUUUUGUCCUCAUCUGGUGCCUGGUUAUUUCCUCGUCGAGGUGGGCGGC
 CAGUCLUGUUGUGUCUCUGGCCUGCUGGGCAACACUCCUCUCCAGGACAAGGGGCAUAG
 UACUCACAGCAGAAAUAUUUCUUAUGCCGUCAUCAUACAAGCACCUCAGCUACUA
 CGUGUUCUACAUCUUAUGUGGGCGUGGCUGACACCCUCCUGGCCAUUGGUUUUCUCCG
 GGGCCUGCCUUUGGUGCACACCCUCAUCACAGUGUCAAAAUAUCUGCACCAUAAA
 GCUUCAUUCUGUCCUGCAGGCACCCAUGAGCACUUUGAACACAUAUGAAGGCUGGCGG
 CAUCCUCAACAGAUUUUCUAAAGAUUUUGCUAUCCUGGAUGAUCUCCUCCUCCUGAC
 AAUCUUUGACUUAUCCAGCUUCUGCUGAUCGUGAUUGGAGCCAUAGCAGUGGUUG
 CUGUCCUGCAGCCCUACAUUUUUGUGGCCACCUGGCCCGUGAUUGUUGCCUUUAUA
 UGCUCAGAGCUUACUUCUCCUGCAAACUUCUCAACAGCUCAAACAGCUAGAAUCUGAGG
 GC'CGGAGCCCAUUUUUACCCACCUGGUGACUCCUUGAAGGGACUGUGGACUCUGA
 GAGCAUUCGGGCGACAGCCUUAUCUUGAGACACUGUCCACAAGGCCUUGAACUUGC
 ACACUGCCAACUGGUUUUCUUUACCUGAGCACACUCCGCUGGULCCAGAUGGGGAUAG
 AGAUGAUCUUCGUCALUCUUUUUUUAUAGCUGUAACCUUCAUUCUUAUCCUUACAACAG
 GAGAAGGAGAGGGCAGGGUGGGAAUCAUCCUCACCGCUGGCUAUGAACAUAAUGUCC
 ACCUUGCAGUGGGCCGUGAAUUCAGUAUAGAUGUGGAUUCUCUAAUGAGGAGUGU

CUCCC GGGUGUUUAAA UUCAUUGAU AUGCCUACUGAGGGGAAACCCACCAAGUCAAC
 AAAACCUUAUAAGAAUGGACAGCU'GAGCAAGGUGAUGAUAAUUGAGAACAGCCACG
 UGAAGAAGGAUGACA UUGGCCAGCGGGGGCCAGAUGACUGUGAAGGACCUGACG
 GCCAAGUACACCGAAGGUGGAAAUGCCA UUUUGGAAAACAUCAGCUUCUCAUCUCU
 CCUGGGCAGAGAGUUGGAUUGCUGGGUCGCACGGGCAGCGGCAAUCAACCCUGCUC
 AGUGCCUUCUUCGBCUCCUGAAUACAGAAGGCGAAAUCCAAAUUGACGGGGUGAGC
 UGGGACAGCAUCA'CCCUGCAGCAGUGGAGAAAAGCAUUGGGGUGCAU'UCCACAGAAA
 GUUUUCAUCUUCUCUGGCACUUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUAUGAGCAGUGGAGC
 GACCAGGAGAU'CGGAAGGUUGCAGAU'GAAGUUGGCCU'CGGAGUGUGAUAGAACA
 AUUUCUGGCAAGCUGGAUUUUGUGCUGGUAGAUGGAGGCUGCGUGCUGUCCACG
 GCCACAAACAGCUGAUGUGCCUCGCCCGCUC'CCGUUCUUC'CAAAGGCCAAAUCUUGC
 UUUUGGAUGAGCCCAGUGCUCACCUUGACCCAGUGACCUAUCAGAUAAUCCGCAGGA
 CCUUAAGCAAGCUUUUGCCGACUGCACCCGUCAUACUGUGUGAGCACCCGGAUUGAAG
 CAAUGCUGGA AUGCCAGCAGUUUCUGGUGAU'CGAGGAGAAUAAGGUC'CGGCAGUAC
 GACAGCAUCCAGAAGUUGUUGAAUGAGCGCAGCCUUU'UCCGCCAGGCCAUCU'CCCCA
 UCUGACAGAGUCAAGCUGU'UCCACAUAGGAACUCCUCUAAGUGCAAGUCCAAGCCC
 CAGAUCGCU'GCCUC'AAAGGAGGAAACUGAGGAAGAGGUGCAGGAU'ACC'CGCCUGUGA
 CGGGUGGCAU'CCUGUGACCC'U'CCCCAGUGCCUCU'CCUGGCCUGGAAGUUGCCAC
 UCCAGUG'CCACCAGCCUUGUCCUAAUA'AAAUUAAGUUGCAUCAAGCU (SEQ ID NO:
 30)

Tabla C. Elementos estructurales de ARNm

Elemento estructural	Descripción	Coordenadas de secuencia
Estructura de caperuza		7mG se une al nucleótido en la posición 1 del ARNm de CFTR, en el que el primer nucleótido (subrayado) se metila en la posición 2'
5' UTR	<u>GGAC... CACC</u>	1-140
Codón de inicio de hCFTR	AUG (en negrita)	141-143
Codón de parada de hCFTR	UGA (en negrita)	4581- 4583
3' UTR	<u>CGGG... AGCU</u>	4584- 4688
Cola de poli A	(A) _x , x=200-1000*	4689-ff

5

ARNm modificado

Un ARNm de CFTR puede contener sólo nucleótidos de origen natural (o nucleótidos no modificados). En algunas realizaciones, sin embargo, un ARNm de CFTR adecuado puede contener modificaciones de la cadena principal, modificaciones de azúcares y/o modificaciones de bases. Por ejemplo, los nucleótidos modificados pueden incluir,

10

pero sin limitación, purinas modificadas (adenina (A), guanina (G)) o pirimidinas (timina (T), citosina (C), uracilo (U)), y como nucleótidos modificados, análogos o derivados de purinas y pirimidinas, tales como, por ejemplo, 1-metil-adenina, 2-metil-N-6-isopentenilo, N6-metil-adenina, N6-metil-adenina, N6-metil-adenina, N6-adenina, N6-metil-adenina 2-tiocitosina, 3-metil-citosina, 4-acetil-citosina, 5-metil-citosina, 2,6-diaminopurina, 1-metilguanina, 2-metilguanina, 2,2-dimetilguanina, 7-metilguanina, inosina, 1-metil-inosina, pseudouracilo (5-uracilo), dihidro-uracilo, 2-tio-uracilo, 4-tio-uracilo, 5-carboximetilaminometil-2-tiouracilo, 5-(carboximetil)-uracilo, 5-fluoro-uracilo, 5-bromo-uracilo, 5-carboximetilaminometil-uracilo, 5-metil-2-tio-uracilo, 5-metil-uracilo, éster metílico de ácido N-uracil-5-oxiacético, 5-metilaminometil-uracilo, 5-metoxiaminometil-2-tio-uracilo, 5'-metoxycarbonilmetil-uracilo, 5-metoxi-uracilo, éster metílico del ácido uracil-5-oxiacético, ácido uracil-5-oxiacético (v), 1-metil-pseudouracilo, queosina, .beta.-D-mannosil-queosina, wybutoxosina, y fosforamidatos, fosforotioatos, nucleótidos peptídicos, metilfosfonatos, 7-desazaguanosina, 5-metilcitosina e inosina. La preparación de dichos análogos es conocida por un experto en la técnica, por ejemplo de la patente de EE. UU. n^o 4.373.071, las patentes de EE. UU. n^o 4.401.796, las patentes de EE. UU. n^o 4.415.732, las patentes de EE. UU. n^o 4.458.066, las patentes de EE. UU. n^o 4.500.707, las patentes de EE. UU. n^o 4.668.777, las patentes de EE. UU. n^o 4.973.679, las patentes de EE. UU. n^o 5.047.524, las patentes de EE. UU. n^o 5.132.418, las patentes de EE. UU. n^o 5.153.319, las patentes de EE. UU. n^o 5.262.530 y 5.700.642.

En algunas realizaciones, los ARNm (por ejemplo, ARNm que codifican CFTR) pueden contener modificaciones de la cadena principal de 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 (por ejemplo, ARNm que codifican CFTR) pueden contener modificaciones de azúcares. Una modificación del azúcar típica es una modificación química del azúcar de los nucleótidos que contiene, incluidas, pero sin limitarse a, modificaciones de azúcares escogidas del grupo que consiste en 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-alkiloligorribonucleótido, 2'-desoxi-2'-C-alkiloligorribonucleótido (2'-O-metilcitidina 5'-trifosfato, 2'-metiluridina 5'-trifosfato), 2'-C-alkiloligorribonucleótido, 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 una realización específica de la invención, los ARNm que codifican CFTR no están modificados.

Vehículos de administración

De acuerdo con la presente invención, el ARNm que codifica una proteína CFTR (por ejemplo, una longitud completa, fragmento, o porción de una proteína CFTR) como se describe aquí puede administrarse como ARNm desnudo (sin envasar) o a través de vehículos de administración. Como se usan aquí, las expresiones "vehículo de administración", "vehículo de transferencia", "nanopartícula", o equivalente gramatical, se usan indistintamente.

Los vehículos de administración se pueden formular en combinación con uno o más ácidos nucleicos, portadores, ligandos de direccionamiento o reactivos estabilizantes adicionales, o en composiciones farmacológicas en las que se mezcla con excipientes adecuados. Las técnicas para la formulación y administración de fármacos se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edición. Un vehículo de administración particular se selecciona en función de su capacidad para facilitar la transfección de un ácido nucleico a una célula diana.

De acuerdo con diversas realizaciones, los vehículos de administración adecuados incluyen, pero sin limitación, portadores basados en polímeros, tales como polietilenimina (PEI), nanopartículas lipídicas (LNP) y liposomas, nanoliposomas, nanoliposomas que contienen ceramida, proteoliposomas, exosomas tanto naturales como de origen sintético, cuerpos laminares naturales, sintéticos y semisintéticos, materiales nanoparticulados, materiales nanoparticulados de fosfo-silicato de calcio, materiales nanoparticulados de dióxido de silicio, materiales nanoparticulados semiconductores, poli(D-arginina), solares-geles, nanodendrimeros, sistemas de administración basados en almidón, micelas, emulsiones, niosomas, polímeros de bloques de múltiples dominios (polímeros vinílicos, polímeros de ácido polipropilacrílico, policonjugados dinámicos), formulaciones en polvo seco, plásmidos, virus, nucleótidos de fosfato de calcio, aptámeros, péptidos y otras etiquetas vectoriales.

Vehículos de administración liposomales

En algunas realizaciones, un vehículo de administración adecuado es un vehículo de administración liposomal, por ejemplo una nanopartícula lipídica (LNP) o un liposoma. En algunas realizaciones, los liposomas pueden comprender uno o más lípidos catiónicos. En algunas 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. En algunas realizaciones, un liposoma comprende uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, y uno o más lípidos modificados con PEG. En algunas realizaciones, un liposoma comprende no más de cuatro componentes lipídicos distintos. En algunas realizaciones, un liposoma comprende no más de tres componentes lipídicos distintos. En algunas realizaciones, un componente lipídico distinto es un lípido catiónico basado en esteroides.

Como se usa aquí, la frase "lípido catiónico" se refiere a cualquiera de varias especies de lípidos que tienen una carga positiva neta a un pH seleccionado, tal como un pH fisiológico. En la bibliografía se han descrito varios lípidos catiónicos, muchos de los cuales están disponibles comercialmente. Un ejemplo de lípidos catiónicos adecuados para uso en las composiciones y métodos de la invención incluyen los descritos en las publicaciones internacionales de patente WO 2010/053572 (por ejemplo, C12-200 descrito en el párrafo [00225]) y WO 2012/170930. En ciertas realizaciones, las composiciones y métodos de la invención emplean nanopartículas lipídicas que comprenden un lípido catiónico ionizable descrito en la solicitud de patente provisional de EE. UU. 61/617.468, presentada el 29 de marzo de 2012, tal como, por ejemplo (15Z, 18Z)-N,N-dimetil-6-(9Z, 12Z)-octadeca-9, 12-dien-1-il)tetracososa-15,18-dien-1-amina (HGT5000), (15Z, 18Z)-N,N-dimetil-6-((9Z, 12Z)-octadeca-9,12-dien-1-il)tetracososa-4,15,18-trien-1-amina (HGT5001), y (15Z,18Z)-N,N-dimetil-6-((9Z, 12Z)-octadeca-9, 12-dien-1-il)tetracososa-5, 15, 18-trien-1-amina (HGT5002).

En algunas realizaciones, los liposomas proporcionados incluyen un lípido catiónico descrito en las publicaciones internacionales de patentes WO 2013/063468 y WO 2015/061467.

En realizaciones particulares, los liposomas proporcionados incluyen un lípido catiónico CKK-E12 o (3,6-bis(4-(bis(2-hidroxidodecil)amino)butil)piperazina-2,5-diona, OF-00, OF-01, OF-02, or OF-03 (véase, por ejemplo, Fenton, Owen S., et al. "Bioinspired Alkenyl Amino Alcohol Ionizable Lipid Materials for Highly Potent In Vivo mRNA Delivery." *Advanced materials* (2016)).

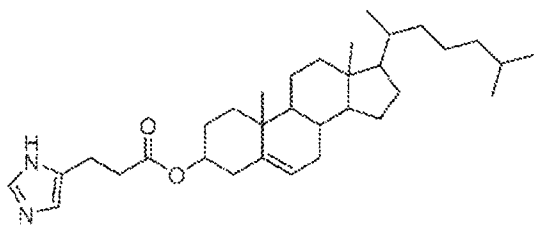
En algunas realizaciones, los lípidos catiónicos adecuados pueden ser cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio o "DOIMA" (Felgner et al. (Proc. Nat'l Acad. Sci. 84, 7413 (1987); patente de EE. UU. nº 4.897.355). DOTMA se puede formular solo, o se puede combinar con el lípido neutro, dioleoilfosfatidil-etanolamina o "DOPE", u 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 incluyen, por ejemplo, 5-carboxiespermiilglucindioctadecilamida o "DOGS", 2,3-dioliloxi-N-[2(espermina-carboxamido)etil]-N,N-dimetil-1-propanaminio o "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 o "DODAP", 1,2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano o "DOTAP".

Los lípidos catiónicos ilustrativos adicionales también incluyen 1,2-disteariloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano o "DSDMA", 1,2-dioleiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano o "DODMA", 1,2-dilinoiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano o "DLinDMA", 1,2-dilinoiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano o "DLinDMA", cloruro de N-dioleil-N,N-dimetilamonio o "DODAC," bromuro de N,N-distearil-N,N-dimetilamonio o "DDAB," bromuro de N-(1,2-dimistiloxiprop-3-il)-N,N-dimetil-N-hidroxi-etilamonio o "DMRIE," 3-dimetilamino-2-(colest-5-en-3-beta-oxibutan-4-oxi)-1-(cis,cis-9,12-octadecadienoxi)propano o "CLinDMA," 2-[5'-(colest-5-en-3-beta-oxi)-3'-oxapentoxi]-3-dimetil-1-1-(cis,cis-9', 1-2'-octadecadienoxi)propano o "CpLinDMA," N,N-dimetil-3,4-dioleiloxibencilamina o "DMOBA," 1,2-N,N'-dioleilcarbamil-3-dimetilaminopropano o "DOcarbDAP," 2,3-Dilinoiloxi-N,N-dimetilpropilamina o "DLinDAP," 1,2-N,N'-Dilinoilcarbamil-3-dimetilaminopropano o "DLincarbDAP," 1,2-Dilinoilcarbamil-3-dimetilaminopropano o "DLinCDAP," 2,2-dilinoil-1-4-dimetilaminometil-[1,3]-dioxolano o "DLinDMA," 2,2-dilinoil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano o "DLin-K-XTC2-DMA," y 2-(2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,1 2-dien-1-il)-1,3-dioxolan-4-il)-N,N-dimetiletanamina (DLin-KC2-DMA)) (Véanse el documento WO 2010/042877; Semple et al., *Nature Biotech.* 28: 172-176 (2010)), o mezclas de los mismos. (Heyes, J., et al., *J Controlled Release* 107: 276-287 (2005); Morrissey, DV., et al., *Nat. Biotechnol.* 23(8): 1003-1007 (2005); Publicación PCT WO2005/121348A1). 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, el uno o más lípidos catiónicos se pueden escoger de XTC (2,2-diilinoil-1-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano), MC3 (((6Z,9Z,28Z,31Z)-4-(dimetilamino)butanoato de heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ilo), ALNY-100 ((3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-amina)), NC98-5 (4,7,13-tris(3-oxo-3-(undecilamino)propil)-N1,N16-diundecil-4,7,10,13-tetraazahexadecan-1,16-diamida), HGT4003 (documento WO 2012/170889, ICE (documento WO 2011/068810), y lipoides de aminoalcoholes, tales como los divulgados en el documento WO2010/053572.

En algunas realizaciones, los lípidos catiónicos basados en esteroides se pueden usar en lugar o además de los lípidos catiónicos descritos aquí. Los lípidos catiónicos basados en esteroides adecuados son lípidos catiónicos basados en esteroides que contienen dialquilamino, imidazol y guanidinio. Por ejemplo, ciertas realizaciones se refieren a una composición que comprende uno o más lípidos catiónicos basados en esteroides que comprenden un imidazol, por ejemplo el éster de imidazol colesterol o lípido "ICE" (3S, 10R, 13R, 17R)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de 10, 13-dimetil-17-((R)-6-metilheptan-2-il)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-

5 tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo, como se representa por la estructura (I) a continuación. En ciertas realizaciones, una nanopartícula lipídica para la administración de ARN (por ejemplo, ARNm) que codifica una proteína funcional puede comprender uno o más lípidos catiónicos basados en imidazol, por ejemplo, el éster de imidazol colesterol o lípido "ICE" (3S, 10R, 13R, 17R)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de 10, 13-dimetil-17-((R)-6-metilheptan-2-il)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo, como se representa por la estructura (I).



10 En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido catiónico en un liposoma puede ser mayor que 10 %, mayor que 20 %, mayor que 30 %, mayor que 40 %, mayor que 50 %, mayor que 60 %, o mayor que 70 %. En algunas realizaciones, el o los lípidos catiónicos constituyen alrededor de 30-50 % (por ejemplo, alrededor de 30-45 %, alrededor de 30-40 %, alrededor de 35-50 %, alrededor de 35-45 %, o alrededor de 35-40%) del liposoma en peso. En algunas realizaciones, el lípido catiónico (por ejemplo, lípido ICE) constituye alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, o alrededor de 50 % del liposoma por relación molar.

20 Como se usa aquí, la frase "lípido no catiónico" se refiere a cualquier lípido neutro, bipolar o aniónico. Como se usa aquí, la frase "lípido aniónico" se refiere a cualquiera de varias especies de lípidos que portan una carga negativa neta a un pH seleccionado, tal como un pH fisiológico. Los lípidos no catiónicos incluyen, pero no se limitan a, distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), palmitoiloleoil-fosfatidiletanolamina (POPE), 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato de dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE-mal), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE), diestearoilfosfatidiletanolamina (DSPE), fosfatidilserina, esfingolípidos, cerebrósidos, gangliósidos, 16-O-monometil PE, 16-O-dimetil PE, 18-1-trans PE, 1-estearoil-2-oleoilfosfatidiletanolamina (SOPE), o una mezcla de los mismos.

30 En algunas realizaciones, dichos lípidos no catiónicos se pueden usar solos, pero se utilizan preferiblemente en combinación con otros lípidos, por ejemplo lípidos catiónicos. En algunas realizaciones, el lípido no catiónico puede comprender una relación molar de alrededor de 5 % a alrededor de 90 %, o de alrededor de 10 % a alrededor de 70 % del lípido total presente en un liposoma. 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, el porcentaje de lípido no catiónico en un liposoma puede ser mayor que 5 %, mayor que 10 %, mayor que 20 %, mayor que 30 %, o mayor que 40 %.

35 Los lípidos catiónicos basados en colesterol adecuados incluyen, por ejemplo, DC-Chol (N,N-dimetil-N-etilcarboxamidocolesterol), 1,4-bis(3-N-oleilamino-propil)piperazina (Gao, et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 179, 280 (1991); Wolf et al. BioTechniques 23, 139 (1997); patente de EE. UU. nº 5.744.335), o ICE. En algunas realizaciones, el lípido a base de colesterol puede comprender una relación molar de alrededor de 2 % a alrededor de 30 %, o alrededor de 5 % a alrededor de 20 % del lípido total presente en un liposoma. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido a base de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser mayor de 5 %, mayor de 10 %, mayor de 20 %, mayor de 30 %, o mayor de 40 %.

45 El uso de fosfolípidos modificados con polietilenglicol (PEG) y lípidos derivatizados tales como ceramidas derivatizadas (PEG-CER), incluyendo N-octanoil-esfingosina-1-[succinil(metoxi polietilenglicol)-2000] (ceramida C8 PEG-2000) también se contempla en la presente invención, ya sea solos o preferiblemente en combinación con otras formulaciones lipídicas juntas que comprenden el vehículo de transferencia (por ejemplo, una nanopartícula lipídica). Los lípidos modificados con PEG contemplados incluyen, pero sin limitación, una cadena de polietilenglicol de hasta 5 kDa de longitud unida covalentemente a un lípido con cadena o cadenas alquílicas de longitud C₆-C₂₀. 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 los tejidos diana (Klibanov et al. (1990) FEBS Letters, 268 (1): 235-237), o pueden seleccionarse para intercambiarse rápidamente fuera de la formulación *in vivo* (véase la patente de EE. UU. nº 5.885.613). Los lípidos intercambiables particularmente útiles son las PEG-ceramidas que tienen cadenas de acilo más cortas (por ejemplo, C14 o C18). Por ejemplo, 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (DMG-PEG2K) es un lípido adecuado para uso en las composiciones de la invención. El fosfolípido modificado con PEG y los lípidos derivatizados de la presente invención pueden comprender una relación molar de alrededor de 0 % a alrededor de 20 %, alrededor de 0,5 % a alrededor de 20 %, alrededor de 1 % a alrededor de 15 %, alrededor de 4 % a alrededor de 10 %, o de alrededor de 2 % del lípido total presente en el vehículo de transferencia liposomal.

Las composiciones de las invenciones se administran a un sujeto humano mediante nebulización. Los liposomas que encapsulan el ARNm de CFTR en estas composiciones pueden comprender un lípido modificado con PEG para una mayor estabilidad y/o una mucopenetración mejorada para obtener acceso al epitelio pulmonar. Por ejemplo, el liposoma puede comprender un lípido modificado con PEG en una relación molar de 3 % o mayor del contenido total de lípidos del liposoma. En una realización específica, el liposoma comprende el lípido modificado con PEG en una relación molar de 4 % o mayor del contenido total de lípidos del liposoma. En una realización particular, el liposoma comprende el lípido modificado con PEG en una relación molar de 5 % o mayor del contenido total de lípidos del liposoma.

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.

En algunas realizaciones, un vehículo de administración adecuado se formula utilizando un polímero como portador, solo o en combinación con otros portadores, incluidos diversos lípidos descritos aquí. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los vehículos de administración liposomales, como se utilizan aquí, también abarcan nanopartículas que comprenden polímeros. Los polímeros adecuados pueden incluir, por ejemplo, poliacrilatos, policianoacrilatos de alquilo, polilactida, copolímeros de polilactida-poliglicolida, policaprolactonas, dextrano, albúmina, gelatina, alginato, colágeno, quitosano, ciclodextrinas, protamina, protamina PEGilada, PLL, PLL PEGilada, y polietilenoimina (PEI). Cuando está presente PEI, puede ser PEI ramificada de un peso molecular que oscila de 10 a 40 kDa, por ejemplo PEI ramificada de 25 kDa (Sigma #408727).

Un liposoma adecuado para la presente invención puede incluir uno o más de cualquiera de los lípidos catiónicos, lípidos no catiónicos, lípidos de colesterol, lípidos modificados con PEG y/o polímeros descritos aquí en diversas relaciones. Como ejemplos no limitativos, una formulación liposómica adecuada puede incluir una combinación seleccionada de cKK-E12, DOPE, colesterol y DMG-PEG2K; C12-200, DOPE, colesterol y DMG-PEG2K; HGT4003, DOPE, colesterol y DMG-PEG2K; ICE, DOPE, colesterol y DMG-PEG2K; o ICE, DOPE, y DMG-PEG2K.

En diversas realizaciones, los lípidos catiónicos (por ejemplo, CKK-E12, C12-200, ICE y/o HGT4003) constituyen alrededor de 30-60 % (por ejemplo, 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%) del liposoma por relación molar. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípidos catiónicos (por ejemplo, CKK-E12-200, C12-, ICE y/o HGT4003) es o es mayor que alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, o alrededor de 60 % del liposoma por relación molar.

En algunas realizaciones, la relación de lípido o lípidos catiónicos a lípido o lípidos no catiónicos a lípido o lípidos basados en colesterol a lípido o lípidos modificados con PEG puede estar entre alrededor de 30-60:25-35:20-30:1-15, respectivamente. En algunas realizaciones, la relación de lípido o lípidos catiónicos a lípido o lípidos no catiónicos a lípido o lípidos basados en colesterol a lípido o lípidos modificados con PEG es aproximadamente 40:30:20:10, respectivamente. En algunas realizaciones, la relación de lípido o lípidos catiónicos a lípido o lípidos no catiónicos a lípido o lípidos basados en colesterol a lípido o lípidos modificados con PEG es aproximadamente 40:30:25:5, respectivamente. En algunas realizaciones, la relación de lípido o lípidos catiónicos a lípido o lípidos no catiónicos a lípido o lípidos basados en colesterol a lípido o lípidos modificados con PEG es aproximadamente 40:32:25:3, respectivamente. En algunas realizaciones, la relación de lípido o lípidos catiónicos a lípido o lípidos no catiónicos a lípido o lípidos basados en colesterol a lípido o lípidos modificados con PEG es aproximadamente 50:25:20:5. En algunas realizaciones, la relación de lípido o lípidos de esterol a lípido o lípidos no catiónicos a lípido o lípidos modificados con PEG es 50:45:5. En algunas realizaciones, la relación de lípido o lípidos de esterol a lípido o lípidos no catiónicos a lípido o lípidos modificados con PEG es 50:40:10. En algunas realizaciones, la relación de lípido o lípidos de esterol a lípido o lípidos no catiónicos a lípido o lípidos modificados con PEG es 55:40:5. En algunas realizaciones, la relación de lípido o lípidos de esterol a lípido o lípidos no catiónicos a lípido o lípidos modificados con PEG es 55:35:10. En algunas realizaciones, la relación de lípido o lípidos de esterol a lípido o lípidos no catiónicos a lípido o lípidos modificados con PEG es 60:35:5. En algunas realizaciones, la relación de lípido o lípidos de esterol a lípido o lípidos no catiónicos a lípido o lípidos modificados con PEG es 60:30:10.

En algunas realizaciones, la relación de carga nominal nitrógeno/fósforo (N/P) que se refiere a los nitrógenos cargados positivamente en el lípido catiónico y los enlaces de fosodiéster cargados negativamente dentro del ARNm está alrededor de entre 1 y 10. En algunas realizaciones, la N/P es alrededor de 1. En algunas realizaciones, la N/P es alrededor de 2. En algunas realizaciones, la N/P es alrededor de 3. En algunas realizaciones, la N/P es alrededor de 4. En algunas realizaciones, la N/P es alrededor de 5. En algunas realizaciones, la N/P es alrededor de 6. En algunas realizaciones, la N/P es alrededor de 7. En algunas realizaciones, la N/P es alrededor de 8. En algunas realizaciones, la N/P es alrededor de 9. En algunas realizaciones, la N/P es alrededor de 10.

5 Los liposomas adecuados para la administración a sujetos humanos mediante nebulización pueden tener un tamaño de partícula promedio (Z_{ave}) menor que 500 nM (por ejemplo, menor que alrededor de 400 nM, 300 nM, 200 nM, 175 nM, 150 nM, 125 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm, 25 nm, o más pequeño en una disolución de PBS). El tamaño de partícula promedio (Z_{ave}) de los liposomas para uso con la invención es típicamente menor que 150 nM, más típicamente menor que 100 nM (por ejemplo, menor que 80 nM). Por ejemplo, los liposomas con un tamaño de partícula promedio (Z_{ave}) de entre 40 nM y 60 nM son particularmente adecuados para uso en las composiciones de la invención.

10 En una realización específica, el liposoma que encapsula el ARNm de CFTR tiene sólo tres componentes lipídicos. Por ejemplo, los tres componentes lipídicos pueden ser un lípido catiónico, un lípido auxiliar y un lípido modificado con PEG. En algunas realizaciones, la relación molar de lípido catiónico:lípido auxiliar:lípido modificado con PEG en cada nanopartícula lipídica es 50-60:35-45:5-10. En una realización específica, el lípido catiónico es un lípido de esteroil (por ejemplo, ICE).

15 En una realización particular, los tres componentes lipídicos del liposoma son éster de imidazol colesterol (ICE) como el lípido catiónico, 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE) como el lípido auxiliar, y 1,2-dimiristoil-sn-glicerol, metoxipolietilenglicol (DMG-PEG-2K) como el lípido modificado con PEG. Se ha encontrado que un liposoma que comprende ICE, DOPE y DMG-PEG2K es particularmente adecuado para uso con la presente invención. En algunas realizaciones, un liposoma adecuado para la presente invención comprende ICE y DOPE en una relación molar ICE:DOPE de >1:1. En algunas realizaciones, la relación molar ICE: DOPE es <2,5:1. En algunas realizaciones, la relación molar ICE: DOPE está entre 1:1 y 2,5:1. En algunas realizaciones, la relación molar ICE:DOPE es aproximadamente 1,5:1. En algunas realizaciones, la relación molar ICE:DOPE es aproximadamente 1,7:1. En algunas realizaciones, la relación molar ICE:DOPE es aproximadamente 2:1. En algunas realizaciones, un liposoma adecuado para la presente invención comprende ICE y DMG-PEG-2K en una relación molar ICE:DMG-PEG-2K de >10:1. En algunas realizaciones, la relación molar ICE:DMG-PEG-2K es <16:1. En algunas realizaciones, la relación molar ICE:DMG-PEG-2K es aproximadamente 12:1. En algunas realizaciones, la relación molar ICE:DMG-PEG-2K es aproximadamente 14:1. En algunas realizaciones, un liposoma adecuado para la presente invención comprende DOPE y DMG-PEG-2K en una relación molar DOPE: DMG-PEG-2K de >5:1. En algunas realizaciones, la relación molar DOPE: DMG-PEG-2K es <11:1. En algunas realizaciones, la relación molar DOPE: DMG-PEG-2K es aproximadamente 7:1. En algunas realizaciones, la relación molar DOPE: DMG-PEG-2K es aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, un liposoma adecuado para la presente invención comprende ICE, DOPE y DMG-PEG-2K en una relación molar de ICE del 50 %-60 %, DOPE del 30 %-40 % y DMG-PEG-2K del 5%-10%. En algunas realizaciones, un liposoma adecuado para la presente invención comprende ICE, DOPE y DMG-PEG-2K en una relación molar ICE:DOPE:DMG-PEG-2K de 50:45:5. En algunas realizaciones, un liposoma adecuado para la presente invención comprende ICE, DOPE y DMG-PEG-2K en una relación molar ICE:DOPE:DMG-PEG-2K de 50:40:10. En algunas realizaciones, un liposoma adecuado para la presente invención comprende ICE, DOPE y DMG-PEG-2K en una relación molar ICE:DOPE:DMG-PEG-2K de 55:40:5. En algunas realizaciones, un liposoma adecuado para la presente invención comprende ICE, DOPE y DMG-PEG-2K en una relación molar ICE:DOPE:DMG-PEG-2K de 55:35:10. En algunas realizaciones, un liposoma adecuado para la presente invención comprende ICE, DOPE y DMG-PEG-2K en una relación molar ICE:DOPE:DMG-PEG-2K de 60:35:5. En algunas realizaciones, un liposoma adecuado para la presente invención comprende ICE, DOPE y DMG-PEG-2K en una relación molar ICE:DOPE:DMG-PEG-2K de 60:30:10. En una realización particular de la invención, el liposoma que encapsula el ARNm de CFTR comprende ICE, DOPE y DMG-PEG-2K como los únicos componentes lipídicos en una relación molar de 60:35:5. Los liposomas adecuados para la administración a sujetos humanos mediante nebulización pueden tener un tamaño promedio (Z_{ave}) menor que 100 nM. Por ejemplo, los liposomas pueden oscilar de 40 nM a 60 nM en tamaño.

50 Los vehículos de transferencia liposomal para uso en las composiciones de la invención se pueden preparar mediante diversas técnicas que se conocen actualmente en la técnica. Se describen diversos métodos en la Solicitud de EE. UU. publicada nº US 2011/0244026, Solicitud de EE. UU. publicada nº US 2016/0038432, y la Solicitud Provisional de EE. UU. nº 62/580.155, presentada el 1 de noviembre de 2017, y se pueden utilizar para practicar la presente invención.

55 En resumen, el procedimiento de preparación de liposomas lipídicos de ARNm de CFTR mejorados incluye una etapa de calentar una o más de las disoluciones (es decir, aplicar calor de una fuente de calor a la disolución) hasta una temperatura (o para mantenerla a una temperatura) mayor que la temperatura ambiente, siendo la una o más disoluciones la disolución que comprende las nanopartículas lipídicas preformadas, comprendiendo la disolución el ARNm, y comprendiendo la disolución mixta el ARNm encapsulado por la nanopartícula lipídica. En algunas realizaciones, el procedimiento incluye la etapa de calentar una o ambas de la disolución de ARNm y la disolución de nanopartículas lipídicas preformadas, antes de la etapa de mezclado. En algunas realizaciones, el procedimiento incluye calentar una o más de la disolución que comprende las nanopartículas lipídicas preformadas, la disolución que comprende el ARNm, y la disolución que comprende el ARNm encapsulado por la nanopartícula lipídica, durante la etapa de mezclado. En algunas realizaciones, el procedimiento incluye la etapa de calentar el ARNm por la nanopartícula lipídica, después de la etapa de mezclado. En algunas realizaciones, la temperatura a la que se calienta una o más de las disoluciones (o a la que se mantiene una o más de las

disoluciones) es o es mayor que alrededor de 30 °C, 37 °C, 40 °C, 45 °C, 50 °C, 55 °C, 60 °C, 65 °C, o 70 °C. En algunas realizaciones, la temperatura a la que se calienta una o más de las disoluciones oscila de alrededor de 25-70 °C, alrededor de 30-70 °C, alrededor de 35-70 C, alrededor de 40-70 °C, alrededor de 45-70 °C, alrededor de 50-70 °C, o alrededor de 60-70 °C. En algunas realizaciones, la temperatura mayor que la temperatura ambiente a la que se calienta una o más de las disoluciones es alrededor de 65 °C.

Para facilitar la expresión de ARNm *in vivo*, los vehículos de administración tales como liposomas se pueden formular en combinación con uno o más ácidos nucleicos, portadores, ligandos de direccionamiento o reactivos estabilizantes adicionales, o en composiciones farmacológicas en las que se mezcla con excipientes adecuados. Las técnicas para la formulación y administración de fármacos se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edición.

Como se utiliza aquí, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se determina en gran medida en función de la cantidad total del agente terapéutico contenido en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. En general, una cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para lograr un beneficio significativo para el sujeto (por ejemplo, tratar, modular, curar, prevenir y/o mejorar la fibrosis quística). Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado.

En algunas realizaciones, la composición que comprende un ARNm que codifica CFTR comprende ARNm en una concentración de al menos 0,1 mg/ml. En algunas realizaciones, la composición que comprende un ARNm que codifica CFTR comprende ARNm en una concentración de al menos 0,2 mg/ml. En algunas realizaciones, la composición que comprende un ARNm que codifica CFTR comprende ARNm en una concentración de al menos 0,3 mg/ml. En algunas realizaciones, la composición que comprende un ARNm que codifica CFTR comprende ARNm en una concentración de al menos 0,4 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 0,5 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 0,6 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 0,7 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 0,8 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 0,9 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 1,0 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 2,0 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 3,0 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 4,0 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 5,0 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 6,0 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 7,0 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 8,0 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 9,0 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración de al menos 10,0 mg/ml. En algunas realizaciones, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración que oscila de 0,1 mg/ml a 10,0 mg/ml. Normalmente, en las composiciones de la invención, el ARNm que codifica una proteína CFTR está en una concentración que oscila de 0,5 mg/ml a 0,8 mg/ml, por ejemplo 0,6 mg/ml.

En algunas realizaciones, la composición que comprende un ARNm que codifica CFTR se formula con un diluyente. En algunas realizaciones, el diluyente se selecciona de un grupo que consiste en DMSO, etilenglicol, glicerol, 2-metil-2,4-pentanodiol (MPD), propilenglicol, sacarosa, y trehalosa. En algunas realizaciones, la formulación comprende 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 % o 20 % de diluyente.

Se ha demostrado que la trehalosa como diluyente es particularmente eficaz para proporcionar una composición estable que comprende ARNm que codifica CFTR encapsulado en liposomas. Una concentración adecuada de trehalosa está entre alrededor de 5 % y alrededor de 15 % (p/v), por ejemplo alrededor de 10 % (p/v).

Liofilización

Las composiciones liposómicas de ARNm de CFTR de la invención pueden proporcionarse en forma de un polvo seco. En algunas realizaciones, el polvo seco de ARNm de CFTR se forma mediante liofilización del complejo ARNm-lípido. El solicitante incorpora completamente como referencia su solicitud de patente anterior US14/124615, presentada el 06/08/2012, a la que se le concedió una patente de EE.UU. 9.717.690 el 08.01.2017. El polvo seco liofilizado es adecuado para el almacenamiento a largo plazo. Se puede reconstituir con agua purificada para su administración a un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, tras la reconstitución con un medio de rehidratación adecuado (por ejemplo, agua purificada, agua desionizada, dextrosa al 5 % (p/v), trehalosa al 10 % (p/v) y/o disolución salina normal, la composición reconstituida demuestra actividad farmacológica o biológica comparable a la observada antes de la liofilización. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la actividad farmacológica

y biológica de un polinucleótido encapsulado es equivalente a la observada antes de la liofilización de la composición, o, como alternativa, demuestra una reducción insignificante en la actividad farmacológica y biológica (por ejemplo, una reducción menor que alrededor de 1 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 % o 10 % en la actividad biológica o farmacológica de un polinucleótido encapsulado).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas liofilizadas o vehículos de administración liposomal se caracterizan por ser estables (por ejemplo, tan estables como las composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo no liofilizado equivalente). La liofilización de las nanopartículas lipídicas no cambia ni altera apreciablemente el tamaño de partícula de las nanopartículas lipídicas después de la liofilización y/o reconstitución. Por ejemplo, se divulgan aquí composiciones farmacéuticas que comprenden vehículos de administración lipídicos liofilizados, en las que, tras la reconstitución (por ejemplo, con agua purificada), las nanopartículas lipídicas no floculan ni se agregan, o como alternativa, demostraron floculación o agregación limitada o insignificante (por ejemplo, según se determina por el tamaño de partícula de las nanopartículas lipídicas reconstituidas).

Por consiguiente, en ciertas realizaciones, tras la reconstitución de una nanopartícula lipídica liofilizada, las nanopartículas lipídicas tienen un D_{V50} menor que alrededor de 500 nm (por ejemplo, menor que alrededor de 300 nm, 200 nm, 150 nm, 125 nm, 120 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm, 25 nm, o más pequeño). De manera similar, en ciertas realizaciones, tras la reconstitución de una nanopartícula lipídica liofilizada, las nanopartículas lipídicas tienen un D_{V90} menor que alrededor de 750 nm (por ejemplo, menor que alrededor de 700 nm, 500 nm, 300 nm, 200 nm, 150 nm, 125 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm, 25 nm, o más pequeño).

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden vehículos de administración lipídicos liofilizados se caracterizan por tener un índice de polidispersión menor que alrededor de 1 (por ejemplo, menor que 0,95, 0,9, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,25, 0,2, 0,1, 0,05, o menos). En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden vehículos de administración lipídicos liofilizados demuestran una tendencia reducida a flocular o a agregarse de otro modo (por ejemplo, durante la liofilización o tras la reconstitución). Por ejemplo, tras la reconstitución, los vehículos de administración lipídicos pueden tener un tamaño de partícula promedio (Z_{ave}) menor que 500 nm (por ejemplo, menor que alrededor de 400 nm, 300 nm, 200 nm, 175 nm, 150 nm, 125 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm, 25 nm, o más pequeño, en una disolución de PBS). Normalmente, el tamaño de partícula promedio (Z_{ave}) de los vehículos de administración lipídicos para uso con la invención está entre 40 nm y 60 nm.

En algunas realizaciones, los vehículos de administración lipídicos liofilizados (por ejemplo, nanopartículas lipídicas liofilizadas) comprenden además o se preparan alternativamente utilizando uno o más lioprotectores (por ejemplo, azúcares y/o hidratos de carbono). En ciertas realizaciones, la inclusión de uno o más lioprotectores en la nanopartícula lipídica puede mejorar o aumentar de otro modo la estabilidad de los vehículos de administración lipídicos liofilizados (por ejemplo, en condiciones normales de almacenamiento) y/o facilitar la reconstitución de los vehículos de administración lipídicos liofilizados utilizando un medio de rehidratación, preparando así una formulación acuosa. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las nanopartículas lipídicas se preparan y, antes de la liofilización, el amortiguador presente en la formulación liposómica puede reemplazarse (por ejemplo, mediante centrifugación) con un lioprotector tal como una disolución o suspensión de sacarosa (por ejemplo, una disolución acuosa que comprende entre alrededor de 1-50% (p/v) o 10-25% (p/v) de sacarosa). En algunas realizaciones, el lioprotector es trehalosa. En algunas realizaciones, el lioprotector comprende 10-50% (p/v), o 10-25% (p/v) o 10-20 % (p/v) o 10-15 % (p/v) de trehalosa. Otros lioprotectores que se pueden utilizar para preparar las composiciones liofilizadas descritas aquí incluyen, por ejemplo, dextrano (por ejemplo, 1,5 kDa, 5 kDa y/o 40 kDa) e inulina (por ejemplo, 1,8 kDa y/o 4 kDa). Los vehículos de administración lipídicos liofilizados tienen una eficiencia de encapsulación mayor que alrededor de 80 %.

Una composición farmacéutica que comprende una nanopartícula lipídica liofilizada que comprende ARNm que codifica CFTR es estable a 4 °C durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, o durante al menos 1 año. En algunas realizaciones, los vehículos de administración lipídicos liofilizados pueden almacenarse en refrigeración y permanecer estables (por ejemplo, como se demuestra por pérdidas mínimas o nulas en su actividad farmacéutica o biológica prevista) durante períodos prolongados de tiempo (por ejemplo, estables durante al menos alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 24, 36 meses o más después del almacenamiento a alrededor de 4 °C). En otras realizaciones, los vehículos de administración lipídicos liofilizados pueden almacenarse sin refrigeración y permanecer estables durante períodos prolongados de tiempo (por ejemplo, estables durante al menos alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 24, 36 meses o más después del almacenamiento a alrededor de 25 °C).

La composición farmacéutica en forma liofilizada se puede almacenar en condiciones congeladas durante 1, 2, 3, 4, 5 o 10 años sin pérdida de actividad farmacológica o biológica.

En consecuencia, aquí también se proporcionan métodos para tratar la enfermedad en un sujeto mediante la administración de una cantidad eficaz de composiciones farmacéuticas que comprenden vehículos de

administración lipídicos de ARNm de CFTR liofilizados a un sujeto (por ejemplo, tras la reconstitución con un medio rehidratante tal como agua estéril para inyección).

En algunas realizaciones, la formulación se administra mediante un inhalador de dosis medida.

5

En algunas realizaciones, la formulación se administra mediante un nebulizador.

La formulación de ARNm de CFTR adecuada para la nebulización se puede almacenar como un líquido congelado, o líquido estéril, o polvo liofilizado o seco, y reconstituirse antes de la nebulización. En algunas realizaciones, la composición se almacena en un vial de un solo uso antes de la nebulización. En algunas realizaciones, el vial de un solo uso comprende 50 ml o menos de la composición. En algunas realizaciones, el vial de un solo uso comprende 40 ml o menos de la composición. En algunas realizaciones, el vial de un solo uso comprende 30 ml o menos de la composición. En algunas realizaciones, el vial de un solo uso comprende 20 ml o menos de la composición. En algunas realizaciones, el vial de un solo uso comprende 10 ml o menos de la composición. En algunas realizaciones, el vial de un solo uso comprende 9,0 ml o menos de la composición. En algunas realizaciones, el vial de un solo uso comprende 8,0 ml o menos de la composición. En algunas realizaciones, el vial de un solo uso comprende 7,0 ml o menos de la composición. En algunas realizaciones, el vial de un solo uso comprende 6,0 ml o menos de la composición. En algunas realizaciones, el vial de un solo uso comprende 5,0 ml o menos de la composición. En algunas realizaciones, el vial de un solo uso comprende entre 4,0 ml y 5,0 ml de la composición. Más típicamente, el vial de un solo uso comprende entre 3,0 y 4,0 ml de la composición. En una realización específica, el vial de un solo uso comprende 3,2 ml de la composición.

10

15

20

Formulaciones ejemplares

25

Composiciones que comprenden SEQ ID NO: 28

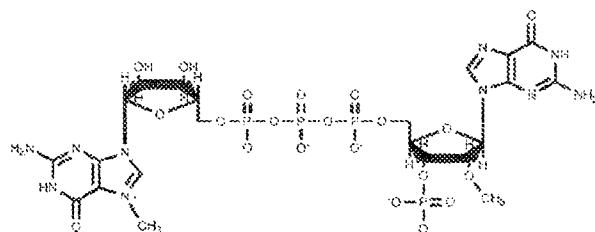
En realizaciones, una composición comprende:

a. un ARNm que codifica la proteína CFTR, en la que el ARNm comprende:

i. la secuencia como se expone en SEQ ID NO: 28;

30

ii. una estructura de caperuza en 5', en la que la estructura de caperuza en 5' es



("m7G(5')ppp(5')(2°OMeG)"); y

35

iii. una cola de poli A de entre 200 y 1000 nucleótidos de adenosina;

b. éster de imidazol colesterol (ICE);

c. 1,2-dioleoil-SN-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE)

d. 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metilpolioxi-etileno (DMG-PEG-2K); y

e. trehalosa.

40

En realizaciones, el ARNm de SEQ ID NO: 28 tiene un peso molecular promedio de alrededor de 1,63 megadaltones. En realizaciones, la 5' UTR, el codón de inicio de hCFTR, el codón de parada de hCFTR y la 3' UTR del ARNm de SEQ ID NO: 28 son como se expone en la Tabla A. En realizaciones, la concentración de ARNm es alrededor de 0,6 mg/ml.

45

En realizaciones, la relación nitrógeno/fósforo (N/P) (es decir, la relación de nitrógenos cargados positivamente dentro de ICE y los lípidos de fosfodiéster cargados negativamente con el ARNm) es alrededor de 4. En realizaciones, el intervalo de tamaño de partícula promedio para la formulación de LNP es alrededor de 40-60 nM.

50

Las composiciones ejemplares que comprenden el ARNm de SEQ ID NO: 28 también incluyen las descritas en la Tabla D.

Tabla D. Formulaciones ejemplares de SEQ ID NO: 28

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
ARNm de CFTR	SEQ ID NO: 28	SEQ ID NO: 28	SEQ ID NO: 28	SEQ ID NO: 28
Caperuza en 5'	m7G(5')ppp(5') (2'OMeG)	m7G(5')ppp(5') (2'OMeG)	m7G(5')ppp(5') (2'OMeG)	m7G(5')ppp(5') (2'OMeG)
5' UTR	como se describe en la Tabla A	como se describe en la Tabla A	como se describe en la Tabla A	como se describe en la Tabla A
Codón de inicio de hCFTR	AUG	AUG	AUG	AUG
Codón de parada de hCFTR	UAA	UAA	UAA	UAA
3'UTR	como se describe en la Tabla A	como se describe en la Tabla A	como se describe en la Tabla A	como se describe en la Tabla A
Cola PoliA	~ 200-1000 nucleótidos de adenosina	~ 200-1000 nucleótidos de adenosina	~ 200-1000 nucleótidos de adenosina	~ 200-1000 nucleótidos de adenosina
ICE:DOPE: DMG-PEG-2K	60:35:5	60:30:10	60:35:5	60:35:5
Diluyente	trehalosa al 10 %	trehalosa al 10 %	sacarosa al 10 %	glucosa al 10 %
Tamaño promedio de partícula	40-60 nm	40-60 nm	40-60 nm	40-60 nm
Relación de carga N/P.	4	4	4	4

5 En realizaciones, una formulación es la Formulación 1. En realizaciones, la Formulación 1 se caracteriza además por una concentración del ARNm que es de alrededor de 0,6 mg/ml.

En realizaciones, una formulación es la Formulación 2. En realizaciones, la Formulación 2 se caracteriza además por una concentración del ARNm que es de alrededor de 0,6 mg/ml.

10 En realizaciones, una formulación es la Formulación 3. En realizaciones, la Formulación 3 se caracteriza además por una concentración del ARNm que es de alrededor de 0,6 mg/ml.

En realizaciones, una formulación es la Formulación 4. En realizaciones, la Formulación 4 se caracteriza además por una concentración del ARNm que es de alrededor de 0,6 mg/ml.

15 En los estudios clínicos descritos en las realizaciones ejemplificadas de la invención, se descubrió que una única dosis de formulación 1 en la Tabla D daba como resultado una mejora del ppFEV1 (volumen espiratorio forzado en un segundo) desde el ppFEV1 inicial dos días después de la administración a los pulmones del paciente humano con FQ mediante nebulización.

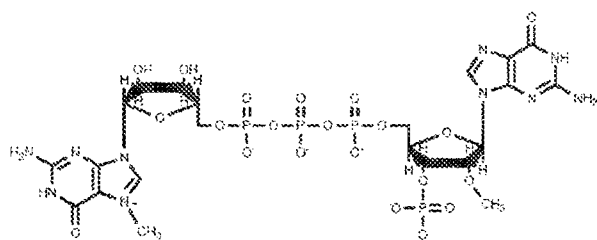
20 **Composiciones que comprenden SEQ ID NO: 29**

En realizaciones, una composición comprende:

25 a. un ARNm que codifica la proteína CFTR, en la que el ARNm comprende:

i. la secuencia como se expone en SEQ ID NO: 29;

ii. una estructura de caperuza en 5', en la que la estructura de caperuza en 5' es



30 ("m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)"); y
iii. una cola de poli A de entre 200 y 1000 nucleótidos de adenosina;

- b. éster de imidazol colesterol (ICE);
- c. 1,2-dioleoil-SN-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE)
- d. 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metilpolioxi-etileno (DMG-PEG-2K); y
- e. trehalosa.

5 En realizaciones, el ARNm de SEQ ID NO: 29 tiene un peso molecular promedio de alrededor de 1,63 megadaltones. En realizaciones, la 5' UTR, el codón de inicio de hCFTR, el codón de parada de hCFTR y la 3' UTR del ARNm de SEQ ID NO: 29 son como se expone en la Tabla B. En realizaciones, la concentración de ARNm es alrededor de 0,6 mg/ml.

10 En realizaciones, la relación nitrógeno/fósforo (N/P) (es decir, la relación de nitrógenos cargados positivamente dentro de ICE y los lípidos de fosfodiéster cargados negativamente con el ARNm) es alrededor de 4. En realizaciones, el intervalo de tamaño de partícula promedio para la formulación de LNP es alrededor de 40-60 nm.

15 Las composiciones ilustrativas que comprenden el ARNm de SEQ ID NO: 29 también incluyen las descritas en la Tabla E.

Tabla E. Formulaciones ejemplares de SEQ ID NO: 29

	Formulación 5	Formulación 6	Formulación 7	Formulación 8
ARNm de CFTR	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 29
Caperuza en 5'	m7G(5')ppp(5') (2'OMeG)	m7G(5')ppp(5') (2'OMeG)	m7G(5')ppp(5') (2'OMeG)	m7G(5')ppp(5') (2'OMeG)
5' UTR	como se describe en la Tabla B	como se describe en la Tabla B	como se describe en la Tabla B	como se describe en la Tabla B
Codón de inicio de hCFTR	AUG	AUG	AUG	AUG
Codón de parada de hCFTR	UAA	UAA	UAA	UAA
3'UTR	como se describe en la Tabla B	como se describe en la Tabla B	como se describe en la Tabla B	como se describe en la Tabla B
Cola de poli A	~ 200-1000 nucleótidos de adenosina	~ 200-1000 nucleótidos de adenosina	~ 200-1000 nucleótidos de adenosina	~ 200-1000 nucleótidos de adenosina
ICE:DOPE: DMG-PEG-2K	60:35:5	60:30:10	60:35:5	60:35:5
Diluyente	trehalosa al 10 %	trehalosa al 10 %	sacarosa al 10 %	glucosa al 10 %
Tamaño promedio de partícula	40-60 nm	40-60 nm	40-60 nm	40-60 nm
Relación de carga N/P.	4	4	4	4

20 En realizaciones, una formulación es la Formulación 5. En realizaciones, la Formulación 5 se caracteriza además por una concentración del ARNm que es de alrededor de 0,6 mg/ml.

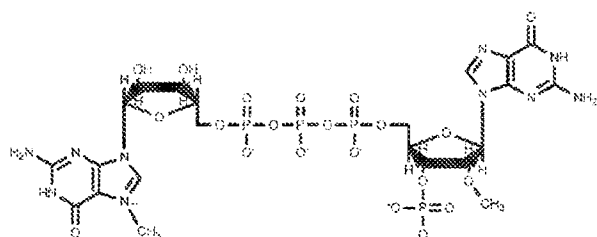
25 En realizaciones, una formulación es la Formulación 6. En realizaciones, la Formulación 6 se caracteriza además por una concentración del ARNm que es de alrededor de 0,6 mg/ml.

En realizaciones, una formulación es la Formulación 7. En realizaciones, la Formulación 7 se caracteriza además por una concentración del ARNm que es de alrededor de 0,6 mg/ml.

30 En realizaciones, una formulación es la Formulación 8. En realizaciones, la Formulación 8 se caracteriza además por una concentración del ARNm que es de alrededor de 0,6 mg/ml.

Composiciones que comprenden SEQ ID NO: 30

- 35 En realizaciones, una composición comprende:
- a. un ARNm que codifica la proteína CFTR, en la que el ARNm comprende:
 - i. la secuencia como se expone en SEQ ID NO: 30;
 - ii. una estructura de caperuza en 5', en la que la estructura de caperuza en 5' es



("m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)"); y

- 5 iii. una cola de poli A de entre 200 y 1000 nucleótidos de adenosina;
- b. éster de imidazol colesterol (ICE);
- c. 1,2-dioleoil-SN-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE)
- d. 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metilpolioxietileno (DMG-PEG-2K); y
- 10 e. trehalosa.

En realizaciones, el ARNm de SEQ ID NO: 30 tiene un peso molecular promedio de alrededor de 1,63 megadaltones. En realizaciones, la 5' UTR, el codón de inicio de hCFTR, el codón de parada de hCFTR y la 3' UTR del ARNm de SEQ ID NO: 30 son como se expone en la Tabla C. En realizaciones, la concentración de ARNm es alrededor de 0,6 mg/ml.

15 En realizaciones, la relación nitrógeno/fósforo (N/P) (es decir, la relación de nitrógenos cargados positivamente dentro de ICE y los lípidos de fosfodiéster cargados negativamente con el ARNm) es alrededor de 4. En realizaciones, el intervalo de tamaño de partícula promedio para la formulación de LNP es alrededor de 40-60 nm.

20 Las composiciones ejemplares que comprenden el ARNm de SEQ ID NO: 30 también incluyen las descritas en la Tabla F.

Tabla F. Formulaciones ejemplares de SEQ ID NO: 30

	Formulación 9	Formulación 10	Formulación 11	Formulación 12
ARNm de CFTR	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 30
Caperuza en 5'	m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)	m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)	m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)	m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)
5' UTR	como se describe en la Tabla C.	como se describe en la Tabla C.	como se describe en la Tabla C.	como se describe en la Tabla C.
Codón de inicio de hCFTR	AUG	AUG	AUG	AUG
Codón de parada de hCFTR	UGA	UGA	UGA	UGA
3'UTR	como se describe en la Tabla C.	como se describe en la Tabla C.	como se describe en la Tabla C.	como se describe en la Tabla C.
Cola PoliA	~ 200-1000 nucleótidos de adenosina	~ 200-1000 nucleótidos de adenosina	~ 200-1000 nucleótidos de adenosina	~ 200-1000 nucleótidos de adenosina
ICE:DOPE: DMG-PEG-2K	60:35:5	60:30:10	60:35:5	60:35:5
Diluyente	trehalosa al 10 %	trehalosa al 10 %	sacarosa al 10 %	glucosa al 10 %
Tamaño promedio de partícula	40-60 nm	40-60 nm	40-60 nm	40-60 nm
Relación de carga N/P.	4	4	4	4

25 En realizaciones, una formulación es la Formulación 9. En realizaciones, la Formulación 9 se caracteriza además por una concentración del ARNm que es de alrededor de 0,6 mg/ml.

30 En realizaciones, una formulación es la Formulación 10. En realizaciones, la Formulación 10 se caracteriza además por una concentración del ARNm que es de alrededor de 0,6 mg/ml.

En realizaciones, una formulación es la Formulación 11. En realizaciones, la Formulación 11 se caracteriza además por una concentración del ARNm que es de alrededor de 0,6 mg/ml.

5 En realizaciones, una formulación es la Formulación 12. En realizaciones, la Formulación 12 se caracteriza además por una concentración del ARNm que es de alrededor de 0,6 mg/ml.

Evaluación de las características de la formulación

10 La formulación puede evaluarse para una o más de las siguientes características: aspecto, identidad, cantidad, concentración, presencia de impurezas, evaluación microbiológica, nivel de pH, y actividad.

En algunas realizaciones, el aspecto aceptable de la formulación incluye una disolución transparente e incolora, esencialmente libre de partículas visibles.

15 En algunas realizaciones, la identidad del ARNm de CFTR se evalúa mediante métodos de secuenciación. Los métodos de secuenciación se realizan para confirmar la secuencia correcta del ARNm de CFTR deseado.

En algunas realizaciones, la concentración del ARNm de CFTR se evalúa mediante un método adecuado, tal como espectrofotometría UV. En algunas realizaciones, una concentración adecuada está entre alrededor de 90 % y 110 % nominal (0,9-1,1 mg/ml). Por consiguiente, en algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 90 % nominal (0,9 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 91 % nominal (0,91 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 92 % nominal (0,92 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 93 % nominal (0,93 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 94 % nominal (0,94 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 95 % nominal (0,95 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 96 % nominal (0,96 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 97 % nominal (0,97 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 98 % nominal (0,98 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 99 % nominal (0,99 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 100 % nominal (1,0 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 101 % nominal (1,01 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 102 % nominal (1,02 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 103 % nominal (1,03 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 104 % nominal (1,04 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 105 % nominal (1,05 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 106 % nominal (1,06 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 107 % nominal (1,07 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 108 % nominal (1,08 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 109 % nominal (1,09 mg/ml). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es alrededor de 110 % nominal (1,10 mg/ml).

40 En algunas realizaciones, la formulación se evalúa para determinar la integridad del ARNm de CFTR, para determinar si hay ADN plasmídico residual, y para determinar la presencia de disolvente residual. En algunas realizaciones, la integridad del ARNm de CFTR se evalúa mediante electroforesis en gel de agarosa. Los geles se analizan para determinar si el patrón de bandas y la longitud aparente de nucleótidos son consistentes con un estándar de referencia analítica. Por ejemplo, los geles se evalúan para determinar si el patrón de bandas y la longitud aparente de nucleótidos son consistentes con un estándar de referencia analítica y están orientados entre las bandas de 7.000 nt y 3.000 nt. Los métodos adicionales para evaluar la integridad del ARNm de CFTR incluyen, por ejemplo, la evaluación del ARNm purificado utilizando electroforesis en gel capilar (CGE). En algunas realizaciones, la pureza aceptable del ARNm de CFTR en la formulación según lo determinado por CGE es que el pico principal no es menor que alrededor de 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, o 30 %. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la pureza aceptable del ARNm de CFTR en la formulación es una CGE con un pico principal no menor que alrededor de 55 %. En algunas realizaciones, la pureza aceptable del ARNm de CFTR en la formulación es una CGE con un pico principal no menor que alrededor de 50 %. En algunas realizaciones, la pureza aceptable del ARNm de CFTR en la formulación es una CGE con un pico principal no menor que alrededor de 45 %. En algunas realizaciones, la pureza aceptable del ARNm de CFTR en la formulación es una CGE con un pico principal no menor que alrededor de 40 %. En algunas realizaciones, la pureza aceptable del ARNm de CFTR en la formulación es una CGE con un pico principal no menor que alrededor de 35 %. En algunas realizaciones, la pureza aceptable del ARNm de CFTR en la formulación es una CGE con un pico principal no menor que alrededor de 30 %.

60 La formulación también se puede evaluar para determinar la presencia de cualquier ADN plasmídico residual. Se pueden utilizar diversos métodos para evaluar la presencia de ADN plasmídico residual, por ejemplo qPCR. En algunas realizaciones, menos de 10 pg/mg (por ejemplo, menos de 10 pg/mg, menos de 9 pg/mg, menos de 8 pg/mg, menos de 7 pg/mg, menos de 6 pg/mg, menos de 5 pg/mg, menos de 4 pg/mg, menos de 3 pg/mg, menos de 2 pg/mg, o menos de 1 pg/mg) es un nivel aceptable de ADN plasmídico residual. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la formulación tiene menos de 10 pg/mg de ADN plasmídico residual. En algunas realizaciones, la

formulación tiene menos de 9 pg/mg de ADN plasmídico residual. En algunas realizaciones, la formulación tiene menos de 8 pg/mg de ADN plasmídico residual. En algunas realizaciones, la formulación tiene menos de 7 pg/mg de ADN plasmídico residual. En algunas realizaciones, la formulación tiene menos de 6 pg/mg de ADN plasmídico residual. En algunas realizaciones, la formulación tiene menos de 5 pg/mg de ADN plasmídico residual. En algunas realizaciones, la formulación tiene menos de 4 pg/mg de ADN plasmídico residual. En algunas realizaciones, la formulación tiene menos de 3 pg/mg de ADN plasmídico residual. En algunas realizaciones, la formulación tiene menos de 2 pg/mg de ADN plasmídico residual. En algunas realizaciones, la formulación tiene menos de 1 pg/mg de ADN plasmídico residual.

La formulación también se puede evaluar para determinar la presencia de cualquier disolvente residual. Se pueden utilizar diversos métodos para determinar la presencia de disolvente residual. En algunas realizaciones, los niveles aceptables de disolvente residual no son superiores a 10.000 ppm. En algunas realizaciones, los niveles aceptables de disolvente residual no son superiores a 9.000 ppm. En algunas realizaciones, los niveles aceptables de disolvente residual no son superiores a 8.000 ppm. En algunas realizaciones, los niveles aceptables de disolvente residual no son superiores a 7.000 ppm. En algunas realizaciones, los niveles aceptables de disolvente residual no son superiores a 6.000 ppm. En algunas realizaciones, los niveles aceptables de disolvente residual no son superiores a 5.000 ppm. En algunas realizaciones, los niveles aceptables de disolvente residual no son superiores a 4.000 ppm. En algunas realizaciones, los niveles aceptables de disolvente residual no son superiores a 3.000 ppm. En algunas realizaciones, los niveles aceptables de disolvente residual no son superiores a 2.000 ppm. En algunas realizaciones, los niveles aceptables de disolvente residual no son superiores a 1.000 ppm. En algunas realizaciones, el disolvente residual es, por ejemplo, etanol.

La formulación también se puede evaluar para determinar la presencia de endotoxinas bacterianas. En algunas realizaciones, las endotoxinas bacterianas son < 0,5 UE/ml, <0,4 UE/ml, <0,3 UE/ml, <0,2 UE/ml o <0,1 UE/ml. Por consiguiente, en algunas realizaciones, las endotoxinas bacterianas en el ARNm purificado son < 0,5 UE/ml. En algunas realizaciones, las endotoxinas bacterianas en el ARNm purificado son < 0,4 UE/ml. En algunas realizaciones, las endotoxinas bacterianas en el ARNm purificado son < 0,3 UE/ml. En algunas realizaciones, las endotoxinas bacterianas en el ARNm purificado son < 0,2 UE/ml. En algunas realizaciones, las endotoxinas bacterianas en el ARNm purificado son < 0,2 UE/ml. En algunas realizaciones, las endotoxinas bacterianas en el ARNm purificado son < 0,1 UE/ml.

La formulación también se puede evaluar para detectar contaminantes microbianos (por ejemplo, "pruebas de carga biológica"). Las pruebas pueden incluir, por ejemplo, una evaluación del recuento microbiano aeróbico total ("TAMC") y/o una evaluación del recuento total de levaduras/moho ("TYMC"). En algunas realizaciones, el ARNm purificado no tiene más de 1 UFC/10 ml, 1 UFC/25 ml, 1 UFC/50 ml, 1 UFC/75 ml, o no más de 1 UFC/100 ml. En consecuencia, en algunas realizaciones, el ARNm purificado no tiene más de 1 UFC/10 ml. En algunas realizaciones, el ARNm purificado no tiene más de 1 UFC/25 ml. En algunas realizaciones, el ARNm purificado no tiene más de 1 UFC/50 ml. En algunas realizaciones, el ARNm purificado no tiene más de 1 CFR/75 ml. En algunas realizaciones, el ARNm purificado tiene 1 UFC/100 ml.

También se puede evaluar el pH de la formulación. En algunas realizaciones, el pH aceptable de la formulación está entre 5 y 8. En algunas realizaciones, el amortiguador tiene un pH de alrededor de 5. En algunas realizaciones, el amortiguador tiene un pH de alrededor de 6. En algunas realizaciones, el amortiguador tiene un pH de alrededor de 7. En algunas realizaciones, el amortiguador tiene un pH de alrededor de 7. En algunas realizaciones, el amortiguador tiene un pH de alrededor de 8.

La formulación también se puede evaluar para determinar la fidelidad traduccional del ARNm de CFTR. La fidelidad traduccional se puede evaluar mediante diversos métodos, tales como, por ejemplo, transfección y análisis de transferencia Western. Las características aceptables del ARNm purificado incluyen un patrón de bandas en una transferencia Western que migra a un peso molecular similar al de un estándar de referencia. Por ejemplo, la banda principal de la muestra migra a un peso molecular aparente similar al estándar de referencia, y está orientada entre los marcadores de 100 kDa y 250 kDa.

La formulación también se puede evaluar para determinar la conductancia. En algunas realizaciones, las características aceptables del ARNm purificado incluyen una conductancia de entre alrededor de 50 % y 1 50 % de un estándar de referencia. En consecuencia, en algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 50 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 55 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 60 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 65 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 70 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 75 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 80 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 85 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 90 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 95 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones,

la formulación tiene una conductancia de alrededor de 100 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 105 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 110 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 115 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 120 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 125 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 130 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 135 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 140 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 145 % de un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la formulación tiene una conductancia de alrededor de 150 % de un estándar de referencia.

El ARNm de CFTR en la formulación también se puede evaluar para determinar el porcentaje de Cap. Se pueden utilizar diversos métodos para evaluar el porcentaje de Cap, por ejemplo cromatografía de líquidos de ultra prestaciones ("UPLC"). En algunas realizaciones, un porcentaje de Cap aceptable incluye Cap1, % de área no menor que alrededor de 80 %, 85 %, 90 % o 95 %. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un porcentaje de Cap aceptable incluye Cap1, % de área no menor que alrededor de 80 %. En algunas realizaciones, un porcentaje de Cap aceptable incluye Cap1, % de área no menor que alrededor de 85 %. En algunas realizaciones, un porcentaje de Cap aceptable incluye Cap1, % de área no menor que alrededor de 90 %. En algunas realizaciones, un porcentaje de Cap aceptable incluye Cap1, % de área no menor que alrededor de 95 %.

Además, el ARNm de CFTR en la formulación se puede evaluar para la longitud de la cola de poliA. Se pueden utilizar diversos métodos para evaluar la longitud de la cola de poliA, por ejemplo electroforesis capilar. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 100 -1500 nucleótidos (por ejemplo, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, y 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, o 1500 nucleótidos). En consecuencia, en algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 100 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 200 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 250 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 300 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 350 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 400 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 450 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 500 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 550 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 600 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 650 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 700 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 750 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 800 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 850 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 900 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 950 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 1000 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 1100 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 1200 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 1300 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable es alrededor de 1400 nucleótidos. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable está entre alrededor de 200 - 1000 nt. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable está entre alrededor de 300 - 900 nt. En algunas realizaciones, una longitud de cola de poliA aceptable está entre alrededor de 400 y 800 nt.

Administración pulmonar

Un ARNm de CFTR puede formularse para administración a través de diferentes vías de administración, que incluyen, pero sin limitación, administración oral, rectal, vaginal, transmucosa, o intestinal; administración parenteral, incluyendo inyección intradérmica, transdérmica (tópica), intramuscular, subcutánea, intramedular, así como administración intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, y/o intranasal.

En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR se formula para administración pulmonar. Como se utiliza aquí, administración pulmonar se refiere a la administración a pulmón a través de, por ejemplo, cavidad nasal, tráquea, bronquios, bronquiolos, y/u otro sistema pulmonar. En realizaciones particulares, un ARNm de CFTR se formula para nebulización. En estas realizaciones, el vehículo de administración puede estar en una composición aerosolizada que puede inhalarse. En algunas realizaciones, la administración pulmonar implica inhalación (por ejemplo, para la administración nasal, traqueal o bronquial). En algunas realizaciones, la formulación de ARNm de CFTR se nebuliza antes de la inhalación.

Nebulización

5 Las gotitas de aerosol inhaladas de un tamaño de partícula de 1-5 μm pueden penetrar en las ramas estrechas de las vías respiratorias inferiores. Las gotitas de aerosol con un diámetro mayor normalmente son absorbidas por las células epiteliales que recubren la cavidad oral, y es poco probable que alcancen el epitelio de las vías respiratorias inferiores y el tejido pulmonar alveolar profundo.

10 El tamaño de partícula en un aerosol se describe comúnmente en referencia al diámetro aerodinámico mediano de la masa (MMAD). El MMAD, junto con la desviación estándar geométrica (GSD), describe estadísticamente la distribución del tamaño de partícula de cualquier aerosol, basándose en el peso y el tamaño de las partículas. Los medios para calcular el MMAD de un aerosol son bien conocidos en la técnica

15 Un método específico para calcular el MMAD utilizando un impactador en cascada se describió por primera vez en 1959 por Mitchell et al. El impactador en cascada para medir los tamaños de partícula está construido de una sucesión de chorros, cada uno seguido de un portaobjetos de impactación, y se basa en el principio de que las partículas en una corriente de aire en movimiento impactan en un portaobjetos colocado en su trayectoria, si su momentum es suficiente para superar el arrastre ejercido por la corriente de aire mientras se mueve alrededor del portaobjetos. Como cada chorro es más pequeño que el anterior, la velocidad de la corriente de aire, y por lo tanto la de las partículas dispersas, aumenta a medida que el aerosol avanza a través del impactador. En consecuencia, las partículas más pequeñas eventualmente adquieren suficiente momentum para impactar en un portaobjetos, y se logra una clasificación completa del tamaño de partícula del aerosol. El Impactor de Siguiete Generación mejorado, utilizado aquí para medir el MMAD de la composición farmacéutica de la invención, fue descrito por primera vez por Marple et al. en 2003, y se ha utilizado ampliamente en la farmacopea desde entonces.

25 Otro parámetro para describir el tamaño de partícula en un aerosol es el diámetro mediano del volumen (VMD). VMD también describe la distribución del tamaño de partícula de un aerosol basada en el volumen de las partículas. Los medios para calcular el VMD de un aerosol son bien conocidos en la técnica. Un método específico utilizado para determinar la VMD es la difracción láser, que se utiliza aquí para medir el VMD de la composición farmacéutica de la invención (véase, por ejemplo, Clark, 1995, Int J Pharm. 115:69-78).

30 En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula de la formulación de ARNm de CFTR nebulizado de la invención está entre alrededor de 4 μm y 6 μm , por ejemplo, alrededor de 4 μm , alrededor de 4,5 μm , alrededor de 5 μm , alrededor de 5,5 μm , o alrededor de 6 μm .

35 La fracción de partículas finas (FPF) se define como la proporción de partículas en un aerosol que tienen un MMAD o un VMD menor que un valor especificado. En algunas realizaciones, la FPF de la formulación de ARNm de CFTR nebulizada de la invención con un tamaño de partícula $<5 \mu\text{m}$ es al menos alrededor de 30 %, más típicamente al menos alrededor de 40 %, por ejemplo al menos alrededor de 50 %, más típicamente al menos alrededor de 60 %.

40 En algunas realizaciones, la nebulización se realiza de tal manera que la dosis emitida respirable media (es decir, el porcentaje de FPF con un tamaño de partícula $< 5 \mu\text{m}$; por ejemplo según lo determinado por el impactador de siguiente generación con extracción de 15 l/min) es al menos alrededor de 30 % de la dosis emitida, por ejemplo al menos alrededor de 31 %, al menos alrededor de 32 %, al menos alrededor de 33 %, al menos alrededor de 34 % o al menos alrededor de 35 % de la dosis emitida. En algunas realizaciones, la nebulización se realiza de tal manera que la dosis administrada respirable media (es decir, el porcentaje de FPF con un tamaño de partícula $< 5 \mu\text{m}$; por ejemplo según se determina mediante impactador de siguiente generación con extracción de 15 l/min) es al menos alrededor de 15 % de la dosis emitida, por ejemplo al menos 16 % o 16,5 % de la dosis emitida.

Nebulizador

50 La nebulización se puede lograr mediante cualquier nebulizador conocido en la técnica. Un nebulizador transforma un líquido en una niebla para que pueda inhalarse más fácilmente en los pulmones. Los nebulizadores son eficaces para lactantes, niños y adultos. Los nebulizadores son capaces de nebulizar grandes dosis de medicamentos inhalados. Normalmente, un nebulizador para uso con la invención comprende una boquilla que es desmontable. Esto es importante porque sólo deben usarse boquillas limpias que estén libres de ARNasa al administrar la formulación de ARNm de CFTR de la invención.

60 En algunas realizaciones, el volumen del depósito del nebulizador oscila de alrededor de 5,0 ml a alrededor de 8,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen del depósito del nebulizador es alrededor de 5,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen del depósito del nebulizador es alrededor de 6,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen del depósito del nebulizador es alrededor de 7,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen del depósito del nebulizador es alrededor de 8,0 ml.

65 Un tipo de nebulizador es un nebulizador de chorro, que comprende tubos conectados a un compresor, lo que hace que el aire comprimido u oxígeno fluya a alta velocidad a través de un medicamento líquido para convertirlo en un aerosol, que después es inhalado por el paciente.

Otro tipo de nebulizador es el nebulizador de ondas ultrasónicas, que comprende un oscilador electrónico que genera una onda ultrasónica de alta frecuencia, que provoca la vibración mecánica de un elemento piezoeléctrico, que está en contacto con un depósito de líquido. La vibración de alta frecuencia del líquido es suficiente para producir una niebla de vapor. Los nebulizadores de ondas ultrasónicas ilustrativos son el Omron NE-U17 y el nebulizador Beurer IH30.

Un tercer tipo de nebulizador comprende la tecnología de malla vibrante (VMT). Un nebulizador de VMT normalmente comprende una malla/membrana con 1000-7000 orificios que vibra en la parte superior de un depósito de líquido, y de este modo, presiona hacia fuera una niebla de gotitas de aerosol muy finas a través de los orificios en la malla/membrana. Los nebulizadores de VMT adecuados para la administración de la formulación de ARNm de CFTR incluyen cualquiera de los siguientes: eFlow (PARI Medical Ltd.), i-Neb (Respironics Respiratory Drug Delivery Ltd), Nebulizador IH50 (Beurer Ltd.), AeroNeb Go (Aerogen Ltd.), InnoSpire Go (Respironics Respiratory Drug Delivery Ltd), nebulizador de malla (Shenzhen Homed Medical Device Co, Ltd.), nebulizador portátil (Microbase Technology Corporation) y Airworks (Convexity Scientific LLC). En algunas realizaciones, la malla o membrana del nebulizador de VMT se hace vibrar mediante un elemento piezoeléctrico. En algunas realizaciones, la malla o membrana del nebulizador de VMT se hace vibrar mediante ultrasonido.

Se ha descubierto que los nebulizadores de VMT son particularmente adecuados para poner en práctica la invención debido a que no afectan a la integridad del ARNm de la formulación de ARNm de CFTR de la invención. Normalmente, al menos alrededor de 60 %, por ejemplo al menos alrededor de 65 % o al menos alrededor de 70 %, del ARNm en la formulación de ARNm de CFTR de la invención mantiene su integridad después de la nebulización.

En algunas realizaciones, la nebulización es continua durante la inhalación y la exhalación. Más típicamente, la nebulización se acciona por respiración. Los nebulizadores adecuados para uso con la invención tienen un caudal de nebulización de >0,2 ml/min. En algunas realizaciones, el caudal de nebulización es >0,25 ml/min. En otra realización, el caudal de nebulización es >0,3 ml/min. En ciertas realizaciones, el caudal de nebulización es >0,45 ml/min. En una realización típica, el caudal de nebulización oscila entre 0,2 ml/minuto y 0,5 ml/minuto.

En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen que oscila de 13,0 ml a 42,0 ml, por ejemplo entre 14 ml y 28 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 13,9 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 16,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 18,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 20,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 22,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 24,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 26,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 27,9 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 30,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 32,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 34,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 36,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 38,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 40,0 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización está en un volumen menor o igual a 41,8 ml.

Un sujeto humano puede mostrar efectos adversos durante el tratamiento, cuando el volumen de nebulización supera los 10 ml. En particular, tales efectos adversos pueden ser más comunes cuando se administran volúmenes mayores que 20 ml. En algunas realizaciones, el volumen de nebulización no excede los 20 ml.

En algunas realizaciones, una dosis única de la composición de ARNm de CO-hCFTR de la invención se puede administrar con sólo una o dos recargas por tratamiento de nebulización. Por ejemplo, si el volumen total de la composición de ARNm de CO-hCFTR que se va a administrar al paciente es 13 ml, entonces sólo se requiere una única recarga para administrar todo el volumen cuando se utiliza un nebulizador con un depósito de 8 ml, pero se requieren dos recargas para administrar el mismo volumen cuando se usa un nebulizador con un depósito de 5 ml. En otra realización, se requieren al menos tres recargas por tratamiento de nebulización; por ejemplo, para administrar un volumen de 26 ml, se requieren al menos tres recargas cuando se usa un nebulizador con un depósito de 8 ml. En todavía una realización adicional, se requieren al menos cuatro recargas. Por ejemplo, para administrar 42 ml con un nebulizador que tiene un depósito de 5 ml, se requieren al menos ocho recargas. Normalmente, no se requerirán más de 1-3 recargas para administrar la composición de ARNm de CO-hCFTR de la invención.

Normalmente, la duración de la nebulización está entre 30 y 300 minutos. Una sesión de nebulización promedio puede exceder los 30 minutos, por ejemplo puede durar al menos 35 minutos o más, al menos 45 minutos o más, o al menos 1 hora o más. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes se tratan con una sesión de nebulización que dura entre alrededor de 45 minutos y alrededor de 110 minutos, aunque algunos pacientes pueden requerir

sesiones de nebulización que pueden durar entre alrededor de 100 minutos y alrededor de 180 minutos. El tratamiento más prolongado puede durar 1 hora, 1,5 horas, 2 horas o 2,5 horas. En consecuencia, en algunas realizaciones, la sesión de nebulización es alrededor de 45 minutos, alrededor de 60 minutos, alrededor de 70 minutos, alrededor de 75 minutos, alrededor de 90 minutos, alrededor de 105 minutos, alrededor de 110 minutos, alrededor de 120 minutos, alrededor de 135 minutos, alrededor de 150 minutos, alrededor de 165 minutos, o alrededor de 180 minutos. En algunas realizaciones, la sesión de nebulización es alrededor de 45 minutos. En algunas realizaciones, la nebulización es alrededor de 90 minutos. En algunas realizaciones, la nebulización es alrededor de 2 horas y 15 minutos. En algunas realizaciones, los pacientes pueden requerir sesiones de nebulización que pueden durar de alrededor de 150 minutos a alrededor de 300 minutos, por ejemplo entre 3 horas y 4,5 horas.

En una realización típica de la invención, la duración de la nebulización de un sujeto humano con una composición de ARNm de CFTR de la invención es menor que 120 minutos. Por ejemplo, la nebulización con la composición de ARNm de CFTR de la invención durante 110 minutos o menos, por ejemplo durante alrededor de 45 minutos a alrededor de 110 minutos, puede ser suficiente para observar una mejora del ppFEV1 (volumen espiratorio forzado en un segundo) desde el ppFEV1 inicial a los dos días después de la administración. Para lograr tales duraciones, la composición de la invención normalmente se nebuliza a un caudal que oscila de 0,2 ml/minuto a 0,5 ml/minuto. Se ha encontrado que una concentración de 0,5 mg/ml a 0,8 mg/ml del ARNm de CFTR (por ejemplo, alrededor de 0,6 mg/ml) es particularmente adecuada, en particular cuando se administra con un nebulizador de malla vibrante.

En algunas realizaciones, el número de nebulizadores utilizados durante una sola sesión de nebulización oscila de 2-8. En algunas realizaciones, se usa 1 nebulizador durante una sola sesión de nebulización. En algunas realizaciones, se utilizan 2 nebulizadores durante una sola sesión de nebulización. En algunas realizaciones, se utilizan 3 nebulizadores durante una sola sesión de nebulización. En algunas realizaciones, se utilizan 4 nebulizadores durante una sola sesión de nebulización. En algunas realizaciones, se utilizan 5 nebulizadores durante una sola sesión de nebulización. En algunas realizaciones, se utilizan 6 nebulizadores durante una sola sesión de nebulización. En algunas realizaciones, se utilizan 7 nebulizadores durante una sola sesión de nebulización. En algunas realizaciones, se utilizan 8 nebulizadores durante una sola sesión de nebulización.

Eficacia terapéutica

De acuerdo con la presente invención, un ARNm de CFTR se administra a un paciente con FQ que necesita tratamiento a una dosis terapéuticamente eficaz y un intervalo de administración durante un período de tratamiento suficiente para mejorar, estabilizar o reducir uno o más síntomas de fibrosis quística con respecto a un control. Los términos "tratar" o "tratamiento", como se utilizan en el contexto de la fibrosis quística aquí, se refieren a la mejora de uno o más síntomas asociados con la fibrosis quística, la prevención o el retraso de la aparición de uno o más síntomas de fibrosis quística, y/o la disminución de la gravedad o frecuencia de uno o más síntomas de la fibrosis quística. En particular, la administración de la composición de la presente invención mediante nebulización al paciente humano con FQ da como resultado una mejora de la función pulmonar, medida por un aumento en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial.

En algunas realizaciones, un intervalo de administración adecuado del tratamiento es diario, dos veces por semana, semanal, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, mensual, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada 6 meses, anualmente, una vez cada dos años, o una vez cada cinco años. Normalmente, la administración semanal de una dosis terapéuticamente eficaz de un ARNm de CFTR de acuerdo con la invención es suficiente para reducir eficazmente la gravedad de uno o más síntomas en un paciente con fibrosis quística. Por ejemplo, una dosis nominal de 7-25 mg de un ARNm de CFTR (por ejemplo, una dosis nominal de 6-30 mg, por ejemplo 8 mg, 16 mg, 20 mg o 24 mg), administrada semanalmente mediante nebulización, es eficaz para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 3 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial. En algunas realizaciones, la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un ARNm de CFTR cada dos semanas también puede ser eficaz.

En algunas realizaciones, a un sujeto humano se le puede administrar una composición de la invención que comprende el ARNm de CFTR a una concentración de 0,5 mg/ml a 0,8 mg/ml durante una duración de 135 minutos o menos con el fin de recibir una dosis que sea eficaz para proporcionar al sujeto humano un aumento en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial. Por ejemplo, la nebulización de un sujeto humano con la composición de ARNm de CFTR de la invención a dicha concentración durante 100 minutos o menos, por ejemplo durante alrededor de 65 minutos a alrededor de 115 minutos, en particular durante alrededor de 70 minutos a alrededor de 90 minutos, puede ser adecuada para observar una mejora del ppFEV1 (volumen espiratorio forzado en un segundo) desde el ppFEV1 inicial a los dos días después de la administración. En algunas realizaciones, la duración de la nebulización es al menos 60 minutos, al menos 65 minutos, al menos 70 minutos, al menos 75 minutos, al menos 80 minutos, al menos 85 minutos, al menos 90 minutos, al menos 95 minutos, al menos 100 minutos, al menos 105 minutos, al menos 110 minutos, al menos 115 minutos, o al menos 120 minutos. Por ejemplo, la duración de la nebulización puede estar entre 45 minutos y 135 minutos, entre 65 minutos y 115 minutos, o entre 70 minutos y 90 minutos.

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la fibrosis quística (FQ) en un sujeto humano, que comprende la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) a una dosis de entre 7 mg y 25 mg mediante nebulización durante una duración menor que 135 min. Normalmente, la administración se repite cada semana o cada dos semanas. En una realización particular, el ARNm de CFTR se proporciona en una disolución a una concentración de 0,5 mg/ml a 0,8 mg/ml. En una composición adecuada, el ARNm de CFTR se encapsula en un liposoma.
- 10 En algunas realizaciones, el período de tratamiento o cuánto tiempo se administra al paciente una dosis terapéuticamente eficaz de un ARNm de CFTR es durante toda la vida del paciente. En algunas realizaciones, un período de tratamiento adecuado es al menos dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, doce meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 10 años, 20 años, 30 años o 50 años.
- 15 Normalmente, el efecto terapéutico de la administración de un ARNm de CFTR en un paciente con fibrosis quística se mide con respecto a un control. En algunas realizaciones, un control es la gravedad de uno o más síntomas en el mismo paciente antes del tratamiento. En algunas realizaciones, un control es indicativo de un nivel de referencia histórico de uno o más síntomas en pacientes con FQ. En algunas realizaciones, un control es indicativo de un nivel normal de capacidad, condiciones físicas o biomarcador correspondiente al uno o más síntomas que se están midiendo.
- 20 En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención se mide mediante una puntuación en un dominio respiratorio del Cuestionario de Fibrosis Quística - Revisado (CFQ-R). En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención se mide mediante un valor de cloruro en sudor. En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención se mide mediante un índice de masa corporal y/o peso corporal. En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención se mide por la aparición o la gravedad de la exacerbación pulmonar.
- 25 En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención se mide por volumen en un minuto, frecuencia respiratoria, y/o volumen corriente. En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención en el sistema respiratorio se determina realizando espirometría y evaluando los siguientes parámetros: volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁): volumen absoluto (l) y porcentaje en función de la edad, sexo y altura del paciente, capacidad vital forzada (FVC): volumen absoluto (l) y porcentaje en función de la edad, sexo y altura del paciente, FEV₁/FVC: relación y porcentaje según la edad, el sexo y la altura del paciente, y/o flujo espiratorio forzado a lo largo de la mitad de la FVC (FEF_{25-75%}): volumen absoluto (l) y porcentaje basado en la edad, el sexo y la altura del paciente. En algunas realizaciones, los parámetros se pueden normalizar utilizando las ecuaciones de predicción de ERS Global Lung Function Initiative (GLI). En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención en el sistema respiratorio se determina mediante radiografía de tórax.
- 35 En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR a un sujeto humano mediante nebulización a una dosis eficaz se mide mediante un aumento en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial. En consecuencia, una dosis adecuada para uso en los métodos de la invención se selecciona en función de que proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 3 % en el cambio absoluto en ppFEV1 (porcentaje de volumen espiratorio forzado predicho en un segundo) desde el ppFEV1 inicial dos días después de la administración. En una realización específica, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial dos días después de la administración. Por ejemplo, la dosis se puede seleccionar para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 10 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial dos días después de la administración.
- 40 En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR a un sujeto humano mediante nebulización a una dosis eficaz se mide mediante un aumento en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 2 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. Por ejemplo, la dosis se puede seleccionar para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 7 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración. En algunas realizaciones, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 8 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En una realización específica, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 12 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración.
- 45 Una consideración adicional o alternativa es seleccionar una dosis para uso en el método de la invención que proporcione un aumento en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 2 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. Por ejemplo, la dosis se puede seleccionar para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 7 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración. En algunas realizaciones, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 8 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En una realización específica, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 12 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración.
- 50 En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR a un sujeto humano mediante nebulización a una dosis eficaz se mide mediante un aumento en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 2 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. Por ejemplo, la dosis se puede seleccionar para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 7 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración. En algunas realizaciones, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 8 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En una realización específica, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 12 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración.
- 55 En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR a un sujeto humano mediante nebulización a una dosis eficaz se mide mediante un aumento en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 2 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. Por ejemplo, la dosis se puede seleccionar para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 7 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración. En algunas realizaciones, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 8 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En una realización específica, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 12 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración.
- 60 En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR a un sujeto humano mediante nebulización a una dosis eficaz se mide mediante un aumento en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 2 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. Por ejemplo, la dosis se puede seleccionar para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 7 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración. En algunas realizaciones, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 8 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En una realización específica, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 12 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración.
- 65 En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR a un sujeto humano mediante nebulización a una dosis eficaz se mide mediante un aumento en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En algunas realizaciones, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 2 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. Por ejemplo, la dosis se puede seleccionar para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 7 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración. En algunas realizaciones, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 8 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial una semana después de la administración. En una realización específica, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento del 12 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración.

- En algunas realizaciones, la dosis se selecciona adicional o alternativamente sobre la base de que proporciona al sujeto humano al menos un aumento máximo del 4 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración. Por ejemplo, la dosis se puede seleccionar para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento máximo del 6 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración. En una realización específica, la dosis se selecciona para proporcionar al sujeto humano al menos un aumento máximo del 8 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración.
- En algunas realizaciones, la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR mediante nebulización a una dosis superior a 9 mg proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial a los dos días siguientes a la administración. En algunas realizaciones, la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR mediante nebulización a una dosis de alrededor de 16 mg proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial a los dos días siguientes a la administración. En algunas realizaciones, la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR mediante nebulización a una dosis de alrededor de 24 mg proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial a los dos días siguientes a la administración. En algunas realizaciones, la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR mediante nebulización a una dosis de entre 11 mg y 17 mg proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial a los dos días siguientes a la administración. En algunas realizaciones, la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR mediante nebulización a una dosis de alrededor de 12 mg proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial a los dos días siguientes a la administración. En algunas realizaciones, la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR mediante nebulización a una dosis de entre 17 mg y 24 mg proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial a los dos días siguientes a la administración. En algunas realizaciones, la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR mediante nebulización a una dosis superior a 20 mg proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial a los dos días siguientes a la administración. En algunas realizaciones, la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR mediante nebulización a una dosis de alrededor de 12 mg proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial después de dos días siguientes a la administración. En algunas realizaciones, la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR mediante nebulización a una dosis de alrededor de 20 mg proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial después de dos días siguientes a la administración. En algunas realizaciones, la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR mediante nebulización a una dosis de alrededor de 12 mg proporciona al sujeto humano al menos un aumento máximo del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración. En algunas realizaciones, la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR mediante nebulización a una dosis de alrededor de 20 mg proporciona al sujeto humano al menos un aumento máximo del 5 % en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración.
- Los inventores encontraron que la administración de una composición que comprende un ARNm que codifica la proteína CFTR mediante nebulización a una dosis de entre 9 mg y 25 mg puede dar como resultado un aumento del cambio absoluto en ppFEV1 (volumen espiratorio forzado en un segundo) desde el ppFEV1 inicial dos días así como una semana después de la administración. Por lo tanto, una dosis nominal única de 12 mg, 16 mg o 20 mg o 24 mg de ARNm de CFTR puede ser particularmente adecuada para uso en los métodos de la invención. Al mismo nivel de eficacia, generalmente se prefieren dosis más bajas (por ejemplo, 12 mg o 16 mg). El aumento máximo en el cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial hasta una semana después de la administración, se observó a una dosis de entre 13 mg y 19 mg. En consecuencia, una dosis nominal única de 16 mg de ARNm de CFTR puede ser particularmente adecuada para uso en los métodos de la invención.
- En algunas realizaciones, la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención da como resultado un cambio en la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R en al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, o al menos 15 puntos con respecto a un control. En algunas realizaciones, la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención da como resultado un cambio en la puntuación del dominio respiratorio de CFQ-R en al menos 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 % o 20 % con respecto a un control.
- En algunas realizaciones, la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención da como resultado una mejora, prevención o retraso en la aparición de la exacerbación pulmonar. Como se utiliza aquí, la exacerbación pulmonar se refiere a uno o más de los siguientes signos/síntomas sino-pulmonares: cambio en el esputo, hemoptisis nueva o aumentada, aumento de la tos, aumento de la disnea, malestar/fatiga/letargo,

temperatura >38 °C (~100,4 °F), anorexia/pérdida de peso, dolor/sensibilidad sinusal, cambio en la descarga sinusal, cambio en el examen físico del tórax, disminución de la función pulmonar, e indicación radiográfica de infección pulmonar.

5 En algunas realizaciones, la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención da como resultado una prevención o reducción de la inflamación asociada con la aparición de la exacerbación pulmonar. Por ejemplo, la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención da como resultado una expresión reducida de marcadores de inflamación y/o daño pulmonar, incluyendo, pero sin limitación, proteína C reactiva, recuentos de glóbulos blancos, interleucina-8, complejos de elastasa alfa 1-antiproteasa de neutrófilos, y metaloproteínas de matriz, en sangre o suero en comparación con un control indicativo del nivel correspondiente de marcadores relevantes en un paciente con FQ sin tratamiento. Adicionalmente o como alternativa, la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención da como resultado concentraciones reducidas de esputo de mediadores lipídicos bioactivos, tales como los cisteinil leucotrienos y prostaglandina-E2, o recuentos celulares en esputo en comparación con un control indicativo del nivel correspondiente de marcadores relevantes en un paciente con FQ sin tratamiento.

10 En algunas realizaciones, la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención da como resultado un aumento de peso de al menos 1 libra, al menos 2 libras, al menos 3 libras, al menos 4 libras, al menos 5 libras, al menos 6 libras, al menos 7 libras, al menos 8 libras, al menos 9 libras, al menos 10 libras, al menos 11 libras, al menos 12 libras, al menos 13 libras, al menos al menos 14 libras o al menos 15 libras en comparación con el peso corporal previo al tratamiento.

15 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR se administra en combinación con uno o más potenciadores y/o correctores de CFTR. Los potenciadores y/o correctores de CFTR adecuados incluyen ivacaftor (nombre comercial Kalydeco®), lumacaftor (nombre comercial Orkambi®), o la combinación de ivacaftor y lumacaftor. En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR se administra en combinación con uno o más tratamientos de FQ diferentes, tales como terapias de reemplazo hormonal, terapia de reemplazo hormonal de tiroides, fármacos inflamatorios no esteroideos, y dronabinol recetado (Marinol®) durante el tratamiento.

20 En algunas realizaciones, el paciente con FQ recibe una terapia moduladora de CFTR concomitante. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR se administra durante la pauta de tratamiento con ARNm de CFTR. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR se administra antes de comenzar la pauta de tratamiento con ARNm de CFTR. Normalmente, el ppFEV1 inicial se mide en el paciente con FQ después de la administración previa de la terapia concomitante con modulador de CFTR. En algunas realizaciones, la terapia concomitante con modulador de CFTR se inicia después de la pauta de tratamiento con ARNm de CFTR.

25 No todos los pacientes con FQ responden al tratamiento con modulador de CFTR que está disponible o en desarrollo. En consecuencia, los pacientes con FQ que no son aptos para el tratamiento con uno o más de ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, VX-659, VX-445, VX-152, VX-440, VX-371, VX-561, VX-659 se benefician particularmente de las composiciones y métodos de la invención.

30 En algunas realizaciones, los potenciadores y/o correctores de CFTR y/u otros tratamientos de fibrosis quística pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, los potenciadores y/o correctores de CFTR y/u otros tratamientos de fibrosis quística pueden administrarse 1 hora o más, 2 horas o más, 4 horas o más, 6 horas o más, 8 horas o más, 10 horas o más, 12 horas o más, 18 horas o más, 24 horas o más, 36 horas o más, 48 horas o más, 72 horas o más, 1 semana o más, 2 semanas o más, 3 semanas o más, o 1 mes o más antes o después de la administración de un ARNm de CFTR de acuerdo con la invención.

50 **Farmacocinética y distribución tisular**

De acuerdo con la presente invención, la administración de una formulación que comprende un ARNm de CFTR da como resultado la administración del ARNm y la proteína CFTR codificada en diversos tejidos diana descritos aquí. En particular, la administración de una formulación que comprende un ARNm de CFTR de acuerdo con la presente invención da como resultado un nivel o actividad terapéutica o clínicamente eficaz de CFTR en el tejido diana. En diversas realizaciones, un tejido diana incluye pulmón, páncreas, riñón, hígado, bazo, testículos/ovarios, glándulas salivales, glándulas sudoríparas, corazón y cerebro. En algunas realizaciones, un tejido diana es pulmón. En algunas realizaciones, un tejido diana es el lóbulo superior (es decir, superior) del pulmón derecho o izquierdo. En algunas realizaciones, un tejido diana es el lóbulo inferior (es decir, inferior) del pulmón derecho o izquierdo. En algunas realizaciones, un tejido diana es el lóbulo medio del pulmón derecho.

60 En algunas realizaciones, un tejido diana es el segmento apical del pulmón derecho o el segmento apicoposterior del pulmón izquierdo. En algunas realizaciones, un tejido diana es el segmento posterior del pulmón derecho. En algunas realizaciones, un tejido diana es el segmento anterior del pulmón derecho o izquierdo. En algunas realizaciones, un tejido diana es el segmento superior del pulmón derecho o izquierdo. En algunas realizaciones,

- 5 un tejido diana es el segmento basal lateral del pulmón derecho o izquierdo. En algunas realizaciones, un tejido diana es el segmento basal anterior del pulmón derecho. En algunas realizaciones, un tejido diana es el segmento basal anteromedial del pulmón izquierdo. En algunas realizaciones, un tejido diana es el segmento lateral del pulmón derecho. En algunas realizaciones, un tejido diana es el segmento medial del pulmón derecho. En algunas realizaciones, un tejido diana es el segmento lingular superior del pulmón izquierdo. En algunas realizaciones, un tejido diana es el segmento lingular inferior del pulmón izquierdo. En algunas realizaciones, un tejido diana es el segmento basal posterior del pulmón derecho o izquierdo. En algunas realizaciones, un tejido diana es el segmento basal medial del pulmón derecho.
- 10 En realizaciones particulares, un tejido diana son células epiteliales en el pulmón. En algunas realizaciones, un tejido diana son células musculares lisas en el pulmón. En alguna realización, un tejido diana son células epiteliales del conducto pancreático. En alguna realización, un tejido diana son células epiteliales de conductos biliares. En alguna realización, un tejido diana son células epiteliales de las glándulas salivales. En alguna realización, un tejido diana son células epiteliales renales. En alguna realización, un tejido diana son células beta-S en espirales
- 15 secretoras de glándulas sudoríparas. En alguna realización, un tejido diana son células epiteliales del aparato reproductor.
- 20 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención alcanza un nivel de expresión o actividad de proteína CFTR que es al menos 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 95 % del nivel normal de expresión o actividad de la proteína CFTR en un tejido diana descrito aquí. En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención alcanza un nivel de expresión o actividad de la proteína CFTR que aumenta al menos 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces o 10 veces en comparación con un control (por ejemplo, nivel endógeno de proteína o actividad sin o antes del tratamiento de acuerdo con la invención, o un nivel de referencia histórico) en
- 25 un tejido diana descrito aquí.
- 30 En general, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención tiene un tiempo medio suficientemente largo en un tejido diana descrito aquí. En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención tiene una vida media de al menos aproximadamente 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, 25 horas, 30 horas, 35 horas, 40 horas, 3 días, 7 días, 14 días, 21 días, o un mes. En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención da como resultado un nivel o actividad de proteína CFTR detectable en un tejido diana (por ejemplo, el pulmón) o el torrente sanguíneo después de 12 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas, 48 horas, 54 horas, 60 horas, 66 horas,
- 35 72 horas, 78 horas, 84 horas, 90 horas, 96 horas, 102 horas, una semana, dos semanas, tres semanas, o un mes después de la administración. El nivel o actividad detectable se puede determinar utilizando diversos métodos conocidos en la técnica
- 40 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención da como resultado un aumento del nivel o actividad de la proteína CFTR en el tejido pulmonar del lóbulo superior en, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 100 veces, 500 veces, 1000 veces, o 1500 veces en comparación con un control (por ejemplo, nivel endógeno de proteína o actividad sin o antes del tratamiento de acuerdo con la invención, o un nivel de referencia histórico).
- 45 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención da como resultado un aumento del nivel o actividad de la proteína CFTR en el tejido pulmonar del lóbulo inferior en, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 100 veces, 500 veces, 1000 veces, o
- 50 1500 veces en comparación con un control (por ejemplo, nivel endógeno de proteína o actividad sin o antes del tratamiento de acuerdo con la invención, o un nivel de referencia histórico).
- 55 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención da como resultado un aumento del nivel o actividad de la proteína CFTR en el tejido pulmonar del lóbulo medio en, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 100 veces, 500 veces, 1000 veces, o 1500 veces en comparación con un control (por ejemplo, nivel endógeno de proteína o actividad sin o antes del tratamiento de acuerdo con la invención, o un nivel de referencia histórico).
- 60 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención da como resultado un aumento del nivel o actividad de la proteína CFTR en tejidos pulmonares distales en, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 100 veces, 200 veces, 300 veces, 400 veces, o 500 veces en comparación con un control (por ejemplo, nivel endógeno de proteína o actividad sin o antes del
- 65 tratamiento de acuerdo con la invención, o un nivel de referencia histórico).

- 5 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención da como resultado un aumento del nivel o actividad de la proteína CFTR en el tejido pulmonar periférico distal en, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 100 veces, 200 veces, o 300 veces en comparación con un control (por ejemplo, nivel endógeno de proteína o actividad sin o antes del tratamiento de acuerdo con la invención, o un nivel de referencia histórico).
- 10 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención da como resultado un aumento del nivel o actividad de la proteína CFTR en el tejido pulmonar periférico lateral en, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 100 veces, 500 veces, 1000 veces, o 1500 veces en comparación con un control (por ejemplo, nivel endógeno de proteína o actividad sin o antes del tratamiento de acuerdo con la invención, o un nivel de referencia histórico).
- 15 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención da como resultado un aumento del nivel o actividad de la proteína CFTR en el tejido pulmonar periférico medial en, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 100 veces, 500 veces, o 1000 veces en comparación con un control (por ejemplo, nivel endógeno de proteína o actividad sin o antes del tratamiento de acuerdo con la invención, o un nivel de referencia histórico).
- 20 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención da como resultado un aumento del nivel o actividad de la proteína CFTR en el tejido pulmonar medio en, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 100 veces, 150 veces, 200 veces, 250 veces, 300 veces, 350 veces, 400 veces, 400 veces, o 500 veces en comparación con un control (por ejemplo, nivel endógeno de proteína o actividad sin o antes del tratamiento de acuerdo con la invención, o un nivel de referencia histórico).
- 25 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR suministrado de acuerdo con la presente invención da como resultado un aumento del nivel o actividad de la proteína CFTR en el tejido pulmonar proximal en, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 100 veces, 500 veces, 1000 veces, o 1500 veces en comparación con un control (por ejemplo, nivel endógeno de proteína o actividad sin o antes del tratamiento de acuerdo con la invención, o un nivel de referencia histórico).
- 30 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR administrado de acuerdo con la presente invención da como resultado una proteína CFTR o actividad detectable en la laringe, la tráquea, el corbinato nasal, y/o el fluido de lavado broncoalveolar (BALF). En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR administrado de acuerdo con la presente invención da como resultado una proteína CFTR o actividad detectable en sangre. En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR administrado de acuerdo con la presente invención da como resultado una proteína CFTR o actividad detectable en pulmón, páncreas, riñón, hígado, bazo, testículos/ovarios, glándulas salivales, glándulas sudoríparas, corazón y cerebro.
- 35 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR administrado de acuerdo con la presente invención da como resultado un aumento del nivel de proteína CFTR o de actividad en la laringe, la tráquea, los ganglios linfáticos traqueobronquiales, y/o la sangre, por ejemplo al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 100 veces, 500 veces, 1000 veces, o 1500 veces en comparación con un control (por ejemplo, nivel endógeno de proteína o actividad sin o antes del tratamiento de acuerdo con la invención, o un nivel de referencia histórico).
- 40 En algunas realizaciones, un ARNm de CFTR administrado de acuerdo con la presente invención da como resultado un aumento del nivel de proteína CFTR o de actividad en la laringe, la tráquea, los ganglios linfáticos traqueobronquiales, y/o la sangre, por ejemplo al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 100 veces, 500 veces, 1000 veces, o 1500 veces en comparación con un control (por ejemplo, nivel endógeno de proteína o actividad sin o antes del tratamiento de acuerdo con la invención, o un nivel de referencia histórico).
- 45 La expresión de ARNm de CFTR se puede detectar o cuantificar mediante qPCR en ARN purificado a partir de muestras de tejido. La expresión de la proteína CFTR se puede determinar midiendo las respuestas inmunitarias a la proteína CFTR. En algunas realizaciones, el anticuerpo IgG contra la proteína CFTR se mide mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas en muestras de suero recogidas. En algunas realizaciones, las respuestas de células T específicas de CFTR se evalúan utilizando células mononucleares de sangre periférica recogidas. En algunas realizaciones, las respuestas de células T a CFTR se miden mediante un de inmunoensayo ligado a enzimas de interferón y humano, como se describe por Calcedo et al. (Calcedo et al., Hum Gene Ther Clin Dev. (2013) 24:108-15). La evaluación cualitativa de la proteína CFTR también se puede realizar mediante análisis de transferencia Western. La actividad de la proteína CFTR se puede medir mediante la actividad del canal de cloruro de CFTR en células tisulares apropiadas. Se registra un potencial estable con el valor medio de un intervalo de puntuación de 10 segundos después de la perfusión de la disolución. La actividad de CFTR se estima por el cambio en la diferencia de potencial después de la perfusión con isoproterenol libre de cloruro. En la técnica se conocen otros diversos métodos, y se pueden utilizar para determinar la expresión o actividad de ARNm de CFTR y proteína CFTR.
- 50
- 55
- 60
- 65

EJEMPLOS

Si bien ciertos compuestos, composiciones y métodos 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. Formulación de la composición de LNP de ARNm-hCFTR

El medicamento utilizado en los estudios clínicos descritos en los Ejemplos 2-4 es un ARNm de hCFTR con codones optimizados (CO) encapsulado dentro de una nanopartícula lipídica (LNP) que comprende ICE, DOPE y DMG-PEG-2K formulado en trehalosa al 10 % (véase la Formulación 1 en la Tabla D).

Tabla 3. Características clave del producto farmacéutico utilizado en los estudios clínicos (Formulación 1)

ARNm de CFTR	de Caperuza en 5'	ICE: DOPE: DMG-PEG-2K	Diluyente	Tamaño promedio de partícula	Relación N/P
SEQ ID NO:28	m7G(5')ppp(5') (2'OMeG)	60:35:5	trehalosa al 10 %	40-60 nm	4

Antes de su administración, el producto farmacéutico se preparó reconstituyendo un polvo seco liofilizado en una disolución acuosa que se puede nebulizar.

ICE es un lípido ionizable que proporciona un entorno cargado positivamente a un pH bajo para facilitar la encapsulación eficiente de la sustancia farmacológica de ARNm cargada negativamente; también puede desempeñar un papel clave en la interacción con la superficie celular para permitir la captación celular. DOPE es un lípido bipolar que se ha informado que tiene propiedades fusogénicas para mejorar la captación y liberación de la carga útil del fármaco; DMG-PEG-2K es un lípido PEGilado que proporciona control sobre el tamaño de partícula y la estabilidad de las nanopartículas, y puede proporcionar propiedades mucopenetrantes mejoradas para la captación pulmonar. La relación molar relativamente alta del lípido PEGilado con respecto a los otros componentes lipídicos, ICE y DOPE (5 % frente al 60 % y 35 %, respectivamente), puede promover además la mucopenetración de las LNP.

Ejemplo 2. Diseño de ensayos clínicos para evaluar la eficacia de las LNP de ARNm de hCFTR en el tratamiento de la fibrosis quística

Este ejemplo muestra un diseño de ensayo clínico ejemplar del estudio primero en humanos para evaluar la eficacia de las LNP cargadas con ARNm de hCFTR en pacientes con fibrosis quística.

El ensayo clínico aleatorizado, bi-enmascarado y controlado con placebo se diseñó para evaluar la seguridad y eficacia de la administración del ARNm de hCFTR mediante nebulización. Se realizó un ensayo clínico con 12 pacientes con fibrosis quística con mutaciones de clase I y/o clase II. La mayoría de los pacientes en el estudio tenían al menos una mutación F508del, y varios tenían mutaciones F508del heterocigóticas. Otros pacientes tenían otras mutaciones de clase I u otras de clase II, incluyendo G542X (clase I), R553X (clase I), CFTRdele2,3 (clase I), G542X (clase I) o N1303K (clase II). Un paciente tenía dos mutaciones distintas de F508del y no era susceptible al tratamiento con ningún modulador de molécula pequeña, por ejemplo KALYDECO® (ivacaftor), ORKAMBI® (combinación lumacaftor/ivacaftor) o SYMDEKO® (combinación tezacaftor/ivacaftor). Los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con un fármaco combinado lumacaftor/ivacaftor (ORKAMBI®) o un fármaco combinado tezacaftor/ivacaftor (SYMDEKO®) se permitieron en el estudio y pudieron continuar con su tratamiento con modulador, siempre que hubieran recibido dicho medicamento durante al menos 28 días antes de la visita de selección y permanecieran en él durante toda la duración del estudio a una dosis estable. Los pacientes se asignaron a uno de cuatro grupos de tratamiento: dosis de 8 mg, dosis de 16 mg, dosis de 24 mg y placebo.

Todas las dosis se administraron a través de un nebulizador de malla vibrante manual en un entorno clínico, y se siguió a los pacientes durante al menos 1 mes después de la dosis antes de dar a conocer sus tratamientos y analizarlos.

Ejemplo 3. Eficacia y seguridad del tratamiento de la fibrosis quística con una dosis única de LNP de ARNm de hCFTR por administración pulmonar

Estos ejemplos describen un estudio primero en humanos para tratar pacientes con FQ con LNP cargadas con ARNm de hCFTR mediante nebulización, de acuerdo con el diseño del ensayo clínico descrito en el Ejemplo 2.

Se administró a los pacientes una dosis única de ARNm de hCFTR (8 mg, 16 mg, 24 mg o placebo) mediante administración pulmonar a través de nebulización de acuerdo con el diseño del estudio en la Tabla 4 y en el Ejemplo 2. Para el grupo de placebo, se administró disolución salina. Para evaluar la eficacia del ARNm de hCFTR en el

tratamiento de pacientes con fibrosis quística, se monitorizó el porcentaje de volumen espiratorio forzado predicho en un segundo (ppFEV1), que es una medida primaria de la función pulmonar, en puntos de tiempo predefinidos a lo largo de 29 días después de la administración. Los valores de ppFEV1 medidos en cada punto temporal se compararon con el ppFEV1 inicial para determinar el cambio absoluto en ppFEV1 en cada punto temporal predefinido. El ppFEV1 medio para cada grupo de dosis por visita hasta el día 8 se muestra en la Figura 1. En la Tabla 4 se resume el cambio absoluto medio desde el inicio en ppFEV1 por visita y grupo de dosis hasta el día 29.

Tabla 4. Resumen del cambio absoluto en ppFEV1 desde el ppFEV1 inicial.

Dosis	ppFEV1 inicial medio (SE)	Cambio absoluto de ppFEV1 medio						Cambio máximo del ppFEV1 medio inicial (SE) hasta el día 8	Cambio máximo del ppFEV1 medio inicial (SE) hasta el día 29
		Día 1*	Día 2	Día 3	Día 8	Día 15	Día 29		
8 mg	53,3 (4,2)	3,66 (0,54)	2,78 (1,06)	3,42 (1,32)	-1,24 (1,75)	-0,24 (2,10)	3,10 (2,83)	4,45 (0,37)	5,82 (1,33)
16 mg	72,0 (3,8)	7,22 (4,21)	11,21 (5,96)	11,38 (2,97)	9,19 (1,03)	5,56 (0,70)	4,66 (2,69)	15,65 (3,35)	15,65 (3,35)
24 mg	79,0 (4,1)	2,45 (0,31)	8,62 (6,47)	6,58 (2,78)	2,29 (1,82)	0,48 (3,03)	-5,26 (7,54)	9,68 (5,87)	10,29 (5,62)
Placebo	60,5 (10,7)	2,03 (2,17)	0,40 (1,41)	-0,17 (0,83)	-0,61 (2,30)	0,02 (0,79)	0,75 (2,47)	3,22 (1,55)	4,49 (1,33)

*8 horas después de la dosis

Como se muestra en las Figuras 2 y 3, en varios pacientes, principalmente en el grupo de dosis de 16 mg, se observaron aumentos en ppFEV1 durante los 8 días posteriores al tratamiento. En particular, se observó un aumento en el ppFEV1 en un paciente con una mutación no susceptible a moduladores disponibles actualmente. Además, se observaron aumentos de ppFEV1 en pacientes que ya estaban tomando moduladores (sobre cualquier aumento ya logrado por los moduladores), lo que indica la eficacia de la LNP de ARNm de hCFTR para mejorar la función pulmonar. La mejora temprana en ppFEV1 sugiere que la formulación de LNP está cruzando la capa mucosa en estos pacientes después de una dosis única, y permite la producción de proteína CFTR funcional. Además, el tratamiento se toleró generalmente bien a los niveles de dosis bajos (8 mg) y medios (16 mg). A una dosis de 24 mg, ciertos pacientes experimentaron reacciones febriles leves a moderadas que fueron transitorias y autolimitantes, y también proporcionaron evidencia adicional de la administración exitosa del producto farmacéutico pensado como la mucosidad al epitelio. No se produjeron acontecimientos adversos graves a ningún nivel de dosis.

En general, este ejemplo muestra que la administración de las LNP de ARNm de hCFTR mediante nebulización a pacientes con FQ de acuerdo con la presente invención es eficaz para mejorar la función pulmonar de los pacientes sin efectos secundarios graves.

Ejemplo 4. Eficacia de múltiples dosis de ARNm de CFTR inhalado terapéutico en pacientes adultos con FQ

El estudio en este Ejemplo está diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de múltiples dosis ascendentes del producto farmacéutico del Ejemplo 1.

Los pacientes con FQ se asignan a uno de cinco grupos de tratamiento: dosis de 8 mg, dosis de 12 mg, dosis de 16 mg, o dosis de 20 mg (dosis nominal de ARNm), y placebo. Se administra un total de cinco dosis a los pacientes, cada dosis se administra semanalmente mediante nebulización. La prueba de la dosis de 20 mg dependerá de que la dosis de 20 mg sea bien tolerada en el estudio similar a la descrita en el Ejemplo 3. La seguridad, tolerabilidad y eficacia se evalúan como se describe en el Ejemplo 3.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) para uso en un método para tratar la fibrosis quística (FQ) en un sujeto humano, en la que el método comprende la administración de la composición por nebulización a una dosis de entre 5 13 mg y 19 mg que proporciona al sujeto humano al menos un aumento del 3 % en el cambio absoluto en pFEV1 (porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en un segundo) de ppFEV1 inicial a los dos días después de la administración, en la que el ARNm se encapsula en nanopartículas lipídicas.
2. La composición para uso según la reivindicación 1, en la que la composición se nebuliza a una dosis de 16 mg.
3. La composición para uso según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que:
- el sujeto humano sufre o está en riesgo de padecer trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC); o
 - el sujeto humano está en riesgo de fibrosis; o
 - el sujeto humano sufre de fibrosis quística.
4. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:
- el sujeto humano tiene una mutación de clase I; o
 - el sujeto humano tiene una mutación de clase II; opcionalmente en la que el sujeto humano tiene una mutación F508del, opcionalmente en la que la mutación F508del es heterocigótica u homocigótica; o
 - el sujeto humano tiene una mutación de clase I y una mutación de clase II; opcionalmente en la que el sujeto humano tiene una mutación F508del, opcionalmente en la que la mutación F508del es heterocigótica u homocigótica.
5. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el sujeto humano no tiene una mutación F508del.
6. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el sujeto humano tiene una mutación del gen CFTR seleccionada de:
- una mutación de clase I que da como resultado la síntesis proteica defectuosa, por ejemplo una mutación no codificante, de desplazamiento de marco, o de ajuste aberrante, seleccionada de 1078delT, 1154 insTC, 1525-2A > G, 1717-1G > A, 1898+1G > A, 2184delA, 2184 insA, 3007delG, 3120+1G > A, 3659delC, 3876delA, 3905insT, 394delTT, 4010delA, 4016insT, 4326delTC, 4374+1G > T, 441delA, 556delA, 621+1G > T, 621-1G > T, 711+1G > T, 875+1G > C, E1104X, E585X, E60X, E822X, G542X, G551D/R553X, Q493X, Q552X, Q814X, R1066C, R1162X, R553X, V520F, W1282X, Y1092X;
 - una mutación de clase II que da como resultado un procesamiento y tráfico anormales seleccionados de A559T, D979A, ΔF508 (incluyendo F508del), ΔI507, G480C, G85E, N1303K, S549I, S549N, S549R;
 - una mutación de clase III que da como resultado una regulación/control defectuoso del canal seleccionada de G1244E, G1349D, G551D, G551S, G85E, H199R, I1072T, I48T, L1077P, R560T, S1255P, S549N (R75Q);
 - una mutación de clase IV que da como resultado una conductancia de canal disminuida seleccionada de A800G, D1152H, D1154G, D614G, delM1140, E822K, G314E, G576A, G622D, G85E, H620Q, I1139V, I1234V, L1335P, M1137V, P67L, R117C, R117P, R117H, R334W, R347H, R347P, R347P/R347H, R792G, S1251N, V232D; o
 - una mutación de clase V que da como resultado una síntesis y/o tráfico reducidos seleccionados de 2789+5G > A, 3120G > A, 3272-26A > G, 3849+10kbC > T, variante 5T, 621+3A > G, 711+3A > G, A445E, A455E, IVS8 poli T, P574H, 875+1G > C.
7. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:
- el método incluye primero una etapa de seleccionar el sujeto humano para el tratamiento basándose en la presencia de una mutación de clase I y/o clase II; y/o
 - el método incluye primero una etapa de seleccionar el sujeto humano para el tratamiento basándose en la ausencia de una mutación F508del.
8. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el sujeto humano recibe terapia concomitante con modulador de CFTR, opcionalmente en la que:
- la terapia concomitante con modulador de CFTR se selecciona de ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, o una combinación de los mismos; o
 - la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende ivacaftor; o
 - la terapia concomitante con modulador CFTR comprende lumacaftor; o
 - la terapia concomitante con modulador de CFTR comprende tezacaftor; o
 - la terapia concomitante con modulador CFTR comprende VX-659; o
 - la terapia concomitante con modulador CFTR comprende VX-445; o
 - la terapia concomitante con modulador CFTR comprende VX-152; o
 - la terapia concomitante con modulador CFTR comprende VX-440; o
 - la terapia concomitante con modulador CFTR comprende VX-371; o
 - la terapia concomitante con modulador CFTR comprende VX-561.

9. La composición para uso según la reivindicación 8, en la que el ppFEV1 inicial se mide en el sujeto humano después de la administración previa al sujeto humano de la terapia concomitante con modulador de CFTR.

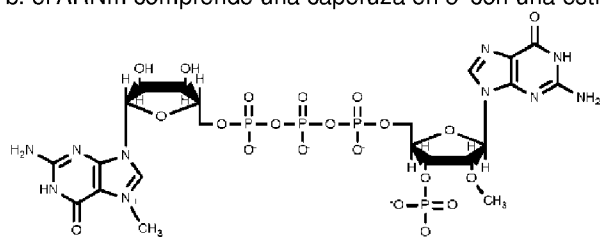
5 10. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el sujeto humano no es apto para el tratamiento con uno o más de ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, VX-659, VX-445, VX-152, VX-440, VX-371, VX-561, VX-659.

10 11. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el sujeto humano tiene el ppFEV1 inicial de entre alrededor de 50 % y 80 % de la normalidad prevista, opcionalmente en la que el sujeto humano tiene el ppFEV1 inicial de entre alrededor de 50 % y 60 %, alrededor de 60 % y 70 %, o alrededor de 70 % y 80 % de la normalidad prevista.

15 12. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:

a. el ARNm comprende una secuencia nucleotídica de SEQ ID NO:28;

b. el ARNm comprende una caperuza en 5' con una estructura de



c. el ARNm tiene un nivel de encaperuzamiento de al menos 70 %; y/o

d. el ARNm no está modificado.

20

13. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:

a. cada nanopartícula lipídica comprende un lípido modificado con PEG, opcionalmente en la que la nanopartícula lipídica comprende el lípido modificado con PEG en una relación molar del 3 % o mayor del contenido total de lípidos de la nanopartícula lipídica, opcionalmente en la que la nanopartícula lipídica comprende el lípido modificado con PEG en una relación molar del 4 % o mayor del contenido total de lípidos de la nanopartícula lipídica, opcionalmente en la que la nanopartícula lipídica comprende el lípido modificado con PEG en una relación molar del 5 % o mayor del contenido total de lípidos de la nanopartícula lipídica; o

b. las nanopartículas lipídicas tienen un nivel de encapsulación de al menos 80 %; y/o

c. las nanopartículas lipídicas tienen un tamaño promedio que oscila de 40 nM a 60 nM.

30

14. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es una disolución acuosa que comprende las nanopartículas lipídicas, opcionalmente en la que:

a. la concentración del ARNm que codifica la proteína CFTR oscila de 0,5 mg/ml a 0,8 mg/ml, opcionalmente en la que la concentración es 0,6 mg/ml; y/o

35 b. el método comprende reconstituir primero el polvo seco liofilizado en la disolución acuosa antes de la nebulización; y/o

c. cada nanopartícula lipídica tiene sólo tres componentes lipídicos, opcionalmente en la que:

i. los tres componentes lipídicos son un lípido catiónico, un lípido auxiliar y un lípido modificado con PEG, opcionalmente en la que la relación molar de lípido catiónico:lípido auxiliar:lípido modificado con PEG en cada nanopartícula lipídica es 60:35:5; o

40 ii. el lípido catiónico es éster de imidazol colesterol (ICE), el lípido auxiliar es 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE), y el lípido modificado con PEG es 1,2-dimiristoil-sn-glicerol, metoxipolietilenglicol (DMG-PEG-2K), opcionalmente en el que la relación molar de ICE:DOPE:DMG-PEG-2K en cada nanopartícula lipídica es 60:35:5.

45

15. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:

a. la composición comprende trehalosa, opcionalmente en la que la trehalosa está presente en una concentración de al menos 10 % (p/v); y/o

b. la composición se nebuliza a una velocidad que oscila de 0,2 ml/minuto a 0,5 ml/minuto; y/o

50 c. la composición se nebuliza utilizando un nebulizador de malla vibrante.

PPFEV1 MEDIO (SE) POR VISITA Y GRUPO DE DOSIS

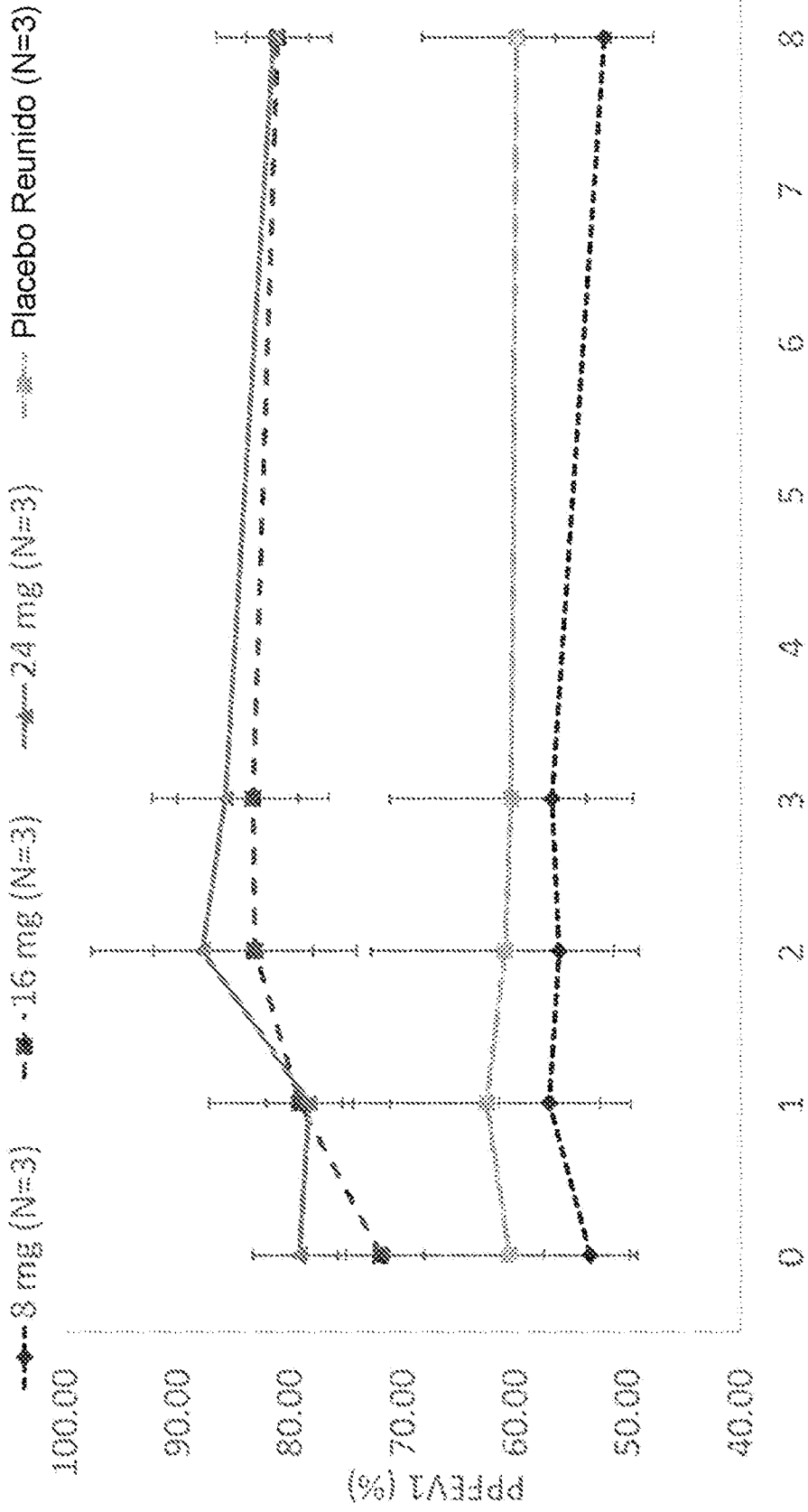


Figura 1

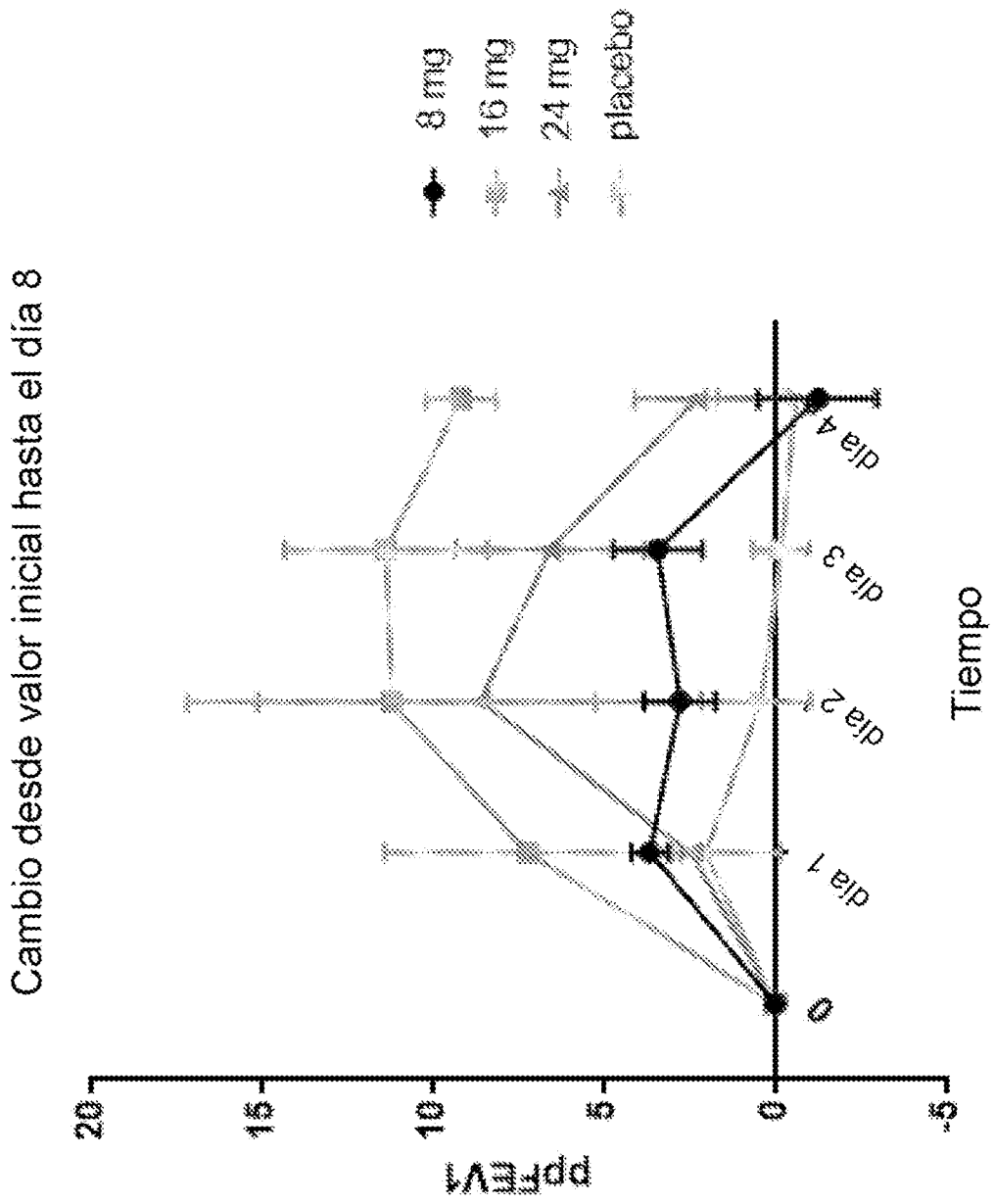


Figura 2

Cambio absoluto medio (SE) desde el inicio en ppFEV1 por grupo de dosis y visita hasta el día 8 del estudio

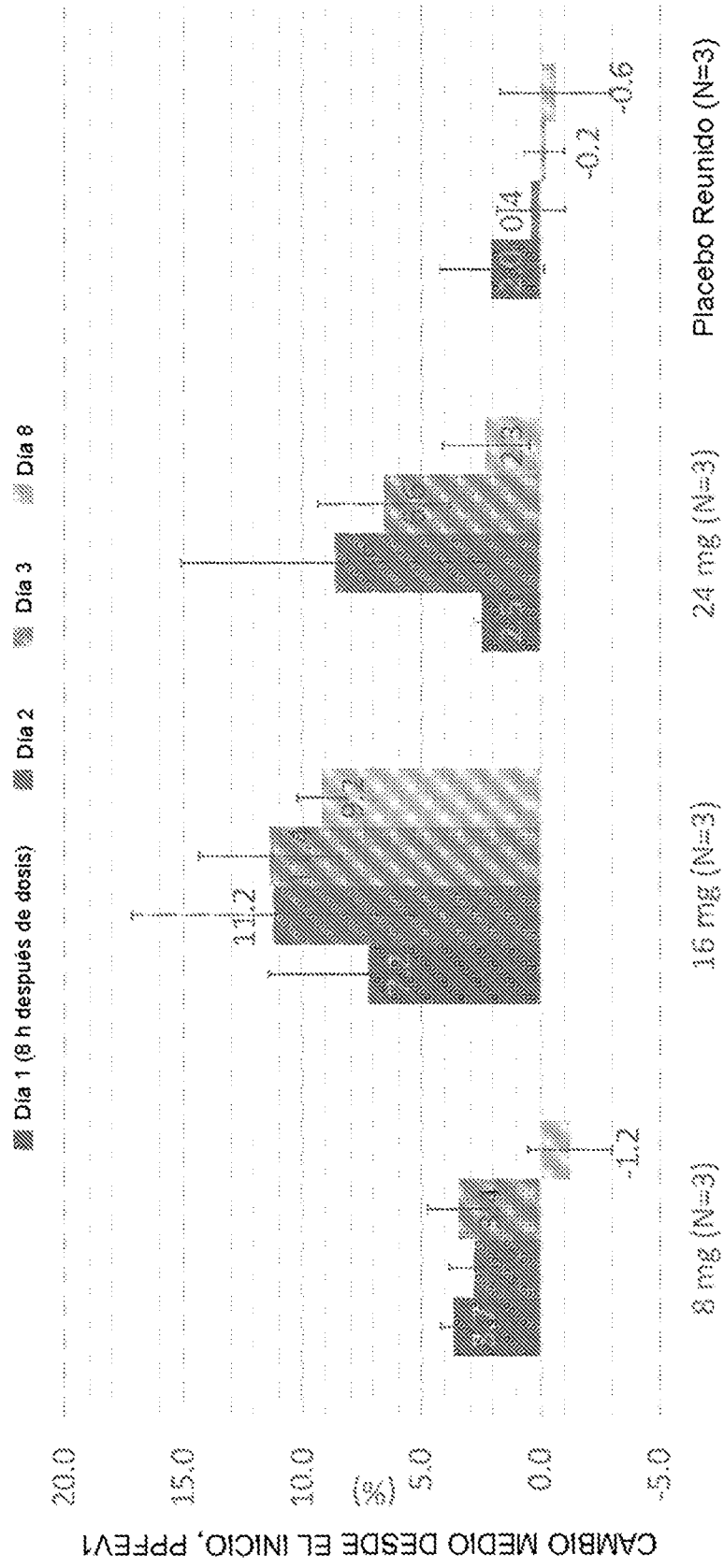


Figura 3