

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 864 878**

51 Int. Cl.:

C12N 15/88 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/7088 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2013** **PCT/US2013/044771**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013** **WO13185069**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2013** **E 13800103 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **05.06.2024** **EP 2858679**

54 Título: **Administración pulmonar de ARN, a células objetivo no pulmonares**

30 Prioridad:

08.06.2012 US 201261657452 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
23.10.2024

73 Titular/es:

TRANSLATE BIO, INC. (50.0%)
200 West Street
Waltham, MA 02451, US y
ETHRIS GMBH (50.0%)

72 Inventor/es:

HEARTLEIN, MICHAEL;
GUILD, BRAYDON CHARLES;
DEROSA, FRANK;
RUDOLPH, CARSTEN y
PLANK, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 864 878 T5

DESCRIPCIÓN

Administración pulmonar de ARN, a células objetivo no pulmonares

5 ANTECEDENTES

La terapia génica convencional implica el uso de ADN para la inserción de la información genética deseada en las células huésped. El ADN introducido en la célula habitualmente se integra en el genoma de una o más células transfectadas, permitiendo una acción duradera del material genético introducido en el huésped. Aunque puede haber beneficios sustanciales para dicha acción sostenida, la integración de ADN exógeno en el genoma del huésped también puede tener muchos efectos perjudiciales. Por ejemplo, es posible que el ADN introducido se inserte en un gen intacto, lo que da como resultado una mutación que impide o incluso elimina totalmente la función del gen endógeno. Por tanto, la terapia génica con ADN puede dar como resultado el deterioro de una función genética vital en el huésped tratado como, por ejemplo, la eliminación o la producción perjudicialmente reducida de una enzima esencial o la interrupción de un gen crítico para la regulación del crecimiento celular, lo que da como resultado una proliferación celular no regulada o cancerosa. Además, con la terapia génica basada en el ADN convencional es necesario que la expresión eficaz del producto génico deseado incluya una secuencia promotora fuerte, que de nuevo puede llevar a cambios no deseables en la regulación de la expresión génica normal en la célula. También es posible que el material genético basado en ADN dé como resultado a la inducción de anticuerpos anti-ADN no deseados, que a su vez, pueden activar una respuesta inmune posiblemente fatal.

Al contrario que el ADN, el uso del ARN como un agente de terapia génica es sustancialmente más seguro ya que (1) el ARN no implica el riesgo de ser integrado establemente en el genoma de la célula transfectada, eliminando por tanto la preocupación de que el material genético introducido altere el funcionamiento normal de un gen esencial, o provoque una mutación que dé como resultado efectos nocivos u oncogénicos; (2) no se requieren secuencias promotoras extrañas para la traducción eficaz de la proteína codificada, evitando de nuevo posibles efectos secundarios perjudiciales; (3) al contrario que el ADN plasmídico (ADNp), el ARN mensajero (ARNm) carece de motivos CpG inmunogénicos de tal manera que no se generan anticuerpos anti-ARN; y (4) cualquier efecto perjudicial que resulte del ARNm basado en la terapia génica sería de duración limitada debido a la vida media relativamente corta del ARN. Además, en muchas aplicaciones, la naturaleza transitoria de la transferencia de ARNm a las células, es decir, en donde la duración de cualquier efecto terapéutico está limitada por la vida útil del ARNm y el producto proteico en las células, es más deseable que el efecto potencialmente más duradero logrado usando terapia génica basada en ADN. Además, no es necesario que el ARNm se introduzca en el núcleo para realizar su función, evitando así una barrera importante para la terapia génica basada en ADN.

Una razón por la que la terapia génica basada en ARNm no se ha usado más en el pasado es que el ARNm es mucho menos estable que el ADN, especialmente cuando alcanza el citoplasma de una célula y se expone a enzimas degradantes. La presencia de un grupo hidroxilo en el segundo carbono de la fracción de azúcar en el ARNm provoca un impedimento estérico que evita que el ARNm forme la estructura de doble hélice más estable del ADN y, por tanto, hace que el ARNm sea más propenso a la degradación hidrolítica. Como resultado, hasta hace poco, se creía ampliamente que el ARNm era demasiado lábil para soportar los protocolos de transfección.

Los avances en las modificaciones estabilizadoras del ARN han despertado más interés en el uso de ARNm en lugar del ADN plasmídico en la terapia génica. Sin embargo, a pesar de la estabilidad aumentada del ARNm modificado, la administración de ARNm a las células in vivo de una manera que permita niveles terapéuticos de producción de proteínas sigue siendo un desafío, particularmente para el ARNm que codifica proteínas de longitud completa. Se ha logrado cierto éxito usando vectores virales para introducir ARNm en un huésped, sin embargo, la transfección de ARNm usando vectores virales puede resultar en una respuesta inmune adversa. En algunas circunstancias, el vector viral puede incluso integrarse en el genoma del huésped. Además, la producción de vectores virales de grado clínico también es cara y requiere mucho tiempo. También puede resultar difícil controlar la administración dirigida del material genético introducido usando vectores virales.

La administración no viral de ARNm puede lograrse usando la inyección de ácidos nucleicos desnudos, poliplexes, lipoplexes o ARNm atrapado en liposomas, administración biolística mediante pistola de genes, administración mediada por portadores particulados y electroporación. Los vehículos de transfección o administración no virales son generalmente menos tóxicos, menos inmunogénicos y más fáciles y menos costosos de preparar que los vectores virales para la administración de ARNm. Ciertos vehículos de administración, como los vehículos de administración de lípidos o polímeros catiónicos, también pueden ayudar a proteger el ARNm transfectado de las ARNasas endógenas.

La administración liposomal de ácidos nucleicos se ha empleado como un medio para efectuar la administración específica del sitio de terapias basadas en ADN plasmídico encapsulado, oligonucleótidos antisentido, ARN interferente corto y microARN. Sin embargo, la administración eficiente y terapéuticamente eficaz de ARNm a células y tejidos objetivo, así como la posterior transfección de dichas células y tejidos objetivo sigue siendo un desafío técnico, en particular para la administración de ARNm que codifican proteínas de longitud

completa. Es importante diseñar sistemas de administración liposomal que proporcionen suficiente estabilidad para alcanzar las células objetivo deseadas y la capacidad de liberar eficazmente sus materiales encapsulados a dichas células objetivo para permitir la traducción de proteína funcional a niveles terapéuticamente eficaces.

Muchos lípidos catiónicos que se emplean para construir tales vehículos de administración basados en liposomas son tóxicos para las células objetivo cuando se usan para administrar cantidades terapéuticamente eficaces del agente encapsulado. Por consiguiente, la toxicidad asociada con los lípidos catiónicos representa un obstáculo significativo para su uso general como vehículos de administración no virales, particularmente en las cantidades necesarias para administrar con éxito cantidades terapéuticamente eficaces de ARNm a las células objetivo.

Hasta la fecha, se ha logrado un progreso significativo usando la terapia génica de ARNm en aplicaciones, particularmente para las que los niveles bajos de traducción no han sido un factor limitativo, como la inmunización con antígenos que codifican ARNm. Los ensayos clínicos que implican la vacunación contra antígenos tumorales mediante inyección intradérmica de ARNm desnudo o complejo con protamina han demostrado viabilidad, falta de toxicidad y resultados prometedores. X. Su et al., *Mol. Pharmaceutics* 8:774-787 (2011). Sin embargo, los niveles bajos de traducción pueden restringir la explotación de la terapia génica basada en ARNm en otras aplicaciones que requieren niveles más altos de estabilidad sostenida de la proteína codificada por ARNm para ejercer un efecto biológico o terapéutico prolongado. La US 2009/0286852 describe modificaciones de pseudouridina de ácidos nucleicos, en particular ARNm, para su uso en terapia génica.

Además, debido a que los beneficios de la terapia génica de ARNm son relativamente transitorios en comparación con la terapia génica basada en ADN, a menudo se requiere la administración repetida, y típicamente mediante inyección, para proporcionar efectos a largo plazo. Por tanto, una transfección más eficaz in vivo y la capacidad de administrar ARNm de forma no invasiva y/o en sitios mucosos mejorarían las perspectivas de una aplicación satisfactoria de la terapia génica de ARNm.

SUMARIO

La presente invención abarca el sorprendente descubrimiento de que las formulaciones de ARNm basadas en nanopartículas pueden translocarse después de la administración pulmonar, es decir, moverse intactas o por medios activos o pasivos desde el pulmón al riego sanguíneo sistémico y posteriormente depositarse en diferentes células o tejidos no pulmonares, donde, en la presente invención, la célula o tejido no pulmonar se selecciona entre el corazón, el hígado y el bazo. Esta translocación de la nanopartícula que comprende un ARNm que codifica una proteína terapéutica como, por ejemplo, beta-galactosidasa, constituye la administración sistémica no invasiva de un ingrediente farmacéutico activo más allá del pulmón para dar como resultado la producción de una proteína funcional que es accesible sistémicamente a células o tejidos no pulmonares.

Por tanto, la presente invención se refiere a métodos para la administración de agentes terapéuticos de genes de ARNm usando administraciones pulmonares no invasivas. Específicamente, la invención proporciona una composición que comprende ARNm que codifica una proteína terapéutica y un vehículo portador lipídico para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad en una célula o tejido no pulmonar, en donde la composición se formula para la administración pulmonar y se administra al pulmón por aerosolización, inhalación, nebulización o instilación, en donde el vehículo portador lipídico es una partícula lipídica en la forma de un liposoma y comprende uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG, y donde la célula o tejido no pulmonar se selecciona entre el corazón, el hígado y el bazo. La administración de la composición al pulmón da como resultado la administración del ARNm y/o la proteína a la célula o tejido no pulmonar.

En algunas realizaciones, la composición se administra al pulmón mediante aerosolización. En algunas realizaciones, la composición se administra al pulmón mediante aerosolización intratraqueal. En algunas realizaciones, la composición se administra mediante nebulización. En algunas realizaciones, la composición se administra al pulmón mediante instilación. En algunas realizaciones específicas, la composición se administra al pulmón de un sujeto usando un dispositivo seleccionado del grupo que consiste de un inhalador de dosis medida, un nebulizador de chorro, un nebulizador ultrasónico, un inhalador de polvo seco, un inhalador a base de propelente o un insuflador.

En algunas realizaciones, el ARNm comprende una pluralidad de especies de ARNm, que codifican una o más proteínas. En algunas realizaciones, el ARNm comprende por lo menos dos especies de ARNm, cada una de las cuales codifica una proteína diferente. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína de longitud completa. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una versión truncada de una proteína de longitud completa de origen natural. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una o más proteínas en una única transcripción. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína quimérica, en la que una o más secuencias de proteínas que no están asociadas de manera natural con la proteína nativa están enlazadas por un enlace peptídico en la proteína quimérica resultante durante la expresión. En algunas realizaciones, un ARNm adecuado para la presente invención

tiene una longitud de o de más de aproximadamente 0,5 kb, 1 kb, 1,5 kb, 2,0 kb, 2,5 kb, 3,0 kb, 3,5 kb, 4,0 kb, 4,5 kb, o 5,0 kb.

En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína intracelular. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína citosólica. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína asociada con el citoesqueleto de actina. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína asociada con la membrana plasmática. En algunas realizaciones específicas, el ARNm codifica una proteína transmembrana. En algunas realizaciones específicas, el ARNm codifica una proteína del canal iónico. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína perinuclear. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína nuclear. En algunas realizaciones específicas, el ARNm codifica un factor de transcripción. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína chaperona. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una enzima intracelular. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína implicada en el metabolismo celular, reparación del ADN, transcripción y/o traducción. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína extracelular. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína asociada con la matriz extracelular. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína secretada.

En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína (es decir, proteína terapéutica), asociada a una enfermedad del corazón, el hígado o el bazo enumerada en la Tabla 1, 2, 3 o 4. Ejemplos de proteínas son alfa galactosidasa, eritropoyetina, α 1-antitripsina, carboxipeptidasa N, alfa-L-iduronidasa, iduronato-2-sulfatasa, N-acetilglucosamina-1-fosfato transferasa, N-acetilglucosaminidasa, lipasa ácida lisosomal, arilsulfatasa-A alfa-glucosaminidasa acetiltransferasa, N-acetilglucosamina 6-sulfatasa, N-acetilglucosamina 4-sulfatasa, beta-glucosidasa, galactosa-6-sulfato sulfatasa, beta-galactosidasa, beta-glucuronidasa, glucocerebrosidasa, heparán sulfamidasa, hialuronidasa, galactocerebrosidasa, hormona del crecimiento humano, ornitina transcarbamilasa (OTC), carbamil fosfato sintetasa-1 (CPS1), argininosuccinato sintetasa-1 (ASS1), argininosuccinato liasa (ASL), arginasa-1 (ARG1), regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), Factor VII, Factor VIII, Factor IX, heparán-N-sulfatasa y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones específicas, la proteína es una proteína intracelular o transmembrana seleccionada del grupo que consiste en ornitina transcarbamilasa (OTC), carbamil fosfato sintetasa-1 (CPS1), argininosuccinato sintetasa-1 (ASS1), argininosuccinato liasa (ASL), arginasa-1 (ARG1), regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), y combinaciones de las mismas.

En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína que está asociada con una enfermedad o trastorno (es decir, una indicación) en el corazón, el hígado o el bazo enumerada en la Tabla 4. En algunas realizaciones, la proteína para su uso en el método se selecciona en base a su capacidad para prevenir, tratar y/o curar a un sujeto afectado con una enfermedad o trastorno (es decir, una indicación) en el corazón, el hígado o el bazo enumerado en la Tabla 4. Ejemplos de enfermedades o trastornos son atrofia muscular espinal (SMA) relacionada con SMN1, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), galactosemia relacionada con GALT, fibrosis quística (CF), trastornos relacionados con SLC3A1, cistinuria, trastornos relacionados con COL4A5, síndrome de Alport, deficiencias de galactocerebrosidasa, adrenoleucodistrofia ligada a X, adrenomieloneuropatía, ataxia de Friedreich, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, o esclerosis tuberosa relacionada con TSC1 o TSC2, síndrome de Sanfilippo B (MPS IIIB), cistinosis relacionada con CTNS, trastornos relacionados con FMR1, incluyen síndrome de X frágil, síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil, síndrome de insuficiencia ovárica prematura de X frágil, síndrome de Prader-Willi, enfermedad de Fabry, telangiectasia hemorrágica hereditaria (AT), enfermedad de Niemann-Pick de tipo C1, enfermedades relacionadas con lipofuscinosis ceroides neuronales, lipofuscinosis ceroides neuronal juvenil (JNCL), enfermedad de Batten juvenil, enfermedad de Santavuori-Haltia, enfermedad de Jansky-Bielschowsky, deficiencia de PTT-1, deficiencia de TPP1, ataxia infantil relacionada con EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4 y EIF2B5 con hipomielinización del sistema nervioso central/desaparición de materia blanca, ataxia episódica tipo 2 relacionada con CACNA1A y CACNB4, trastornos relacionados con MECP2, síndrome de Rett clásico, encefalopatía neonatal grave relacionada con MECP2, síndrome de PPM-X, Síndrome de Rett atípico relacionado con CDKL5, enfermedad de Kennedy (SBMA), arteriopatía cerebral autosómica dominante relacionada con Notch-3 con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), trastornos convulsivos relacionados con SCN1A y SCN1B, trastornos relacionados con la polimerasa G, síndrome de Alpers-Huttenlocher, neuropatía atáxica sensorial relacionada con POLG, disartria, oftalmoparesia, oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante y recesiva con deleciones del ADN mitocondrial, hipoplasia suprarrenal ligada a X, agammaglobulinemia ligada a X, enfermedad de Wilson y trastornos de la coagulación sanguínea.

En algunas realizaciones, después de la administración al pulmón, el ARNm y/o la proteína se administra a tejido no pulmonar seleccionado del grupo que consiste del corazón, hígado, bazo, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones específicas, el tejido no pulmonar es el hígado. En algunas realizaciones específicas, el tejido no pulmonar es el corazón. En algunas realizaciones específicas, el tejido no pulmonar es el bazo.

En algunas realizaciones, después de la administración al pulmón, el ARNm y/o la proteína se administra a una célula no pulmonar del corazón, hígado o bazo. Ejemplos de células no pulmonares incluyen hepatocitos, células epiteliales, células hematopoyéticas, células epiteliales, células endoteliales, células óseas, células madre, células mesenquimales, células neurales, células cardíacas, adipocitos, células del músculo liso vascular, cardiomiocitos, células del músculo esquelético, células beta, células pituitarias, células del revestimiento sinovial,

células ováricas, células testiculares, fibroblastos, células B, células T, reticulocitos, leucocitos, granulocitos, células tumorales, macrófagos, neutrófilos, células presentadoras de antígenos (células dendríticas), fibroblastos y combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones específicas, la célula no pulmonar es un hepatocito.

En algunas realizaciones, el ARNm y/o la proteína es detectable en la célula y/o tejido no pulmonar durante por lo menos aproximadamente 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas o más después la administración al pulmón. En algunas realizaciones, el ARNm y/o la proteína es detectable en la célula y/o tejido no pulmonar durante por lo menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días o 10 días después de la administración al pulmón. En algunas realizaciones, el ARNm y/o la proteína es detectable en la célula y/o tejido no pulmonar durante por lo menos aproximadamente 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas o 6 semanas después de la administración al pulmón. En algunas realizaciones, el ARNm se detecta usando métodos seleccionados del grupo que consiste de hibridación in situ, RT-PCR, RT-PCR en tiempo real, transferencia Northern, ensayo de protección de nucleasas y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la proteína se detecta usando métodos seleccionados del grupo que consiste de transferencia Western, ELISA, inmunoprecipitación, ensayo BCA, inmunohistoquímica y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el ARNm se administra en una cantidad de más de aproximadamente 0,5 mg/kg (por ejemplo, de más de aproximadamente 1,0 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,0 mg/kg, 4,0 mg/kg, 5,0 mg/kg, 6,0 mg/kg, 7,0 mg/kg, 8,0 mg/kg, 9,0 mg/kg o 10,0 mg/kg) de peso corporal de ARNm por dosis. En algunas realizaciones, el ARNm se administra a una cantidad que varía de aproximadamente 0,1-100 mg/kg (por ejemplo, de aproximadamente 0,1-90 mg/kg, 0,1-80 mg/kg, 0,1-70 mg/kg, 0,1-60 mg/kg, 0,1-50 mg/kg, 0,1-40 mg/kg, 0,1-30 mg/kg, 0,1-20 mg/kg, 0,1-10 mg/kg) de peso corporal de ARNm por dosis. En algunas realizaciones, el ARNm se administra a una cantidad de aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, o 500 mg por dosis.

En algunas realizaciones, el ARNm se encapsula en un único vehículo portador de lípidos. En algunas realizaciones, el ARNm se encapsula en uno o más vehículos portadores de lípidos. En algunas realizaciones, el ARNm se encapsula en uno o más vehículos portadores de lípidos, que difieren en su composición lipídica, relación molar de componentes lipídicos, tamaño, carga (potencial Zeta), ligandos de dirección y combinaciones de los mismos.

El vehículo portador de lípidos es una nanopartícula lipídica en la forma de un liposoma que 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, el uno o más lípidos catiónicos es un lípido ionizable. En algunas realizaciones, el uno o más lípidos catiónicos es un lípido escindible. En algunas realizaciones, el uno o más lípidos catiónicos es un lípido catiónico derivado de colesterol. En algunas realizaciones, el uno o más lípidos catiónicos se seleccionan de C12-200, HGT4003, HGT5000, HGT5001, RE-1, RE-2, RE-3, ICE, GL-67, DLinKC2-DMA, DODAP, DODMA, DLinDMA, CLinDMA y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición comprende además un surfactante pulmonar. En algunas realizaciones, la composición se formula como partículas respirables. En algunas realizaciones, las partículas respirables tienen un tamaño de menos de aproximadamente 500 μm (por ejemplo, menos de aproximadamente 450 μm , 400 μm , 350 μm , 300 μm , 250 μm , 200 μm , 150 μm , 100 μm o 50 μm). En algunas realizaciones, la composición se formula como un lípido nebulizable. En algunas realizaciones, la composición se formula como un polvo seco.

En varias realizaciones, la invención también proporciona una composición que comprende ARNm que codifica una proteína y un vehículo portador de lípidos como se describe en la presente para su uso en un método de administración de ARN mensajero (ARNm) a una célula o tejido no pulmonar, en donde, en la presente invención, la célula o tejido no pulmonar es seleccionada del corazón, hígado o bazo, en donde el método comprende un paso de administrar la composición al pulmón de un sujeto y además en donde la administración al pulmón da como resultado la administración del ARNm y/o proteína a la célula o tejido no pulmonar.

Como se usa en esta solicitud, los términos "alrededor de" y "aproximadamente" se usan como equivalentes. Se pretende que cualquier número usado en esta solicitud con o sin alrededor de/aproximadamente cubra cualquier fluctuación normal apreciada por un experto en la técnica relevante.

Debe entenderse que la descripción detallada indica realizaciones de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** muestra imagenología de bioluminiscencia (BLI) de ratones a las 6 horas después de la aplicación de pulverización intratraqueal (IT). (A) Los paneles 1, 2, 3 muestran la producción de proteínas en ratones tratados con ARNm de FFL desnudo en comparación con la producción de proteínas en ratones tratados con ARNm de FFL en C12-200: DOPE: Colesterol: nanopartículas (NP) de DMG-PEG2000 (40:30:25:5) en los

paneles 4, 5, 6. (B) Paneles 1, 2 (ARNm de FFL modificado desnudo) en comparación con los paneles 3, 4, 5 (ARNm de FFL modificado en NP a base de C12-200).

La **Figura 2** muestra BLI a las 6 horas después de la aplicación de la pulverización IT usando BLI. Paneles 1, 2, 3 (ARNm de FFL en NP basadas en C12-200) en comparación con los paneles 4, 5, 6 (ARNm de FFL modificado en NP basadas en C12-200).

La **Figura 3** muestra imágenes BLI de ratones después de la aplicación de la pulverización IT. (A) Todos los ratones (ARNm de FFL en NP basadas en C12-200); paneles 1, 2, 3 después de 24 horas en comparación con los paneles 4, 5, 6 después de 6 horas. (B) Todos los ratones (ARNm de FFL modificado en NP basadas en C12-200); paneles 1, 2 después de 24 horas en comparación con los paneles 3, 4, 5 después de 6 horas. (C) Paneles 1, 2, (ARNm de FFL en NP basadas en C12-200) en comparación con los paneles 3, 4, 5 (ARNm de FFL modificado en NP basadas en C12-200) después de 24 horas.

La **Figura 4** muestra imágenes BLI de ratones tratados con ARNm de FFL desnudo a las 24 horas después de las aplicaciones. Paneles 1, 2 (24 horas después de la primera aplicación); paneles 3, 4 (24 horas después de la segunda aplicación); paneles 5, 6 (24 horas después de la tercera aplicación).

La **Figura 5** muestra imágenes BLI de ratones tratados con ARNm de FFL modificado desnudo a las 24 horas después de la aplicación. Paneles (24 horas después de la primera aplicación); paneles 3, 4 (24 horas después de la segunda aplicación); paneles 5, 6 (24 horas después de la tercera aplicación).

La **Figura 6** muestra imágenes BLI de ratones a las 6 horas después de la aplicación de la pulverización IT. (A) Paneles 1, 2 (ARNm de FFL en NP basadas en C12-200 (10 µg/ratón)); paneles 3, 4 (ARNm de FFL en NP basadas en C12-200 (5 µg/ratón)). (B) Panel 1 (ARNm de FFL modificado en NP basadas en C12-200 (10 µg/ratón)); paneles 2, 3 (ARNm de FFL modificado en NP basadas en C12-200 (5 µg/ratón)).

La **Figura 7** muestra imágenes BLI de ratones a las 6 horas y 24 después de la aplicación de la pulverización IT a dosis de 10 µg/ratón. (A) Todos los ratones (ARNm de FFL en NP basadas en C12-200); paneles 1, 2 (24 horas); paneles 3, 4 (6 horas). (B) Todos los ratones (ARNm de FFL modificado en NP basadas en C12-200); panel 1 (24 horas); panel 2 (6 horas). (C) Comparación de los paneles 1, 2 (ARNm de FFL en NP basadas en C12-200) con el panel 3 (ARNm de FFL modificado en NP basadas en C12-200) a las 24 horas después de la pulverización IT.

La **Figura 8** muestra la biodistribución de ARNm de FFL y FFL modificado en NP basadas en C12-200 a dosis de 5 o 10 µg/ratón después de la pulverización de IT.

La **Figura 9** muestra imágenes BLI de ratones a las 6 horas después de la aplicación de la pulverización IT. Paneles 1, 2, 3 (ARNm de FFL modificado en NP basadas en C12-200); paneles 4, 5 (ARNm de FFL modificado en NP basadas en HGT5001)

La **Figura 10** muestra imágenes BLI de ratones a las 6 horas (paneles 1, 2) y 24 horas (paneles 3, 4) después de la aplicación de la pulverización IT de ARNm de FFL modificado en nanopartículas HGT5001: DOPE: Colesterol: DMG-PEG2000 (40:20:35:5) a dosis de 10 µg/ratón.

La **Figura 11** muestra la imagen BLI de ratones a las 24 horas después de la aplicación de la pulverización IT. (A) Ratones sin pelaje (ARNm de FFL modificado en NP basadas en C12-200). (B) Ratones con pelaje intacto (ARNm de FFL modificado en NP basadas en C12-200).

La **Figura 12** muestra luminiscencia FFL detectada en pulmón, hígado de ratones después de un tratamiento de inyección intravenosa individual de formulaciones de nanopartículas lipídicas encapsuladas en ARNm, C12-200: DOPE: Colesterol: DMG-PEG2000 (40:30:25:5) y HGT5001: DOPE: Colesterol: DMG-PEG2000 (40:20:35:5). Los ratones se sacrificaron a las 6 horas y 24 horas después de la administración.

La **Figura 13** muestra imágenes BLI de ratones 6 horas después de la nebulización con ARNm de FFL modificado (paneles 1, 2) y ARNm de FFL (paneles 3, 4) en NP basadas en PEI.

DEFINICIONES

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

Aminoácido: como se usa en la presente, el término "aminoácido", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que pueda incorporarse a una cadena de polipéptidos. En algunas realizaciones,

un aminoácido tiene la estructura general $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{R})-\text{COOH}$. En algunas realizaciones, un aminoácido es un aminoácido de origen natural. En algunas realizaciones, un aminoácido es un aminoácido sintético; en algunas realizaciones, un aminoácido es un d-aminoácido; en algunas realizaciones, un aminoácido es un 1-aminoácido. "Aminoácido estándar" se refiere a cualquiera de los veinte 1-aminoácidos estándar que se encuentran comúnmente en péptidos de origen natural. "Aminoácido no estándar" se refiere a cualquier aminoácido, distinto de los aminoácidos estándar, independientemente de si se prepara sintéticamente o se obtiene de una fuente natural. Como se usa en la presente, "aminoácido sintético" abarca aminoácidos modificados químicamente, que incluyen pero no se limitan a, sales, derivados de aminoácidos (como amidas) y/o sustituciones. Los aminoácidos, incluyendo los aminoácidos carboxi y/o amino terminales en los péptidos, pueden modificarse mediante metilación, amidación, acetilación, grupos protectores y/o sustitución con otros grupos químicos que pueden cambiar la vida media circulante del péptido sin afectar adversamente a su actividad. Los aminoácidos pueden participar en un enlace disulfuro. Los aminoácidos pueden comprender una o modificaciones postraduccionales, como la asociación con una o más entidades químicas (por ejemplo, grupos metilo, grupos acetato, grupos acetilo, grupos fosfato, fracciones de formilo, grupos isoprenoides, grupos sulfato, fracciones de polietilenglicol, fracciones lipídicas, fracciones de carbohidratos, fracciones de biotina, etc.). El término "aminoácido" se usa indistintamente con "residuo de aminoácido" y puede referirse a un aminoácido libre y/o a un residuo de aminoácido de un péptido. Resultará evidente a partir del contexto en el que se usa el término si se refiere a un aminoácido libre o a un residuo de un péptido.

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

Aproximadamente o alrededor de: como se usa en la presente, el término "aproximadamente" o "alrededor de", como se aplica a uno o más valores de interés, se refiere a un valor que es similar a un valor de referencia establecido. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" o "alrededor de" se refiere a un intervalo de valores que se encuentran 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 o menor que) del valor de referencia establecido a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto (excepto cuando dicho número exceda del 100% de un valor posible).

Régimen de dosificación: Un "régimen de dosificación" (o "régimen terapéutico"), como se usa ese término en la presente, es un conjunto de dosis unitarias (típicamente más de una) que se administran individualmente a un sujeto, típicamente separadas por períodos de tiempo. En algunas realizaciones, un agente terapéutico dado tiene un régimen de dosificación recomendado, que puede implicar una o más dosis. En algunas realizaciones, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de dosis, cada una de las cuales está separada entre sí por un período de tiempo de la misma duración; en algunas realizaciones, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de dosis y por lo menos dos períodos de tiempo diferentes que separan las dosis individuales.

Expresión: como se usa en la presente, "expresión" de una secuencia de ácidos nucleicos se refiere a uno o más de los siguientes eventos: (1) producción de una plantilla de ARN a partir de una secuencia de ADN (por ejemplo, mediante transcripción); (2) procesamiento de un transcrito de ARN (por ejemplo, mediante corte y empalme, edición, formación de caperuza 5' y/o formación de extremo 3'); (3) traducción de un ARN en un polipéptido o proteína; y/o (4) modificación postraducciona de un polipéptido o proteína. En esta solicitud, los términos "expresión" y "producción", y equivalentes gramaticales, se usan indistintamente.

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

In Vitro: como se usa en la presente, el término "in vitro" se refiere a eventos que se producen 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 en la presente, el término "in vivo" se refiere a eventos que se producen dentro de un organismo multicelular, como un humano y un animal no humano. En el contexto de los sistemas basados en células, el término puede usarse para referirse a eventos que se producen dentro de una célula viva (en oposición a, por ejemplo, los sistemas in vitro).

ARN mensajero (ARNm): como se usa en la presente, el término "ARN mensajero (ARNm)" se refiere a un polinucleótido que codifica por lo menos un polipéptido. El ARNm, como se usa en la presente, abarca ARN tanto modificado como no modificado. El ARNm puede contener una o más regiones codificantes y no codificantes.

Ácido nucleico: como se usa en la presente, el término "ácido nucleico", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que sea o pueda incorporarse en una cadena de polinucleótidos. En algunas realizaciones, un ácido nucleico es un compuesto y/o sustancia que se incorpora o puede incorporarse en una cadena de polinucleótidos mediante un enlace fosfodiéster. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" se refiere a residuos de ácidos nucleicos individuales (por ejemplo, nucleótidos y/o nucleósidos). En algunas realizaciones, "ácido nucleico" se refiere a una cadena de polinucleótidos que comprende residuos de ácidos nucleicos individuales. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" abarca ARN así como ADN y/o ADNc de cadena sencilla y/o doble. Además, los términos "ácido nucleico", "ADN", "ARN" y/o términos similares incluyen análogos de ácidos nucleicos, es decir, análogos que tienen una estructura principal distinta del fosfodiéster. Por ejemplo, los denominados "ácidos nucleicos peptídicos", que se conocen en la técnica, tienen enlaces peptídicos en lugar de enlaces fosfodiéster en la estructura principal. El término "secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos" incluye todas las secuencias de nucleótidos que son versiones degeneradas entre sí y/o codifican la misma secuencia de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos que codifican proteínas y/o ARN pueden incluir intrones. Los ácidos nucleicos pueden 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, los ácidos nucleicos pueden comprender análogos de nucleósidos como análogos que tienen bases o azúcares modificados químicamente, modificaciones de la estructura principal, etc. Una secuencia de 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-metil adenosina, 5-metilcitidina, C-5 propinil-citidina, C-5 propinil-uridina, 2-aminoadenosina, C5-bromouridina, C5-fluorouridina, C5-yodouridina, C5-propinil-uridina, C5-propinil-citidina, C5-metilcitidina, 2-aminoadenosina, 7-deazaadenosina, 7-deazaguanosina, 8-oxoadenosina, 8-oxoguanosina, O(6)-metilguanina y 2-tiocitidina); bases modificadas químicamente; bases modificadas biológicamente (por ejemplo, bases metiladas); bases intercaladas; azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluororibosa, ribosa, 2'-desoxirribosa, arabinosa y hexosa); y/o grupos fosfato modificados (por ejemplo, enlaces fosforotioatos y 5'-N-fosforamidita). En algunas realizaciones, la presente invención se dirige específicamente a "ácidos nucleicos no modificados", lo que significa ácidos nucleicos (por ejemplo, polinucleótidos y residuos, incluyendo nucleótidos y/o nucleósidos) que no se han modificado químicamente para facilitar o lograr la administración.

Paciente: como se usa en la presente, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a cualquier organismo al que puede administrarse una composición proporcionada, por ejemplo, con propósitos experimentales, de diagnóstico, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos como ratones, ratas, conejos, primates no humanos, y/o humanos). En algunas realizaciones, un paciente es un humano. Un humano incluye formas pre y postrnatales.

Farmacéuticamente aceptable: el término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a sustancias que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Polipéptido: como se usa en la presente, un "polipéptido", en términos generales, es una cadena de por lo menos dos aminoácidos unidos entre sí mediante un enlace peptídico. En algunas realizaciones, un polipéptido puede incluir por lo menos 3-5 aminoácidos, cada uno de los cuales está unido a los otros por medio de por lo menos un enlace peptídico. Los expertos en la técnica apreciarán que los polipéptidos a veces incluyen aminoácidos "no naturales" u otras entidades que, no obstante, son capaces de integrarse en una cadena de polipéptidos, opcionalmente.

Proteína: como se usa en la presente, el término "proteína" de "proteína terapéutica" se refiere a un polipéptido (es decir, una cadena de por lo menos dos aminoácidos enlazados entre sí mediante enlaces peptídicos). Las proteínas pueden incluir fracciones distintas de los aminoácidos (por ejemplo, pueden ser glicoproteínas, proteoglicanos, etc.) y/o pueden procesarse o modificarse de otro modo. Los expertos en la técnica apreciarán que una "proteína" puede ser una cadena de polipéptidos completa producida por una célula (con o sin una secuencia señal), o puede ser una parte característica de la misma. Los expertos en la técnica apreciarán que una proteína a veces puede incluir algunas veces más de una cadena de polipéptidos, por ejemplo enlazada por uno o más enlaces disulfuro o asociada por otros medios. Los polipéptidos pueden contener 1-aminoácidos, d-aminoácidos, o ambos y puede contener cualquiera de una variedad de modificaciones de aminoácidos o análogos conocidos en la técnica. Las modificaciones útiles incluyen, por ejemplo, acetilación terminal, amidación, metilación, etc. En algunas realizaciones, las proteínas pueden comprender aminoácidos naturales, aminoácidos no naturales, aminoácidos

sintéticos y combinaciones de los mismos. El término "péptido" se usa generalmente para referirse a un polipéptido que tiene una longitud de menos de aproximadamente 100 aminoácidos, menos de aproximadamente 50 aminoácidos, menos de 20 aminoácidos o menos de 10 aminoácidos. En algunas realizaciones, las proteínas son anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, porciones biológicamente activas de los mismos y/o porciones características de los mismos.

Sujeto: como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a un humano o cualquier animal no humano (por ejemplo, ratón, rata, conejo, perro, gato, ganado, cerdo, oveja, caballo o primate). Un humano incluye formas prenatales y posnatales. En muchas realizaciones, un sujeto es un ser humano. Un sujeto puede ser un paciente, que se refiere a un humano que se presenta a un proveedor médico para el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. El término "sujeto" se usa en la presente indistintamente con "individuo" o "paciente". Un sujeto puede padecer o ser susceptible a una enfermedad o trastorno, pero puede presentar o no síntomas de la enfermedad o trastorno.

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

Tratamiento: como se usa en la presente, el término "tratamiento" (también "tratar" o "tratando") se refiere a cualquier administración de una sustancia (por ejemplo, composiciones proporcionadas) que alivia, mejora, revive, inhibe, retrasa la aparición, reduce la gravedad y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas, características y/o causas de una enfermedad, trastorno y/o afección particular (por ejemplo, gripe). Tal tratamiento puede ser de un sujeto que no muestra signos de la enfermedad, trastorno y/o afección relevante y/o de un sujeto que muestra solo signos tempranos de la enfermedad, trastorno y/o afección. Alternativa o adicionalmente, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que muestra uno o más signos establecidos de la enfermedad, trastorno y/o afección relevante. En algunas realizaciones, el tratamiento puede ser de un sujeto al que se le ha diagnosticado que padece la enfermedad, trastorno y/o afección relevante. En algunas realizaciones, el tratamiento puede ser de un sujeto que se sabe que tiene uno o más factores de susceptibilidad que están estadísticamente correlacionados con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, trastorno y/o afección relevante.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente divulgación proporciona, entre otras cosas, métodos y composiciones para la administración sistémica de ARNm y/o su producto proteico basado en la administración pulmonar. Específicamente, la invención proporciona una composición que comprende ARNm que codifica una proteína terapéutica y un vehículo portador de lípidos para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad en una célula o tejido no pulmonar, en donde la composición se formula para la administración pulmonar y se administra al pulmón por aerosolización, inhalación, nebulización o instilación, en donde el vehículo portador lipídico es una partícula lipídica en la forma de un liposoma y comprende uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG, y donde la célula o tejido no pulmonar es se selecciona del corazón, hígado y bazo. En algunas realizaciones, se administran ARNm que codifican una proteína individual. En algunas realizaciones se administran una o más especies de ARNm que codifican una o más proteínas. En algunas realizaciones, el ARNm se administra usando un único vehículo portador de lípidos (por ejemplo, una nanopartícula lipídica en forma de liposoma). En algunas realizaciones, el ARNm se administra usando uno o más vehículos portadores de lípidos.

En las siguientes secciones se describen con detalle varios aspectos de la invención. El uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario.

ARNm y síntesis de ARNm

Los ARNm de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de una variedad de métodos conocidos. Por ejemplo, los ARNm de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse mediante transcripción in vitro (IVT). Brevemente, la IVT se realiza típicamente con una plantilla de ADN lineal o circular que contiene un promotor, una agrupación de ribonucleótidos trifosfatos, un sistema de tampón que puede incluir DTT e iones de magnesio y una ARN polimerasa apropiada (por ejemplo, T3, T7 o SP6 ARN polimerasa), ADNasa I, pirofosfatasa y/o inhibidor de ADNasa. Las condiciones exactas variarán de acuerdo con la aplicación específica.

En algunas realizaciones, para la preparación de ARNm de acuerdo con la invención, se transcribe una plantilla de ADN in vitro. Una plantilla de ADN adecuada típicamente tiene un promotor, por ejemplo, un promotor T3,

T7 o SP6, para la transcripción in vitro, seguido de la secuencia de nucleótidos deseada para un ARNm deseado y una señal de terminación.

La secuencia de ARNm deseada de acuerdo con la invención puede determinarse e incorporarse en una plantilla de ADN usando métodos estándar. Por ejemplo, partiendo de una secuencia de aminoácidos deseada, se lleva a cabo una traducción inversa virtual basada en el código genético degenerado. Luego, pueden usarse algoritmos de optimización para la selección de codones adecuados. Típicamente, puede optimizarse el contenido de G/C para lograr el contenido de G/C más alto posible por un lado, teniendo en cuenta la mejor frecuencia posible de los ARNt de acuerdo con el uso de codones por otro lado. La secuencia de ARN optimizada puede establecerse y mostrarse, por ejemplo, con la ayuda de un dispositivo de visualización apropiado y compararse con la secuencia original (tipo salvaje). También puede analizarse una estructura secundaria para calcular las propiedades de estabilización y desestabilización o, respectivamente, las regiones del ARN.

El ARNm de acuerdo con la presente invención puede sintetizarse como ARNm modificado o no modificado. En algunas realizaciones, el ARNm puede incluir una o más modificaciones químicas o estructurales para anular la interacción del ARNm con los receptores tipo toll TLR3, TLR7, TLR8 y el gen I inducible por retinoides (RIG-I) para reducir la inmunogenicidad y mejorar la estabilidad del ARNm.

Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el ARNm puede modificarse como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos 2009/0286852, para comprender uno o más residuos de pseudouridina. Kormann et al., *Nature Biotechnology* 29(2):154-157 (2011) describen el reemplazo de uridina y citidina con 2-tiouridina y 5-metilcitidina para disminuir sinérgicamente la unión del ARNm a los receptores de reconocimiento de patrones TLR3, TLR7, TLR8 y RIG-I y aumentar la estabilidad del ARNm. Ver la EP2459231. En otras realizaciones más, el ARNm puede modificarse para reducir la inmunogenicidad como se describe en la Solicitud Europea EP10742089.

En otras realizaciones, las modificaciones del ARNm pueden incluir, por ejemplo, modificaciones de los nucleótidos del ARN. Por tanto, un ARNm modificado de acuerdo con la invención puede incluir, por ejemplo, modificaciones de la estructura principal, modificaciones de azúcar o modificaciones de bases. En algunas realizaciones, los ARNm que codifican una proteína de interés pueden sintetizarse a partir de nucleótidos de origen natural y/o análogos de nucleótidos (nucleótidos modificados) que incluyen, pero no se limitan a, purinas (adenina (A), guanina (G)) o pirimidinas (timina (T), citosina (C), uracilo (U)) y como nucleótidos modificados análogos o derivados de purinas y pirimidinas como, por ejemplo, 1-metil-adenina, 2-metil-adenina, 2-metil-6-isopentenil-adenina, N6-metil-adenina, N6-isopentenil-adenina, 2-tio-citosina, 3-metil-citosina, 4-acetil-citosina, 5-metil-citosina, 2,6-diaminopurina, 1-metil-guanina, 2-metil-guanina, 2,2-dimetil-guanina, 7-metil-guanina, inosina, 1-metil-inosina, pseudouracilo (5-uracilo), dihidro-uracilo, 2-tio-uracilo, 4-tio-uracilo, 5-carboximetilaminometil-2-tiouracilo, 5-(carboxihidroximetil)-uracilo, 5-fluoro-uracilo, 5-bromo-uracilo, 5-carboximetilaminometil-uracilo, 5-metil-2-tio-uracilo, 5-metil-uracilo, éster metílico del ácido N-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-manosil-queosina, wibutoxosina y fosforamidatos, fosforotioatos, nucleótidos peptídicos, metilfosfonatos, 7-deazaguanosina, 5-metilcitosina e inosina. La preparación de tales análogos es conocida por un experto en la técnica, por ejemplo, de la Patente de Estados Unidos N° 4.373.071, Patente de Estados Unidos N° 4.401.796, Patente de Estados Unidos N° 4.415.732, Patente de Estados Unidos N° 4.458.066, Patente de Estados Unidos N° 4.500.707, Patente de Estados Unidos N° 4.668.777, Patente de Estados Unidos N° 4.973.679, Patente de Estados Unidos N° 5.047.524, Patente de Estados Unidos N° 5.132.418, Patente de Estados Unidos N° 5.153.319, Patentes de Estados Unidos N° 5.262.530 y 5.700.642. Ver G. Tavernier et al., *J. Controlled Release* 150:238-247 (2011) y la WO 2010/053572. Ver también la US 2009/0286852 que proporciona una lista exhaustiva de nucleósidos modificados, en 55, y 68-75 y la WO 2008/052770 que describen numerosas modificaciones de ARNm para aumentar la estabilidad del ARNm y la producción de proteínas.

En algunas realizaciones, los ARNm pueden contener modificaciones de la estructura principal del ARN. Típicamente, una modificación de la estructura principal es una modificación en la que los fosfatos de la estructura principal de los nucleótidos contenidos en el ARN se modifican químicamente. Los ejemplos de modificaciones de la estructura principal incluyen típicamente, pero no se limitan a, modificaciones del grupo que consiste de metilfosfonatos, metilfosforamidatos, fosforamidatos, fosforotioatos (por ejemplo, citidina 5'-O-(1-tiofosfato)), boranofosfatos, grupos guanidinio cargados positivamente, etc. lo que significa reemplazar el enlace fosfodiéster por otros grupos aniónicos, catiónicos o neutros.

En algunas realizaciones, los ARNm pueden contener modificaciones de azúcar. Una modificación típica de azúcar es una modificación química del azúcar de los nucleótidos que contiene, incluyendo pero no limitado a, modificaciones de azúcar elegidas del grupo que consiste de 2'-desoxi-2'-fluoro-oligoribonucleótido (2'-fluoro-2'-desoxicitidina 5'-trifosfato, 2'-fluoro-2'-desoxiuridina 5'-trifosfato), 2'-desoxi-2'-deamina-oligoribonucleótido (2'-amino-2'-desoxicitidina 5'-trifosfato, 2'-amino-2'-desoxiuridina 5'-trifosfato), 2'-O-alquiloligoribonucleótido, 2'-desoxi-2'-C-alquiloligoribonucleótido (2'-O-metilcitidina 5'-trifosfato, 2'-metiluridina 5'-trifosfato), 2'-C-alquiloligoribonucleótido e isómeros de los mismos (2'-aracitidina 5'-trifosfato, 2'-arauridina 5'-trifosfato) o azidotrifosfatos (2'-azido-2'-desoxicitidina 5'-trifosfato, 2'-azido-2'-desoxiuridina 5'-trifosfato).

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

En ciertas realizaciones, pueden realizarse modificaciones estabilizadoras en uno o ambos de los extremos 3' y 5' del ARNm e incluir, por ejemplo, cobertura de extremos, cola poliA, reemplazo de secuencias no codificantes inestables (como elementos ricos en adenilato uridilato (AREs) o la adición de secuencias no traducidas 3' o 5' de ARNm estable (como, por ejemplo, β -globina, actina, GAPDH, tubulina, histona o ARNm de enzima del ciclo del ácido cítrico). También pueden realizarse modificaciones estabilizadoras dentro del ARNm, e incluyen, por ejemplo, optimización de codones y/o modificación de la secuencia de Kozak, y/o incorporación de nucleósidos modificados (como, por ejemplo, pirrolopirimidina, C5-yodouridina, 2-amino adenosina y 2-tiotimidina). En ciertas realizaciones, el ARNm modificado usado en las composiciones de la invención incluye una secuencia no traducida 5' del gen inmediato-temprano 1 (IE1) de CMV: XCAGAUCCGCGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCAUAGAAGA CACCGGACCGAUCCAGCCUCCGCGCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUGCC CGUGCCAAGAGUG ACUCACCGUCCUUGACACG, en donde X, si está presente es GGA (SEQ ID NO: 1), o una secuencia que es por lo menos un 90% o por lo menos un 95% idéntica a la SEQ ID NO: 1, o una y/o una secuencia 3' no traducida del gen de la hormona del crecimiento humano (hGH): CGGGUGGCAUCCUGUGACCCUC CCCAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUG CAUC (SEQ ID NO:2), o una secuencia que es por lo menos un 90% o por lo menos un 95% idéntica a la SEQ ID NO: 2, para mejorar la resistencia a nucleasas y/o mejorar la vida media del ARNm. Además de aumentar la estabilidad de la secuencia de polinucleótidos del ARNm, se ha descubierto sorprendentemente que la inclusión de la secuencia no traducida del gen 1 temprano inmediato (IE1) de CMV y/o la secuencia no traducida del gen hGH mejora aún más la traducción del ARNm.

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

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

En algunas realizaciones, los ARNm de la presente invención incluyen una estructura de cola poli(A) 3'. Una cola poli-A en el extremo terminal 3' del ARNm incluye típicamente aproximadamente de 10 a 300 nucleótidos de adenosina (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 200 nucleótidos de adenosina, de aproximadamente 10 a 150 nucleótidos de adenosina, de aproximadamente 10 a 100 nucleótidos de adenosina, de aproximadamente 20 a 70 nucleótidos de adenosina, o de aproximadamente 20 a 60 nucleótidos de adenosina). En algunas realizaciones, los ARNm de la presente invención incluyen una estructura de cola poli(C) 3'. Una cola de poli-C adecuada en el extremo terminal 3' del ARNm incluye típicamente de aproximadamente 10 a 200 nucleótidos de citosina (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 150 nucleótidos de citosina, de aproximadamente 10 a 100 nucleótidos de citosina, de aproximadamente 20 a 70 nucleótidos de citosina, de aproximadamente 20 a 60 nucleótidos de citosina nucleótidos, o de aproximadamente 10 a 40 nucleótidos de citosina). La cola poli-C puede añadirse a la cola poli-A o puede sustituir la cola poli-A.

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

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

Proteínas codificadas por ARNm

Los ARNm usados en las composiciones de la invención pueden usarse para expresar proteína de longitud completa, truncada, nativa o modificada para su administración a células y tejidos no pulmonares. En algunas realizaciones, el ARNm comprende por lo menos una especie de ARNm que codifica una proteína terapéutica. En algunas realizaciones, el ARNm comprende una pluralidad de especies de ARNm que codifican uno o más productos génicos. En algunas realizaciones, el ARNm comprende por lo menos dos especies de ARNm, cada una de las cuales codifica un producto génico diferente. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína de longitud completa. En algunas realizaciones, los ARNm codifican una versión truncada de la proteína de longitud completa de origen natural. En algunas realizaciones, los ARNm codifican una o más proteínas truncadas de diferentes productos génicos en una única transcripción. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína quimérica, en el que una o más secuencias de proteínas que no están asociadas de manera natural con la proteína nativa están enlazadas por un enlace peptídico en la proteína quimérica resultante durante la expresión. En algunas realizaciones, el ARNm puede usarse para expresar una proteína de longitud parcial o completa que comprende actividad celular a un nivel igual o mayor que el de la proteína nativa. En algunas realizaciones, el ARNm puede usarse para expresar una proteína de longitud completa o parcial con actividad celular a un nivel igual o menor que el de la proteína nativa.

En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína intracelular. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína citosólica. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína asociada con el citoesqueleto de actina. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína asociada con la membrana plasmática. En algunas realizaciones específicas, el ARNm codifica una proteína transmembrana. En algunas realizaciones específicas, el ARNm codifica una proteína de canal iónico. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína perinuclear. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína nuclear. En algunas realizaciones específicas, el ARNm codifica un factor de transcripción. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína chaperona. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una enzima intracelular (por ejemplo, ARNm que codifica una enzima asociada con trastornos metabólicos del ciclo de la urea o del almacenamiento lisosomal). En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína implicada en el metabolismo celular, reparación, transcripción y/o traducción del ADN. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína extracelular. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína asociada con la matriz extracelular. En algunas realizaciones, el ARNm codifica una proteína secretada. En realizaciones específicas, el ARNm usado en la composición de la invención puede usarse para expresar proteínas o enzimas funcionales que son excretadas o secretadas por una o más células objetivo en el fluido extracelular circundante (por ejemplo, ARNm que codifica hormonas y neurotransmisores).

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración de ARNm que codifica una proteína secretada. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración de ARNm que codifica una o más proteínas secretadas asociadas con una enfermedad en el corazón, hígado o bazo enumeradas en la Tabla 1; por tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína asociada con una enfermedad en el corazón, hígado o bazo enumerada en la Tabla 1 (o un homólogo de la misma, como se analiza a continuación) junto con otros componentes expuestos en la presente, y la puesta en práctica de la invención pueden comprender preparar y/o administrar una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína asociada con una enfermedad en el corazón, hígado o bazo enumerada en la Tabla 1 (o un homólogo de la misma, como se analiza a continuación) junto con otros componentes expuestos en la presente.

Tabla 1: Proteínas Secretadas

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
A1E959	Proteína asociada a ameloblastos odontogénicos	ODAM
A1KZ92	Proteína similar a la peroxidasina	PXDNL
A1L453	Serina proteasa 38	PRSS38
A1L4H1	Proteína SSC5D que contiene el dominio rico en cisteína del receptor del sequestrante soluble	SSC5D
A2RUU4	Proteína similar a colipasa 1	CLPSL1
A2VDF0	Mutarotase fucosa	FUOM
A2VEC9	SCO-espondina	SSPO
A3KMH1	Proteína 8 que contiene el dominio A del Factor de von Willebrand	VWA8
A4D0S4	Laminina subunidad beta-4	LAMB4
A4D1T9	Serina proteasa inactiva probable 37	PRSS37

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
A5D8T8	Familia de dominios de lectina tipo C 18 miembro A	CLEC18A
A6NC86	Inhibidor de la fosfolipasa A2 y proteína que contiene el dominio Ly6/PLAUR	PINLYP
A6NCI4	Proteína 3A que contiene el dominio A del Factor de von Willebrand	VWA3A
A6ND01	Receptor dl folato probable delta	FOLR4
A6NDD2	Similar a Beta-defensina 108B	
A6NE02	Proteína 17que contiene el dominio BTB/POZ	BTBD17
A6NEF6	Hormona de crecimiento 1	GH1
A6NF02	Proteína similar a NPIP LOC730153	
A6NFB4	HCG1749481, isoforma CRA_k	CSH1
A6NFZ4	Proteína FAM24A	FAM24A
A6NG13	Proteína que contiene el dominio de glicosiltransferasa 54	
A6NGN9	Miembro 5 de la familia IgLON	IGLON5
A6NHN0	Otol-1	OTOL1
A6NHN6	Similar a proteína 2 que interactúa con el complejo de poros nucleares	NPIPL2
A6NI73	Miembro 5 de la subfamilia A del receptor similar a inmunoglobulina leucocitaria	LILRA5
A6NIT4	Isoforma 2 de la hormona 2 somatomotropina coriónica	CSH2
A6NJ69	Homólogo de la proteína inductora de IgA	IGIP
A6NKQ9	Variante 1 de la subunidad beta de coriagonadotropina	CGB1
A6NMZ7	Cadena de colágeno alfa-6 (VI)	COL6A6
A6NNS2	Miembro 7C de la familia SDR de deshidrogenasa/reductasa	DHRS7C
A6XGL2	Cadena de insulina A	INS
A8K0G1	Proteínas Wnt	WNT7B
A8K2U0	Proteína 1 similar a alfa-2-macroglobulina	A2ML1
A8K714	Regulador de canal de cloruro activado por calcio 1	CLCA1
A8MTL9	Proteína similar a Serpina AHMSD	HMSD
A8MV23	Serpina AE3	SERPINE3
A8MZH6	Homólogo de proteína 1 secretada por ovocitos	OOSP1
A8TX70	Cadena de colágeno alfa-5 (VI)	COL6A5
BOZBE8	Péptido natriurético	NPPA
B1A4G9	Somatotropina	GH1
B1A4H2	HCG1749481, isoforma CRA_d	CSH1
B1A4H9	Somatomammotropina hormona coriónica	CSH2
B1AJZ6	Proteína Wnt	WNT4
B1AKI9	Isthmin-1	ISM1
B2RNN3	Complemento C1q y proteína 9B relacionada con el factor de necrosis tumoral	C1QTNF9B
B2RUY7	Similar a proteína 2 que contiene el dominio C del Factor de von Willebrand	VWC2L
B3GU2	Proteína 3 expresada en la próstata y testículos	PATE3
B4DI03	Similar a SEC11 3 (S. cerevisiae), isoforma CRA_a	SEC11L3
B4DJF9	Proteínas Wnt	WNT4
B4DUL4	Similar a SEC11 1 (S. cerevisiae), isoforma CRA_d	Sec111
B5MCC8	Proteínas Wnt	WNT10B
B8A595	Proteínas Wnt	WNT7B
B8A597	Proteínas Wnt	WNT7B
B8A598	Proteínas Wnt	WNT7B
B9A064	Polipéptido 5 similar a inmunoglobulina lambda	IGLL5
C9J3H3	Proteínas Wnt	WNT10B
C9J8I8	Proteínas Wnt	WNT5A

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
C9JAF2	Factor de crecimiento similar a la insulina II Ala-25 Del	IGF2
C9JCI2	Proteínas Wnt	WNT10B
C9JL84	Proteína 1 asociada a HERV-H LTR	HHLA1
C9JNR5	Cadena de insulina A	INS
C9JUI2	Proteínas Wnt	WNT2
D6RF47	Proteínas Wnt	WNT8A
D6RF94	Proteínas Wnt	WNT8A
E2RYF7	Proteína PBMUCL2	HCG22
E5RFR1	PENK (114-133)	PENK
E7EML9	Serina proteasa 44	PRSS44
E7EPC3	Proteínas Wnt	WNT9B
E7EVP0	Nociceptina	PNOC
E9PD02	Factor de crecimiento I similar a insulina	IGF1
E9PH60	Proteínas Wnt	WNT16
E9PJL6	Proteínas Wnt	WNT11
F5GYM2	Proteínas Wnt	WNT5B
F5H034	Proteínas Wnt	WNT5B
F5H364	Proteínas Wnt	WNT5B
F5H7Q6	Proteínas Wnt	WNT5B
F8WCM5	Proteína INS-IGF2	INS-IGF2
F8WDR1	Proteínas Wnt	WNT2
H0Y663	Proteínas Wnt	WNT4
H0YK72	Subunidad catalítica del complejo señal peptidasa SEC11A	SEC11A
H0YK83	Subunidad catalítica del complejo señal peptidasa SEC11A	SEC11A
H0YM39	Hormona de Somatomammotropina coriónica	CSH2
H0YMT7	Hormona de Somatomammotropina coriónica	CSH1
H0YN17	Hormona de Somatomammotropina coriónica	CSH2
H0YNA5	Subunidad catalítica del complejo señal peptidasa SEC11A	SEC11A
H0YNG3	Subunidad catalítica del complejo señal peptidasa SEC11A	SEC11A
H0YNX5	Subunidad catalítica del complejo señal peptidasa SEC11A	SEC11A
H7BZB8	Proteínas Wnt	WNT10A
H9KV56	Subunidad beta de coriogonadotropina variante 2	CGB2
I3L0L8	Proteínas Wnt	WNT9B
J3KNZ1	Subunidad beta de coriogonadotropina variante 1	CGB1
J3KP00	Subunidad beta de coriogonadotropina	CGB7
J3QT02	Subunidad beta de coriogonadotropina variante 1	CGB1
O00175	Quimiocina de motivo C-C 24	CCL24
O00182	Galectina-9	LGALS9
O00187	Serina proteasa de lectina de unión a manano 2	MASP2
O00230	Cortistatina	CORT
O00253	Proteína relacionada con el agutí	AGRP
O00270	Receptor del ácido 12-(S)-hidroxi-5,8,10,14-eicosatetraenoico	GPR31
O00292	Factor de determinación izquierda-derecha 2	LEFTY2
O00294	Proteína 1 relacionada con Tubby	TULP1
O00295	Proteína 2 relacionada con Tubby	TULP2
O00300	Miembro 11B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF11B
O00339	Matrilin-2	MATN2

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
O00391	Sulfhidril oxidasa 1	QSOX1
O00468	Agrin	AGRN
O00515	Ladinin-1	LAD1
O00533	Proteína similar a la molécula de adhesión de células neurales procesadas L1	CHL1
O00584	Ribonucleasa T2	RNASET2
O00585	Quimiocina motivo C-C 21	CCL21
O00602	Ficolin-1	FCN1
O00622	Proteína CYR61	CYR61
O00626	MDC (5-69)	CCL22
O00634	Netrin-3	NTN3
O00744	Proteína Wnt-10b	WNT10B
O00755	Proteína Wnt-7a	WNT7A
O14498	Superfamilia de inmunoglobulinas que contiene proteínas repetidas ricas en leucina	ISLR
O14511	Pro-neuregulin-2, isoforma unida a membrana	NRG2
O14594	Proteína de núcleo neurocan	NCAN
O14625	Quimiocina motivo C-X-C 11	CXCL11
O14638	Miembro 3 de la familia de ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa	ENPP3
O14656	Torsin-1A	TOR1A
O14657	Torsin-1B	TOR1B
O14786	Neuropilina-1	NRP1
O14788	Miembro 11 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, forma de membrana	TNFSF11
O14791	Apolipoproteína L1	APOL1
O14793	Factor de crecimiento/diferenciación 8	de MSTN
O14904	Proteína Wnt-9a	WNT9A
O14905	Proteína Wnt-9b	WNT9B
O14944	Proepiregulina	EREG
O14960	Quimotaxina-2 derivada de células leucocitarias	LECT2
O15018	Proteína 2 que contiene el dominio PDZ 2 procesado	PDZD2
O15041	Semaforina-3E	SEMA3E
O15072	Desintegrina A y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 3	ADAMTS3
O15123	Angiopoyetina-2	ANGPT2
O15130	Neuropéptido FF	NPFF
O15197	Receptor 6 tipo B de efrina	EPHB6
O15204	ADAM DEC1	ADAMDEC1
O15230	Subunidad de laminina alfa-5	LAMA5
O15232	Matrilin-3	MATN3
O15240	Péptido 1 regulador neuroendocrino	VGF
O15263	Beta-defensina 4A	DEFB4A
O15335	Condroadherina	CHAD
O15393	Cadena catalítica de proteasa transmembrana serina 2	TMPSRSS2
O15444	Quimiocina motivo C-C 25	CCL25
O15467	Quimiocina motivo C-C 16	CCL16
O15496	Fosfolipasa secretora A2 de grupo 10	PLA2G10
O15520	Factor de crecimiento de fibroblastos 10	FGF10
O15537	Retinoschisin	RS1
O43157	Plexin-B1	PLXNB1

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
O43184	Desintegrina y proteína 12 que contiene el dominio metaloproteinasa	ADAM12
O43240	Calicreína-10	KLK10
O43278	Inhibidor de proteasa tipo Kunitz 1	SPINT1
O43320	Factor de crecimiento de fibroblastos 16	FGF16
O43323	Producto de proteína C Desert hedgehog	DHH
O43405	Cochlin	COCH
O43508	Miembro 12 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, forma de membrana	TNFSF12
O43555	Progonadoliberin-2	GNRH2
O43557	Miembro 14 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, forma soluble	TNFSF14
O43692	Inhibidor la peptidasa 15	PI15
O43699	Lectina 6 similar a Ig que se une al ácido siálico	SIGLEC6
O43820	Hialuronidasa-3	HYAL3
O43827	Proteína relacionada con la angiopoyetina 7	ANGPTL7
O43852	Calumenina	CALU
O43854	Repetición similar a EGF y proteína 3 que contiene el dominio similar a Discoidina I	EDIL3
O43866	Similar a antígeno CD5	CD5L
O43897	Proteína 1 similar a tolloide	TLL1
O43915	Factor de crecimiento endotelial vascular D	FIGF
O43927	Quimiocina motivo C-X-C 13	CXCL13
O60218	Aldo-ceto reductasa familia 1 miembro B10	AKR1B10
O60235	Proteasa transmembrana serina 11D	TMPRSS11D
O60258	Factor de crecimiento de fibroblastos 17	FGF17
O60259	Calicreína-8	KLK8
O60383	Factor de crecimiento/diferenciación 9	GDF9
O60469	Molécula de adhesión celular de síndrome de Down	DSCAM
O60542	Persefina	PSPN
O60565	Gremlin-1	GREM1
O60575	Kazal inhibidor de serina proteasa -tipo 4	SPINK4
O60676	Cistatina-8	CST8
O60687	Proteína SRPX2 que contiene repetición de Sushi	SRPX2
O60844	Proteína 16 de membrana de gránulo de zimógeno	ZG16
O60882	Metaloproteinasa de matriz 20	MMP20
O60938	Queratocano	KERA
O75015	Receptor III-B de la región Fc de gamma inmunoglobulina de baja afinidad	FCGR3B
O75077	Desintegrina y proteína que contiene el dominio metaloproteinasa 23	ADAM23
O75093	Proteína de homólogo de Slit 1	SLIT1
O75094	Proteína de homólogo de Slit 3	SLIT3
O75095	Proteína 6 de dominios similar a factor de crecimiento epidérmico múltiple	MEGF6
O75173	Desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 4.	ADAMTS4
O75200	Similar a proteína que interactúa con complejo de poros nucleares 1	NPIPL1
O75339	Proteína 1 C1 de la capa intermedia de cartílago	CILP
O75354	Ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 6	ENTPD6
O75386	Proteína 3 relacionada con Tubby	TULP3
O75398	Homólogo del factor 1 de autorregulación epidérmico deformado	DEAF1
O75443	Alfa-tectorin	TECTA

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
O75445	Usherin	USH2A
O75462	Factor 1 similar al receptor de citoquinas	CRLF1
O75487	Glipicano-4	GPC4
O75493	Proteína 11 relacionada con la anhidrasa carbónica	CA11
O75594	Proteína 1 de reconocimiento de peptidoglicano	PGLYRP1
O75596	Miembro A de la familia 3 del dominio de lectinas tipo C	CLEC3A
O75610	Factor de determinación izquierda-derecha 1	LEFTY1
O75629	Proteína CREG1	CREG1
O75636	Ficolin-3	FCN3
O75711	Proteína 1 sensible a Scrapie	SCRG1
O75715	Glutación peroxidasa secretora de epidídimo	GPX5
O75718	Proteína asociada al cartílago	CRTAP
O75829	Proteína condrosurfactante	LECT1
O75830	Serpina I2	SERPINI2
O75882	Atractina	ATRN
O75888	Miembro 13 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral	
O75900	Metaloproteinasa de matriz-23	MMP23A
O75951	Proteína 6 similar a la lisozima	LYZL6
O75973	Factor relacionado con C1q	C1QL1
O76038	Secretagogina	SCGN
O76061	Stanniocalcina-2	STC2
O76076	Proteína 2 de la vía de señalización inducible de WNT1	WISP2
O76093	Factor de crecimiento de fibroblastos 18	FGF18
O76096	Cistatina F	CST7
O94769	Proteína 2 de la matriz extracelular	ECM2
O94813	Producto C de la proteína del homólogo de Slit 2	SLIT2
O94907	Proteína 1 relacionada con Dickkopf	DKK1
O94919	Proteína 1 que contiene dominio de endonucleasa	ENDOD1
O94964	Forma N-terminal	SOGA1
O95025	Semaforina-3D	SEMA3D
O95084	Serina proteasa 23	PRSS23
O95150	Miembro 15 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral	TNFSF15
O95156	Neurexofilina-2	NXPH2
O95157	Neurexofilina-3	NXPH3
O95158	Neurexofilina-4	NXPH4
O95388	Proteína 1 de la vía de señalización inducible WNT1	WISP1
O95389	Proteína 3 de la vía de señalización inducible WNT1	WISP3
O95390	Factor de crecimiento/diferenciación 11	GDF11
O95393	Proteína morfogenética ósea 10	BMP10
O95399	Urotensina-2	UTS2
O95407	Miembro 6B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF6B
O95428	Papilina	PAPLN
O95445	Apolipoproteína m	APOM
O95450	Desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 2.	ADAMTS2
O95460	Matrilin-4	MATN4
O95467	Tetrapéptido LHAL	GNAS
O95631	Netrin-1	NTN1

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
O95633	Proteína 3 relacionada con la folistatina	FSTL3
O95711	Antígeno Linfocítico 86	LY86
O95715	Quimiocina 14 de motivo C-X-C	CXCL14
O95750	Factor de crecimiento de fibroblastos 19	FGF19
O95760	Interleucina-33	IL33
O95813	Cerberus	CER1
O95841	Proteína 1 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL1
O5897	Noelin-2	OLFM2
O95925	Eppina	EPPIN
O95965	Proteína 1 similar a Integrina beta	ITGBL1
O95967	Proteína 2 de la matriz extracelular similar a fibulina que contiene EGF	EFEMP2
O95968	Miembro 1 de la Familia de secretoglobina 1D	SCGB1D1
O95969	Miembro 2 de la Familia de secretoglobina 1D	SCGB1D2
O95970	Proteína 1 inactivada por glioma rica en leucina	LGI1
O95972	Proteína morfogenética ósea 15	BMP15
O95994	Homólogo de proteína 2 de gradiente anterior	AGR2
O95998	Proteína de unión a interleucina-18	IL18BP
O6009	Napsina-A	NAPSA
O6014	Proteína Wnt-11	WNT11
P0450	Ceruloplasmina	CP
P00451	cadena ligera del Factor VIIIa	F8
P00488	cadena del factor de coagulación XIII A	F13A1
P00533	Receptor del factor de crecimiento epidérmico	EGFR
P00709	Alfa-lactoalbúmina	LALBA
P00734	Protrombina	F2
P00738	Cadena beta de haptoglobina	HP
P00739	Proteína relacionada con la haptoglobina	HPR
P00740	Cadena pesada del Factor de coagulación IXa	F9
P00742	Cadena pesada del Factor X	F10
P00746	Factor de complemento D	CFD
P00747	Cadena ligera de plasmina B	PLG
P00748	Cadena ligera del factor de coagulación XIIa	F12
P00749	Cadena larga A del activador de plasminógeno tipo uroquinasa	PLAU
P00750	Activador de plasminógeno de tipo tisular	PLAT
P00751	Fragmento Ba del factor B del complemento	CFB
P00797	Renina	REN
P00973	2'-5'-oligoadenilato sintasa 1	OAS1
P00995	Inhibidor de la tripsina secretora pancreática	SPINK1
P01008	Antitrombina III	SERPINC1
P01009	Alfa-1-antitripsina	SERPINA1
P01011	Alpha-1-antichymotrypsin His-Pro-less	SERPINA3
P01019	Angiotensina-1	AGT
P01023	Alfa-2-macroglobulina	A2M
P01024	Proteína estimulante de la acilación	C3
P01031	Cadena beta del complemento C5	C5
P01033	Inhibidor de metaloproteinasas 1	TIMP1
P01034	Cistatina-C	CST3

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P01036	Cistatina-S	CST4
P01037	Cistatina-SN	CST1
P01042	Cadena ligera de Cininógeno-1	KNG1
P01127	Subunidad B del factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGFB
P01135	Factor de crecimiento transformante alfa	TGFA
P01137	Factor de crecimiento transformante beta-1	TGFB1
P01138	Factor de crecimiento de nervios beta	NGF
P01148	Gonadolibarina-1	GNRH1
P01160	Factor natriurético auricular	NPPA
P01178	Oxitocina	OXT
P01185	Vasopresina-neurofisisina 2-coceptina	AVP
P01189	Corticotropina	POMC
P01210	PENC (237-258)	PENK
P01213	Alfa-neoendorfina	PDYN
P01215	Cadena alfa de las hormonas glicoproteicas	CGA
P01222	Subunidad beta de tiotropina	TSHB
P01225	Subunidad beta folitropina	FSHB
P01229	Subunidad beta de lutropina	LHB
P01233	Subunidad beta de coriogonadotropina	CGB8
P01236	Prolactina	PRL
P01241	Somatotropina	GH1
P01242	Variante de hormona de crecimiento	GH2
P01243	Hormona de somatomammotropina coriónica	CSH2
P01258	Catacalcina	CALCA
P01266	Tiroglobulina	TG
P01270	Hormona paratiroidea	PTH
P01275	Glucagón	GCG
P01282	Péptido intestinal PHM-27	VIP
P01286	Somatolibarina	GHRH
P01298	Prohormona pancreática	PPY
P01303	Péptido C-flanqueante de NPY	NPY
P01308	Insulina	INS
P01344	Factor de crecimiento similar a la insulina II	IGF2
P01350	Gran gastrina	GAST
P01374	Linfotoxina alfa	LTA
P01375	Dominio C 1	TNF
P01562	Interferón alfa-1/13	IFNA1
P01563	Interferón alfa-2	IFNA2
P01566	Interferón alfa-10	IFNA10
P01567	Interferón alfa-7	IFNA7
P01568	Interferón alfa-21	IFNA21
P01569	Interferón alfa-5	IFNA5
P01570	Interferón alfa-14	IFNA14
P01571	Interferón alfa-17	IFNA17
P01574	Interferón beta	IFNB1
P01579	Interferón gamma	IFNG
P01583	Interleucina-1 alfa	IL1A

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P01584	Interleucina-1 beta	IL-1B
P01588	Eritropoyetina	EPO
P01591	Cadena J de inmunoglobulina	IGJ
P01732	cadena de glucoproteína de superficie de células T CD8 alfa	CD8A
P01833	Receptor de inmunoglobulina polimérica	PIGR
P01857	Región C de cadena de Ig gamma-1	IGHG1
P01859	Región C de cadena de Ig gamma-2	IGHG2
P01860	Región C de cadena de Ig gamma-3	IGHG3
P01861	Región C de cadena de Ig gamma-4	IGHG4
P01871	Región C de cadena de Ig mu	IGHM
P01880	Región C de cadena Ig delta	IGHD
P02452	Cadena de colágeno alfa-1 (I)	COL1A1
P02458	Condrocaldina	COL2A1
P02461	Cadena de colágeno alfa-1 (III)	COL3A1
P02462	Cadena de colágeno alfa-1 (IV)	COL4A1
P02647	Apolipoproteína A-I	APOA1
P02649	Apolipoproteína E	APOE
P02652	Apolipoproteína A-II	APOA2
P02654	Apolipoproteína CI	APOC1
P02655	Apolipoproteína C-II	APOC2
P02656	Apolipoproteína C-III	APOC3
P02671	Cadena alfa de fibrinógeno	FGA
P02675	Fibrinopéptido B	FGB
P02679	Cadena gamma de fibrinógeno	FGG
P02741	Proteína C-reactiva	CRP
P02743	Componente P de amiloide sérico (1-203)	APCS
P02745	Subunidad A del subcomponente del ComplementoC1q	C1QA
P02746	Subunidad B del subcomponente del ComplementoC1q	C1QB
P02747	Subunidad C del subcomponente del ComplementoC1q	C1QC
P02748	Componente C9b del complemento	C9
P02749	Beta-2-glicoproteína 1	APOH
P02750	Alfa-2-glicoproteína rica en leucina	LRG1
P02751	UGI-Y2	FN1
P02753	Proteína de unión al retinol 4	RBP4
P02760	Tripstatina	AMBP
P02763	Glicoproteína 1 de ácido alfa-1	ORM1
P02765	Cadena A de Alfa-2-HS-glicoproteína	AHSG
P02766	Transtiretina	TTR
P02768	Albúmina de suero	ALB
P02771	Alfafetoproteína	AFP
P02774	Proteína de unión a la vitamina D	GC
P02775	Péptido III que activa el tejido conectivo	PPBP
P02776	Factor plaquetario 4	PF4
P02778	CXCL10 (1-73)	CXCL10
P02786	Proteína 1 del receptor de transferrina	TFRC
P02787	Serotransferrina	TF
P02788	Lactoferrina-C	LTF

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P02790	Hemopexina	HPX
P02808	Estaterina	Estiba
P02810	Fosoproteína 1/2 rica en prolina ácida salival	pRH2
P02812	Proteína 2 salival rica en prolina salival básica	PRB2
P02814	Péptido D1A	SMR3B
P02818	Osteocalcina	BGLAP
P03950	Angiogenina	ANG
P03951	Cadena pesada del Factor de coagulación XIa	F11
P03952	Calicreína plasmática	KLKB1
P03956	Colagenasa intersticial de 27 kDa	MMP1
P03971	Factor inhibidor de Muellierian	EL
P03973	Antileucoproteínasa	SLPI
P04003	Cadena alfa de proteína de unión a C4b	C4BPA
P04004	Somatomedina-B	VTN
P04054	Fosfolipasa A2	PLA2G1B
P04085	Subunidad A del factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGF
P04090	Cadena de relaxina A	RLN2
P04114	Apolipoproteína B-100	APOB
P04118	Colipasa	CLPS
P04141	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	CSF2
P04155	Factor 1 de trébol	TFF1
P04180	Fosfatidilcolina-esterol aciltransferasa	LCAT
P04196	Glicoproteína rica en histidina	HRG
P04217	Glicoproteína alfa-1B	A1BG
P04275	Antígeno de von Willebrand 2	VWF
P04278	Globulina de unión a hormonas sexuales	SHBG
P04279	Alfa-inhibina-31	SEMG1
P04280	Proteína 1 rica en prolina salival básica	PRB1
P04628	Protooncogén Wnt-1	WNT1
P04745	Alfa-amilasa 1	AMY1A
P04746	Alfa-amilasa pancreática	AMY2A
P04808	Prorelaxina H1	RLN1
P05000	Interferon omega-1	IFNW1
P05013	Interferón alfa-6	IFNA6
P05014	Interferón alfa-4	IFNA4
P05015	Interferón alfa-16	IFNA16
P05019	Factor I de crecimiento similar a insulina	IGF1
P05060	Péptido GAWK	CHGB
P05090	Apolipoproteína d	APOD
P05109	Proteína S100-A8	S100A8
P05111	Cadena alfa de inhibina	INHA
P05112	Interleucina-4	IL4
P05113	Interleucina-5	IL5
P05120	Inhibidor del activador de plasminógeno 2	SERPINE2
P05121	Inhibidor del activador de plasminógeno 1	SERPINE1
P05154	Inhibidor de la serina proteasa de plasma	SERPINA5
P05155	Inhibidor de la proteasa de plasma C1	SERPINE1

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P05156	Cadena pesada del factor de complemento I	CFI
P05160	Cadena B del factor de coagulación XIII	F13B
P05161	Proteína ISG15 similar a ubiquitina	ISG15
P05230	Factor de crecimiento de fibroblastos 1	FGF1
P05231	Interleucina-6	IL6
P05305	Endotelina-1 grande	EDN1
P05408	Péptido C-terminal	SCG5
P05451	Litostatina-1-alfa	REG1A
P05452	Tetranectina	CLEC3B
P05543	Globulina de unión a tiroxina	SERPINA7
P05814	Beta-caseína	CSN2
P05997	Cadena de colágeno alfa-2 (V)	COL5A2
P06276	Colinesterasa	BCHE
P06307	Colecistocinina-12	CCK
P06396	Gelsolina	GSN
P06681	Complemento C2	C2
P06702	Proteína S100-A9	S100A9
P06727	Apolipoproteína A-IV	APOA4
P06734	Forma soluble del receptor epsilon Fc de inmunoglobulina de baja afinidad	FCER2
P06744	Glucosa-6-fosfato isomerasa	GPI
P06850	Corticoliberina	CRH
P06858	Lipoproteína lipasa	LPL
P06881	Péptido 1 relacionado con el gen de calcitonina	CALCA
P07093	Nexina derivada de glía	SERPINE2
P07098	Triacilglicerol lipasa gástrica	LIPF
P07225	Proteína S dependiente de la vitamina K	PROS1
P07237	Proteína disulfuro-isomerasa	P4HB
P07288	Antígeno específico de la próstata	KLK3
P07306	Receptor de asialoglicoproteína 1	ASGR1
P07355	Anexina A2	ANXA2
P07357	Cadena alfa del componente C8 del complemento	C8A
P07358	Cadena beta del componente C8 del complemento	C8B
P07360	Cadena gamma del componente C8 del complemento	C8G
P07477	Cadena de alfa-tripsina 2	PRSS1
P07478	Tripsina-2	PRSS2
P07492	Neuromedina-c	GRP
P07498	Kappa-caseína	CSN3
P07585	Decorina	DCN
P07911	Uromodulina	UMOD
P07942	Laminina subunidad beta-1	LAMB1
P07988	Proteína B asociada al surfactante pulmonar	SFTPB
P07998	Ribonucleasa pancreática	RNASE1
P08118	Beta-microseminoproteína	MSMB
P08123	Cadena alfa-2 (I) de colágeno	COL1A2
P08185	Globulina de unión a corticosteroides	SERPINA6
P08217	Miembro 2A de la familia de elastasa tipo quimotripsina	CELA2A
P08218	Miembro 2B de la familia de elastasa tipo quimotripsina	CELA2B

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P08253	Colagenasa tipo IV de 72 kDa	MMP2
P08254	Estromelisina-1	MMP3
P08294	Superóxido dismutasa extracelular [Cu-Zn]	SOD3
P08476	cadena de inhibina beta A	INHBA
P08493	Proteína Gla de la Matriz	MGP
P08572	Cadena de colágeno alfa-2 (IV)	COL4A2
P08581	Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos	MET
P08603	Factor de complemento H	CFH
P08620	Factor de crecimiento de fibroblastos 4	FGF4
P08637	Receptor III-A de la región Fc de gamma inmunoglobulina de baja afinidad	FCGR3A
P08697	Alfa-2-antiplasmina	SERPINF2
P08700	Interleucina-3	IL3
P08709	Factor de coagulación VII	F7
P08833	Proteína 1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFBP1
P08887	Subunidad alfa del receptor de interleucina-6	IL6R
P08949	Neuromedina-B-32	NMB
P08F94	Fibrocistina	PKHD1
P09038	Factor de crecimiento de fibroblastos 2	FGF2
P09228	Cistatina-SA	CST2
P09237	Matrilisina	MMP7
P09238	Estromelisina-2	MMP10
P09341	Proteína alfa regulada por el crecimiento	CXCL1
P09382	Galectina-1	LGALS1
P09466	Glicodelina	PAEPS
P09486	SPARC	SPARC
P09529	cadena B de beta inhibina	INHBB
P09544	Proteína Wnt-2	WNT2
P09603	Factor 1 estimulante de colonias de macrófagos	CSF1
P09681	Polipéptido inhibidor gástrico	GIP
P09683	Secretina	SCT
P09919	Factor estimulante de colonias de granulocitos	CSF3
P0C091	Proteína 3 de la matriz extracelular relacionada con FRAS1	FREM3
P0C0L4	C4d-A	C4A
P0C0L5	Cadena C4-B alfa del complemento	C4B
P0C0P6	Neuropéptido S	NPS
P0C7L1	Kazal tipo 8 inhibidor de la serina proteasa	SPINK8
P0C862	Proteína 9A relacionada con el Complemento C1q y el factor de necrosis tumoral	C1QTNF9
P0C8F1	Proteína 4 expresada en laróstata y testículos	PATE4
P0CG01	Gastroquina 3	GKN3P
P0CG36	Proteína 1B de la familiar críptica	CFC1B
P0CG37	Proteína críptica	CFC1
P0CJ68	Proteína similar a la humanina 1	MTRNR2L1
P0CJ69	Proteína similar a la humanina 2	MTRNR2L2
P0CJ70	Proteína similar a la humanina 3	MTRNR2L3
P0CJ71	Proteína similar a la humanina 4	MTRNR2L4
P0CJ72	Proteína similar a la humanina 5	MTRNR2L5
P0CJ73	Proteína similar a la humanina 6	MTRNR2L6

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P0CJ74	Proteína similar a la humanina 7	MTRNR2L7
P0CJ75	Proteína similar a la humanina 8	MTRNR2L8
P0CJ76	Proteína similar a la humanina 9	MTRNR2L9
P0CJ77	Proteína similar a la humanina 10	MTRNR2L10
P0DJD7	Pepsina A-4	PGA4
P0DJD8	Pepsina A-3	PGA3
P0DJD9	Pepsina A-5	PGA5
P0DJI8	Proteína amiloide A	SAA1
P0DJI9	Proteína amiloide A-2 sérica	SAA2
P10082	Péptido YY (3-36)	PYY
P10092	Péptido 2 relacionado con el gen de la calcitonina	CALCB
P10124	Serglicina	SRGN
P10145	MDNCF-a	IL8
P10147	MIP-1-alfa (4-69)	CCL3
P10163	Péptido P-D	PRB4
P10451	Osteopontina	SPP1
P10599	Tiorredoxina	TXN
P10600	Factor de crecimiento transformante beta-3	TGFB3
P10643	Componente C7 del complemento	C7
P10645	Vasostatina-2	CHGA
P10646	Inhibidor de la vía del factor tisular	TFPI
P10720	Variante 4 del factor plaquetario (4-74)	PF4V1
P10745	Proteína 3 de unión al retinol	RBP3
P10767	Factor de crecimiento de fibroblastos 6	FGF6
P10909	Cadena alfa de clusterina	CLU
P10912	Receptor de hormona de crecimiento	GHR
P10915	Hialuronano y proteína 1 de enlace a proteoglicano	HAPLN1
P10966	Cadena beta de glicoproteína CD8 de superficie de células T	CD8B
P10997	Polipéptido amiloide de los islotes	IAPP
P11047	Subunidad gamma-1 de laminina	LAMC1
P11150	Triacilglicerol lipasa hepática	LIPC
P11226	Proteína C de unión a manosa	MBL2
P11464	Glicoproteína 1 beta-1 específica del embarazo	PSG1
P11465	Glicoproteína 2 beta-1 específica del embarazo	PSG2
P11487	Factor de crecimiento de fibroblastos 3	FGF3
P11597	Proteína de transferencia de éster de colesterol	CETP
P11684	Uteroglobina	SCGB1A1
P11686	Proteína C asociada al surfactante pulmonar	SFTPC
P12034	Factor de crecimiento de fibroblastos 5	FGF5
P12107	Cadena de colágeno alfa-1 (XI)	COL11A1
P12109	Cadena de colágeno alfa-1 (VI)	COL6A1
P12110	Cadena de colágeno alfa-2 (VI)	COL6A2
P12111	Cadena de colágeno alfa-3 (VI)	COL6A3
P12259	Factor de coagulación V	F5
P12272	PTHrP [1-36]	PTHLH
P12273	Proteína inducible por prolactina	PIP
P12544	Granzima A	GZMA

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P12643	Proteína morfogenética ósea 2	BMP2
P12644	Proteína morfogenética ósea 4	BMP4
P12645	Proteína morfogenética ósea 3	BMP3
P12724	Proteína catiónica de eosinófila	RNASE3
P12821	Enzima convertidora de angiotensina, forma soluble.	AS
P12838	Defensina de neutrófilos 4	DEFA4
P12872	Motilina	MLN
P13232	Interleucina-7	IL7
P13236	Quimiocina 4 motivo C-C	CCL4
P13284	tiol rojo uctasa lisosomal inducible por Gamma-interferón	IFI30
P13500	Quimiocina 2 motivo C-C	CCL2
P13501	Quimiocina 5 motivo C-C	CCL5
P13521	Secretogranina-2	SCG2
P13591	Molécula de adhesión celular neural 1	NCAM1
P13611	Proteína central de Versican	VCAN
P13671	Componente C6 del complemento	C6
P13688	Molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario 1	CEACAM1
P13725	Oncostatina-m	OSM
P13726	Factor tisular	F3
P13727	Proteína básica principal del gránulo de eosinófilos	PRG2
P13942	Cadena de colágeno alfa-2 (XI)	COL11A2
P13987	Glicoproteína CD59	CD59
P14138	Endotelina-3	EDN3
P14174	Factor inhibidor de la migración de macrófagos	MIF
P14207	Receptor de folato beta	FOLR2
P14222	Perforina-1	PRF1
P14543	Nidogen-1	NIDI
P14555	Fosfolipasa A2, asociada a membrana.	PLA2G2A
P14625	Endoplasmina	HSP90B1
P14735	Enzima degradante de insulina	IDE
P14778	Receptor tipo 1 de interleucina, forma soluble	IL1R1
P14780	Metaloproteinasa 9 de matriz de 82 kDa	MMP9
P15018	Factor inhibidor de la leucemia	LIF
P15085	Carboxipeptidasa A1	CPA1
P15086	Carboxipeptidasa B	CPB1
P15151	Receptor de poliovirus	PVR
P15169	Cadena catalítica de la carboxipeptidasa N	CPN1
P15248	Interleucina-9	IL9
P15291	N-acetilactosamina sintasa	B4GALT1
P15309	PAPf39	ACPP
P15328	Receptor alfa de folato	FOLR1
P15374	Ubiquitina carboxilo terminal hidrolasa isozima L3	UCHL3
P15502	Elastina	ELN
P15509	Subunidad alfa del receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	CSF2RA
P15515	Histatina-1	HTN1
P15516	His3- (31-51) -péptido	HTN3

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P15692	Factor de crecimiento endotelial vascular A	VEGFA
P15814	Polipéptido 1 similar a inmunoglobulina lambda	IGLL1
P15907	Beta-galactósido alfa-2,6-sialiltransferasa 1	ST6GAL1
P15941	Subunidad beta de Mucin-1	MUC1
P16035	Inhibidor de metaloproteínasa 2	TIMP2
P16112	Proteína 2 del núcleo agrecano	ACAN
P16233	Triacilglicerol lipasa pancreática	PNLIP
P16442	Transferasa del sistema ABO del grupo sanguíneo Histo	ABO
P16471	Receptor de prolactina	PRLR
P16562	Proteína secretora rica en cisteína 2	CRISP2
P16619	Similar a Quimiocina 3 de motivo C-C 1	CCL3L1
P16860	BNP (3-29)	NPPB
P16870	Carboxipeptidasa E	CPE
P16871	Subunidad alfa del receptor de interleucina 7	IL7R
P17213	Proteína que aumenta la permeabilidad bactericida	BPI
P17538	Quimotripsinógeno B	CTRB1
P17931	Galectina-3	LGALS3
P17936	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3	IGFBP3
P17948	Receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular	FLT1
P18065	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 2	IGFBP2
P18075	Proteína morfogenética ósea 7	BMP7
P18428	Proteína de unión a lipopolisacáridos	LBP
P18509	Péptido relacionado con PACAP	ADCYAP1
P18510	Proteína antagonista del receptor de interleucina 1	IL1RN
P18827	Sindecán-1	SDC1
P19021	Monooxigenasa de alfa-hidroxilación de peptidilglicina	PAM
P19235	Receptor de eritropoyetina	EPOR
P19438	Proteína de unión al factor de necrosis tumoral 1	TNFRSF1A
P19652	Glicoproteína 2 alfa-1-ácido	ORM2
P19801	Amina oxidasa sensible a amilorida [que contiene cobre]	ABP1
P19823	Cadena pesada H2 del Inhibidor de inter-alfa-tripsina	ITIH2
P19827	Cadena pesada H1 del Inhibidor de inter-alfa-tripsina	ITIH1
P19835	Lipasa activada por sales biliares	CEL
P19875	Quimiocina 2 motivo C-X-C	CXCL2
P19876	Quimiocina 3 motivo C-X-C	CXCL3
P19883	Folistatina	FST
P19957	Elafina	PI3
P19961	Alfa-amilasa 2B	AMY2B
P20061	Transcobalamina-1	TCN1
P20062	Transcobalamina-2	TCN2
P20142	Gastricsina	PGC
P20155	Kazal-tipo 2 inhibidor de serina proteasa	SPINK2
P20231	Triptasa beta-2	TPSB2
P20333	Miembro 1B de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF1B
P20366	Sustancia P	TAC1
P20382	Hormona concentradora de melanina	PMCH
P20396	Tiroliberina	TRH

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P20742	Proteína de la zona de embarazo	PZP
P20774	Mimecan	OGN
P20783	Neurotrofina-3	NTF3
P20800	Endotelina-2	EDN2
P20809	Interleucina-11	IL11
P20827	Efrina-A1	EFNA1
P20849	Cadena de colágeno alfa-1(IX)	COL9A1
P20851	Cadena beta de proteína de unión a C4b	C4BPB
P20908	Cadena de colágeno alfa-1(V)	COL5A1
P21128	Endoribonucleasa específica de poli(U)	ENDOU
P21246	Pleiotrofina	PTN
P21583	Kit ligando	KITLG
P21741	Midquina	MDK
P21754	Proteína 3 de unión a espermatozoos de zona pelúcida	ZP3
P21781	Factor de crecimiento de fibroblastos 7	FGF7
P21802	Receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos	FGFR2
P21810	Biglicano	BGN
P21815	Sialoproteína ósea 2	IBSP
P21860	Receptor tirosina-proteína quinasa erbB-3	ERBB3
P21941	Proteína de la matriz del cartílago	MATN1
P22003	Proteína morfogenética ósea 5	BMP5
P22004	Proteína morfogenética ósea 6	BMP6
P22079	Lactoperoxidasa	LPO
P22105	Tenascina-X	TNXB
P22301	Interleucina-10	IL10
P22303	Acetilcolinesterasa	ACHE
P22352	Glutathione peroxidasa 3	GPX3
P22362	Quimiocina 1 motivo C-C	CCL1
P22455	Receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos	FGFR4
P22466	Péptido asociado a mensaje de Galanina	GAL
P22692	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 4	IGFBP4
P22749	Granulinsina	GNLY
P22792	Subunidad 2 de carboxipeptidasa N	CPN2
P22891	Proteína Z dependiente de la vitamina K	PROZ
P22894	Colagenasa de neutrófilos	MMP8
P23142	Fibulin-1	FBLN1
P23280	Anhidrasa carbónica 6	CA6
P23352	Anosmina-1	KAL1
P23435	Cerebelina-1	CBLN1
P23560	Factor neurotrófico derivado del cerebro	BDNF
P23582	Péptido natriurético tipo C	NPPC
P23946	Quimasa	CMA1
P24043	Subunidad alfa-2 de laminina	LAMA2
P24071	Receptor de inmunoglobulina alfa Fc	FCAR
P24347	Estromelisina-3	MMP11
P24387	Proteína de unión al factor de liberación de corticotropina	CRHBP
P24592	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 6	IGFBP6

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P24593	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 5	IGFBP5
P24821	Tenascina	TNC
P24855	Desoxirribonucleasa-1	DNASE1
P25067	Cadena de colágeno alfa-2 (VIII)	COL8A2
P25311	Glicoproteína de zinc-alfa-2	AZGP1
P25391	Subunidad alfa-1 de laminina	LAMA1
P25445	Miembro 6 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	FAS
P25940	Cadena de colágeno alfa-3 (V)	COL5A3
P25942	Miembro 5 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	CD40
P26022	Proteína PTX3 relacionada con la pentraxina	PTX3
P26927	Cadena beta de proteína similar al tipo factor de crecimiento de hepatocitos	MST1
P27169	Suero paraoxonasa/arilesterasa 1	PON1
P27352	Factor intrínseco gástrico	GIF
P27487	Forma de membrana dipeptidil peptidasa 4	DPP4
P27539	Factor de diferenciación/crecimiento embrionario 1	GDF1
P27658	Vastatina	COL8A1
P27797	Calreticulina	CALR
P27918	Properdina	CFP
P28039	Aciloxiacil hidrolasa	AOAH
P28300	Proteína-lisina 6-oxidasa	LOX
P28325	Cistatina D	CST5
P28799	Granulina-1	GRN
P29122	Proprotein subtilisina/kexin tipo 6 de proproteína convertasa	PCSK6
P29279	Factor de crecimiento del tejido conectivo	CTGF
P29320	Receptor 3 de efrina tipo A	EPHA3
P29400	Cadena de colágeno alfa-5 (IV)	COL4A5
P29459	Subunidad alfa de interleucina-12	IL12A
P29460	Subunidad beta de interleucina-12	IL12B
P29508	Serpina AB3	SERPINB3
P29622	Kallistatina	SERPINA4
P29965	Ligando CD40, forma soluble	CD40LG
P30990	Neurotensina/neuromedina N	NTS
P31025	Lipocalina-1	LCN1
P31151	Proteína S100-A7	S100A7
P31371	Factor de crecimiento de fibroblastos 9	FGF9
P31431	Sindecán-4	SDC4
P31947	14-3-3 proteína sigma	SFN
P32455	Proteína 1 de unión a guanilato inducida por interferón	GBP1
P32881	Interferón alfa-8	IFNA8
P34096	Ribonucleasa 4	RNASE4
P34130	Neurotrofina-4	NTF4
P34820	Proteína morfogenética ósea 8B	BMP8B
P35030	Tripsina-3	PRSS3
P35052	Glipican-1 secretado	GPC1
P35070	Betacelulina	BTC
P35225	Interleucina-13	IL13
P35247	Proteína D asociada a surfactante pulmonar	SFTPD

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P35318	ADM	ADM
P35542	Proteína amiloide A-4 sérica	SAA4
P35555	Fibrilina-1	FBN1
P35556	Fibrilina-2	FBN2
P35625	Inhibidor de metaloproteínasa 3	TIMP3
P35858	Subunidad lábil de ácido del complejo de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFALS
P35916	Receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular	FLT4
P35968	Receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular	KDR
P36222	Proteína 1 similar a Quitinasa-3	CHI3L1
P36952	Serpina B5	SERPINB5
P36955	Factor derivado del epitelio del pigmento	SERPINF1
P36980	Proteína 2 relacionada con el factor H del complemento	CFHR2
P39059	Cadena de colágeno alfa-1 (XV)	COL15A1
P39060	Cadena de colágeno alfa-1 (XVIII)	COL18A1
P39877	Fosfolipasa A2 dependiente de calcio	PLA2G5
P39900	Metalooelastasa de macrófagos	MMP12
P39905	Factor neurotrófico derivado de la línea celular glial	GDNF
P40225	Trombopoyetina	THPO
P40967	M-alfa	PMEL
P41159	Leptina	LEP
P41221	Proteína Wnt-5a	WNT5A
P41222	Prostaglandina-H2 D-isomerasa	PTGDS
P41271	Neuroblastoma supresor de tumorigenicidad 1	NBL1
P41439	Receptor de folato gamma	FOLR3
P42127	Proteína de señalización agutí	ASIP
P42702	Receptor del factor inhibidor de la leucemia	LIFR
P42830	ENA-78 (9-78)	CXCL5
P43026	Factor de crecimiento/diferenciación 5	GDF5
P43251	Biotinidasa	BTD
P43652	Afamina	AFM
P45452	Colagenasa 3	MMP13
P47710	Casoxina-D	CSN1S1
P47929	Galectina-7	LGALS7B
P47972	Pentraxina-2 neuronal	NPTX2
P47989	Xantina oxidasa	XDH
P47992	Linfotactina	XCL1
P48023	Miembro 6 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, forma de membrana	FASLG
P48052	Carboxipeptidasa A2	CPA2
P48061	Factor 1 derivado de células estromales	CXCL12
P48304	Litostatino-1-beta	REG1B
P48307	Inhibidor 2 de la vía del factor tisular	TFPI2
P48357	Receptor de leptina	LEPR
P48594	Serpina AB4	SERPINB4
P48645	Neuromedina-U-25	NMU
P48740	Serina proteasa de lectina de unión a manano 1	MASP1
P48745	Homólogo de proteína NOV	NOV

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P48960	Subunidad beta del antígeno CD97	CD97
P49223	Inhibidor de proteasa tipo Kunitz 3	SPINT3
P49747	Cartílago oligomérico de la matriz	COMP
P49763	Factor de crecimiento de la placenta	PGF
P49765	Factor de crecimiento endotelial vascular B	VEGFB
P49767	Factor de crecimiento endotelial vascular C	VEGFC
P49771	Ligando de tirosina quinasa 3 relacionado con Fms	FLT3LG
P49862	Calicreína-7	KLK7
P49863	Granzima k	GZMK
P49908	Selenoproteína P	SEPP1
P49913	Proteína antibacteriana FALL-39	CAMP
P50607	Homólogo de proteínas Tubby	TUB
P51124	Granzima m	GZMM
P51512	Metaloproteínasa de matriz 16	MMP16
P51654	Glipicano-3	GPC3
P51671	Eotaxina	CCL11
P51884	Lumican	LUM
P51888	Prolargina	PRELP
P52798	Efrina-A4	EFNA4
P52823	Stanniocalcina-1	STC1
P53420	Cadena de colágeno alfa-4 (IV)	COL4A4
P53621	Subunidad de Coatomer alfa	COPA
P54108	Proteína secretora rica en cisteína 3	CRISP3
P54315	Proteína 1 relacionada con la lipasa pancreática	PNLIPRP1
P54317	Proteína 2 relacionada con la lipasa pancreática	PNLIPRP2
P54793	Arilsulfatasa F	ARSF
P55000	Proteína 1 relacionada con Ly-6/uPAR secretada	SLURP1
P55001	Proteína asociada a microfibrillas 2	MFAP2
P55056	Apolipoproteína C-IV	APOC4
P55058	Proteína de transferencia de fosfolípidos	PLTP
P55075	Factor de crecimiento de fibroblastos 8	FGF8
P55081	Proteína asociada a microfibrillas 1	MFAP1
P55083	Glicoproteína asociada a microfibrillas 4	MFAP4
P55107	Proteína morfogenética ósea 3B	GDF10
P55145	Factor neurotrófico derivado de astrocitos mesencefálicos	MANF
P55259	Glicoproteína GP2 principal de la membrana secretora pancreática	GP2
P55268	Subunidad beta-2 de laminina	LAMB2
P55773	CCL23 (30-99)	CCL23
P55774	Quimiocina 18 motivo C-C	CCL18
P55789	Sulfhidril oxidasa ALR ligada a FAD	GFER
P56703	Protooncogén Wnt-3	WNT3
P56704	Proteína Wnt-3a	WNT3A
P56705	Proteína Wnt-4	WNT4
P56706	Proteína Wnt-7b	WNT7B
P56730	Neurotripsina	PRSS12
P56851	Proteína secretora del epidídimo E3-beta	EDDM3B
P56975	Neuregulina-3	NRG3

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P58062	Kazal inhibidor de serina proteasa -tipo 7	SPINK7
P58215	Homólogo 3 de Lisil oxidasa	LOXL3
P58294	Prokineticina-1	PROK1
P58335	Receptor de toxina del ántrax 2	ANTXR2
P58397	Desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 12	ADAMTS12
P58417	Neurexofilina-1	NXPH1
P58499	Proteína FAM3B	FAM3B
P59510	Desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 20	ADAMTS20
P59665	Defensa de neutrófilos 1	DEFA1B
P59666	Defensa de neutrófilos 3	DEFA3
P59796	Glutation peroxidasa 6	GPX6
P59826	Miembro 3 de la familia B que contiene pliegues BPI	BPIFB3
P59827	Miembro 4 de la familia B que contiene pliegues BPI	BPIFB4
P59861	Beta-defensina 131	DEFB131
P60022	Beta-defensina 1	DEFB1
P60153	Proteína 9 similar a la ribonucleasa inactiva	RNASE9
P60827	Preoteína 8 relacionada con el factor de necrosis tumoral C1q del complemento	C1QTNF8
P60852	Proteína 1 de unión a espermatozoides de zona pelúcida	ZP1
P60985	Proteína asociada a la diferenciación de queratinocitos	KRTDAP
P61109	Proteína regulada por andrógenos en el riñón	KAP
P61278	Somatostatina-14	SST
P61366	Osteocrina	OSTN
P61626	Lisozima c	LYZ
P61769	Beta-2-microglobulina	B2M
P61812	Factor de crecimiento transformante beta-2	TGFB2
P61916	Proteína secretora del epidídimo EI	NPC2
P62502	Lipocalina-6 específico de epidídimo	LCN6
P62937	Peptidil-prolil cis-trans isomerasa A	PPIA
P67809	Proteína 1 de unión a elemento sensible a la nucleasa	YBX1
P67812	Subunidad catalítica del complejo señal peptidasa SEC11A	SEC11A
P78310	Receptor de coxsackievirus y adenovirus	CXADR
P78333	Glipican Secretado-5	GPC5
P78380	Receptor de lipoproteínas de baja densidad oxidadas 1	OLR1
P78423	Fractalkine procesado	CX3CL1
P78509	Reelina	RELN
P78556	CCL20 (2-70)	CCL20
P80075	MCP-2 (6-76)	CCL8
P80098	Quimiocina 7 motivo C-C	CCL7
P80108	Fosfatidilinositol-glucano-fosfolipasa D específica	GPLD1
P80162	Quimiocina 6 motivo C-X-C	CXCL6
P80188	Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos	LCN2
P80303	Nucleobindin-2	NUCB2
P80511	Calcitermina	S100A12
P81172	Hepcidina-25	HEMP
P81277	Péptido de liberación de prolactina	PRLH
P81534	Beta-defensina 103	DEFB103A
P81605	Dermidina	DCD

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
P82279	Homólogo 1 de porciones de proteínas	CRB1
P82987	Proteína 3 similar a ADAMTS	ADAMTSL3
P83105	Serina proteasa HTRA4	HTRA4
P83110	Serina proteasa HTRA3	HTRA3
P83859	Neuropéptido orexigénico QRFP	QRFP
P98088	Mucin-5AC	MUC5AC
P98095	Fibulina-2	FBLN2
P98160	Proteína de núcleo proteoglicano de heparán sulfato específico de membrana basal	HSPG2
P98173	Proteína FAM3A	FAM3A
Q00604	Norrin	NDP
Q00796	Sorbitol deshidrogenasa	SORDO
Q00887	Glicoproteína beta-1 específica para el embarazo 9	PSG9
Q00888	Glicoproteína beta-1 específica para el embarazo 4	PSG4
Q00889	Glicoproteína beta-1 específica del embarazo 6	PSG6
Q01523	HD5 (56-94)	DEFA5
Q01524	Defensina-6	DEFA6
Q01955	Cadena de colágeno alfa-3 (IV)	COL4A3
Q02297	Pro-neuregulín-1, isoforma unida a membrana	NRG1
Q02325	Proteína B similar a plasminógeno	PLGLB1
Q02383	Semenogelina-2	SEMG2
Q02388	Cadena de colágeno alfa-1 (VII)	COL7A1
Q02505	Mucina-3A	MUC3A
Q02509	Otoconin-90	OC90
Q02747	Guanilina	GUCA2A
Q02763	Receptor de angiopoyetina-1	TEK
Q02817	Mucin-2	MUC2
Q02985	Preoteína 3 relacionada con el factor H del complemento	CFHR3
Q03167	Beta receptor tipo 3T del factor de crecimiento transformante	TGFBR3
Q03403	Factor de trébol 2	TFF2
Q03405	Receptor de superficie del activador de uroquinasa plasminógeno	PLAUR
Q03591	Proteína 1 relacionada con el factor H del complemento	CFHR1
Q03692	Cadena de colágeno alfa-1 (X)	COL10A1
Q04118	Proteína 3 rica en prolina salival básica	PRB3
Q04756	Cadena corta del activador del factor de crecimiento de hepatocitos	HGFAC
Q04900	Proteína de núcleo de sialomucina 24	CD164
Q05315	Eosinófilos lisofosfolipasa	CVX
Q05707	Cadena de colágeno alfa-1 (XIV)	COL14A1
Q05996	Proteína 2 de unión a espermatozoos de la zona pelúcida procesada	ZP2
Q06033	Cadena pesada H3 del inhibidor de inter-alfa-tripsin	ITIH3
Q06141	Proteína 3-alfa derivada de los islotes de regeneración	REG3A
Q06828	Fibromodulina	FMOD
Q07092	Cadena de colágeno alfa-1 (XVI)	COL16A1
Q07325	Quimiocina 8 motivo C-X-C motivo 9	CXCL9
Q07507	Dermatopontina	DPT
Q075Z2	Aglutinante de homólogo 1 de proteína espermática	BSPH1
Q07654	Factor de trébol 3	TFF3
Q07699	Subunidad de canal de sodio beta-1	SCN1B

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q08345	Receptor 1 que contiene el dominio de discoidina epitelial	DDR1
Q08380	Proteína de unión a la galectina-3	LGALS3BP
Q08397	Homólogo 1 de Lisil oxidasa	LOXL1
Q08431	Lactaderina	MFGE8
Q08629	Testican-1	SPOCK1
Q08648	Antígeno 11B asociado a espermatozoides	SPAG11B
Q08830	Proteína 1 similar a fibrinógeno	FGL1
Q10471	Polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 2	GALNT2
Q10472	Polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 1	GALNT1
Q11201	CMP-N-acetilneuraminato-beta-galactosamida-alfa-2,3-sialiltransferasa 1	ST3GAL1
Q11203	CMP-N-acetilneuraminato-beta-1,4-galactosida alfa-2,3-sialiltransferasa	ST3GAL3
Q11206	CMP-N-acetilneuraminato-beta-galactosamida-alfa-2,3-sialiltransferasa 4	ST3GAL4
P12794	Hialuronidasa-1	HYAL1
P12805	Proteína 1 de la matriz extracelular tipo fibulina que contiene EGF	EFEMP1
P12836	proteína de unión a espermatozoides 4 de zona pelúcida	ZP4
P12841	Proteína 1 relacionada con la folistatina	FSTL1
P12904	Proteína multifuncional 1 que interactúa con el complejo Aminoacil ARNt sintasa	AIMP1
Q13018	Receptor A2 de fosfolipasa secretora soluble	PLA2R1
Q13072	Antígeno 1 de melanoma B	BAGE
Q13093	Factor de activación plaquetaria acetilhidrolasa	PLA2G7
Q13103	Fosfoproteína secretada 24	SPP2
Q13162	Peroxiredoxina-4	PRDX4
Q13201	Glucoproteína plaquetaria la *	MMRN1
Q13214	Semaforina-3B	SEMA3B
Q13219	Pappalissina-1	PAPPA
Q13231	Quitotriosidasa-1	CHIT1
Q13253	Noggin	NOG
Q13261	Subunidad alfa del receptor de interleucina-15	IL15RA
Q13275	Semaforina-3F	SEMA3F
Q13291	Molécula de activación linfocítica de señalización	SLAMF1
Q13316	Fosfoproteína ácida de la matriz de dentina 1	DMP1
Q13361	Proteína asociada a microfibrillas 5	MFAP5
Q13410	Miembro A1 de la subfamilia de butirofilina 1	BTN1A1
Q13421	Mesotelina, forma escindida	MSLN
Q13429	Factor de crecimiento similar a insulina I	IGF-I
Q13443	Proteína 9 que contiene el dominio de desintegrina y metaloproteinasas	ADAM9
Q13519	Neuropéptido 1	PNOC
Q13751	Subunidad beta-3 de laminina	LAMB3
Q13753	Subunidad gamma-2 de laminina	LAMC2
Q13790	Apolipoproteína f	APOF
Q13822	Miembro 2 de la familia de ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa	ENPP2
Q14031	Cadena de colágeno alfa-6 (IV)	COL4A6
Q14050	Cadena de colágeno alfa-3 (IX)	COL9A3
Q14055	Cadena de colágeno alfa-2 (IX)	COL9A2
Q14112	Nidogeno-2	NID2
Q14114	Proteína 8 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad	LRP8
Q14118	Distroglicano	DAG1

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q14314	Fibroleucina	FGL2
Q14393	Proteína 6 específica de detención del crecimiento	GAS6
Q14406	Similar a la hormona 1 de somatomammotropina coriónica	CSHL1
Q14507	Proteína E3-alfa secretora del epidídimo	EDDM3A
Q14508	Proteína 2 del dominio del núcleo de cuatro disulfuros WAP	WFDC2
Q14512	Proteína 1 de unión al factor de crecimiento de fibroblastos	FGFBP1
Q14515	Proteína 1 similar a SPARC	SPARCL1
Q14520	Cadena ligera de Proteína 2 de unión a hialuronano de 27 kDa	HABP2
Q14563	Semaforina-3A	SEMA3A
Q14623	Proteína hedgehog indio	IHH
Q14624	Cadena pesada H4 del inhibidor de inter-alfa-tripsina	ITIH4
Q14667	UPF0378 proteína KIAA0100	KIAA0100
Q14703	Proteasa del sitio 1 del factor de transcripción unido a membrana	MBTPS1
Q14766	Proteína 1 de unión a factor beta de crecimiento de transformación latente	LTBP1
Q14767	Proteína 2 de unión a factor beta de crecimiento de transformación latente	LTBP2
Q14773	Molécula de adhesión intercelular 4	ICAM4
Q14993	Cadena de colágeno alfa-1 (XIX)	COL19A1
Q14CN2	Regulador de canal de cloruro activado por calcio 4, forma de 110 kDa	CLCA4
Q15046	Lisina - ARNt ligasa	KARS
Q15063	Periostina	POSTN
Q15109	Receptor específico del producto final de glicosilación avanzada	AGER
Q15113	Potenciador 1 del procolágeno C-endopeptidasa	PCOLCE
Q15166	Suero paraoxonasa/lactonasa 3	PON3
Q15195	Proteína A similar a plasminógeno	PLGLA
Q15198	Proteína similar al receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas	PDGFRL
Q15223	Proteína 1 relacionada con el receptor de poliovirus	PVRL1
Q15238	beta-1-glicoproteína 5 específica para el embarazo	PSG5
Q15363	Proteína 2 que contiene el dominio de transmembrana emp24	TMED2
Q15375	Receptor 7 de efrina tipo A	EPHA7
Q15389	Angiopoyetina-1	ANGPT1
Q15465	Proteína Sonic Hedgehog	SHH
Q15485	Ficolin-2	FCN2
Q15517	Corneodesmosina	CDSN
Q15582	Proteína ig-h3 inducida por el factor beta de crecimiento transformante	TGFB1
Q15661	Triptasa alfa/beta-1	TPSAB1
Q15726	Metastina	KISS1
Q15782	Proteína 2 similar a Quitinasa-3	CHI3L2
Q15828	Cistatina-M	CST6
Q15846	Proteína 1 similar a clusterina	CLUL1
Q15848	Adiponectina	AdipoQ
Q16206	Proteína disulfuro-tiol oxidoreductasa	ENOX2
Q16270	Proteína 7 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	IGFBP7
P16363	Subunidad alfa-4 de laminina	LAMA4
Q16378	Proteína rica en prolina 4	PRR4
Q16557	beta-1-glicoproteína 3 específica del embarazo	PSG3
Q16568	CART42-89)	CARTPT
Q16610	Proteína 1 de matriz extracelular	ECM1

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q16619	Cardiotrofina-1	CTF1
Q16623	Sintaxina-1a	STX1A
Q16627	HCC-1(9-74)	CCL14
Q16651	Cadena ligera de protasina	PRSS8
P16661	Péptido 2 de C-activación de ciclase de guanilato	GUCA2B
P16663	CCL15(29-92)	CCL15
Q16674	Proteína reguladora del crecimiento derivada del melanoma	MIA
Q16769	Glutaminil-péptido ciclotransferasa	QPCT
Q16787	Subunidad alfa-3 de laminina	LAMA3
P16842	CMP-N-acetilneuraminato-beta-galactosamida-alfa-2,3-sialiltransferasa 2	ST3GAL2
Q17RR3	Proteína 3 relacionada con la lipasa pancreática	PNLIPRP3
Q17RW2	Cadena de colágeno alfa-1 (XXIV)	COL24A1
Q17RY6	Antígeno de linfocitos 6K	LY6K
Q1L6U9	Microseminoproteína asociada a la próstata	MSMP
Q1W4C9	KAzal-tipo 13 inhibidor de serina proteasa	SPINK13
Q1ZYL8	Proteína de fusión 4 esperma-huevo Izumo	IZUMO4
Q29960	Antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa Cw-16	HLA-C
Q2I0M5	R-espondina-4	RSPO4
Q2L4Q9	Serina proteasa 53	PRSS53
Q2MKA7	R-espondina-1	RSPO1
Q2MV58	Tectónica-1	TCTN1
Q2TAL6	Brorin	VWC2
Q2UY09	Cadena de colágeno alfa-1 (XXVIII)	COL28A1
Q2VPA4	Proteína similar a receptor 1 del componente del complemento	CR1L
Q2WEN9	Molécula 16 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario	CEACAM16
Q30KP8	Beta-defensina 136	DEFB136
Q30KP9	Beta-defensina 135	DEFB135
Q30KQ1	Beta-defensina 133	DEFB133
Q30KQ2	Beta-defensina 130	DEFB130
Q30KQ4	Beta-defensina 116	DEFB116
Q30KQ5	Beta-defensina 115	DEFB115
Q30KQ6	Beta-defensina 114	DEFB114
Q30KQ7	Beta-defensina 113	DEFB113
Q30KQ8	Beta-defensina 112	DEFB112
Q30KQ9	Beta-defensina 110	DEFB110
Q30KR1	Beta-defensina 109	DEFB109P1
P32P28	Prolil 3-hidroxilasa 1	LEPRE1
Q3B7J2	Proteína 2 que contiene el dominio de la glucosa-fructosa oxidorreductasa	GFOD2
Q3SY79	Proteínas Wnt	WNT3A
Q3T906	Subunidades alfa/beta de N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa	GNPTAB
Q495T6	Similar a metalo-endopeptidasa de membrana 1	MMEL1
Q49AH0	Factor neurotrófico de la dopamina cerebral	CDNF
Q4G0G5	Miembro 2 de la familia 2B de secretoglobina	SCGB2B2
Q4G0M1	Proteína FAM132B	FAM132B
Q4LDE5	Proteína 1 que contiene dominio de Sushi, factor de von Willebrand tipo A, EGF y o pentraxina	SVEP1
Q4QY38	Beta-defensina 134	DEFB134

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q4VAJ4	Proteínas Wnt	WNT10B
Q4W5P6	Proteína TMEM155	TMEM155
Q4ZHG4	Proteína 1 que contiene dominio de fibronectina tipo III	FNDC1
Q53H76	Fosfolipasa A1 miembro A	PLA1A
Q53RD9	Fibulin-7	FBLN7
Q53S33	Proteína 3 similar a Bola	BOLA3
Q5BLP8	Proteína similar a neuropéptido C4orf48	C4orf48
Q5DT21	Kazal-tipo 9 inhibidor de serina proteasa	SPINK9
Q5EBL8	Proteína 11 que contiene el dominio PDZ	PDZD11
Q5FYB0	Arilsulfatasa J	ARSJ
Q5FYB1	Arilsulfatasa I	ISRA
Q5GAN3	Proteína 13 similar a la ribonucleasa	RNASE13
Q5GAN4	Proteína 12 similar a la ribonucleasa	RNASE12
Q5GAN6	Proteína 10 similar a la ribonucleasa	RNASE10
Q5GFL6	Proteína 2 que contiene el dominio A del Factor de von Willebrand	VWA2
Q5H8A3	Neuromedina-S	NMS
Q5H8C1	Proteína 1 de la matriz extracelular relacionada con FRAS1	FREM1
Q5IJ48	Homólogo 2 de porciones de proteína	CRB2
Q5J5C9	Beta-defensina 121	DEFB121
Q5JS37	Proteína 3 que contiene repetición de NHL	NHLRC3
Q5JTB6	Proteína 9 específica de la placenta	PLAC9
Q5JU69	Torsina-2A	TOR2A
Q5JXM2	Proteína 24 similar a la metiltransferasa	METTL24
Q5JZY3	Receptor 10 de efrina tipo A	EPHA10
Q5K4E3	Poliserasa-2	PRSS36
Q5SRR4	Proteína G5c del locus del complejo de antígeno linfocítico 6	LY6G5C
Q5T1H1	Homólogo de proteína de ojo cerrado	EYS
Q5T4F7	Proteína 5 relacionada con frizzled secretada	SFRP5
Q5T4W7	Artemina	ARTN
Q5T7M4	Proteína FAM132A	FAM132A
Q5TEH8	Proteínas Wnt	WNT2B
Q5TIE3	Proteína 5B1 que contiene el dominio A del Factor de von Willebrand	VWA5B1
Q5UCC4	Subunidad 10 del complejo ER membrana proteína	EMC10
Q5VST6	Proteína FAM108B1 que contiene el dominio abhidrolasa	FAM108B1
Q5VTL7	Fibronectina tipo III proteína que contiene el dominio 7	FNDC7
Q5VUM1	UPF0369 proteína C6orf57	C6orf57
Q5VV43	Proteína KIAA0319 asociada a la dislexia	KIAA0319
Q5VWW1	Proteína 3 similar a C1 q de Complemento	C1QL3
Q5VXI9	Miembro N de la lipasa	LIPN
Q5VXJ0	Miembro K de la lipasa	LIPK
Q5VXM1	Proteína 2 que contiene el dominio CUB	CDCP2
Q5VYX0	Renalasa	RNLS
Q5VYY2	Miembro M de la lipasa	LIPM
Q5W186	Cistatina-9	CST9
Q5W5W9	Proteína 18 específica endocrina regulada	RESP18
Q5XG92	Carboxilesterasa 4A	CES4A
Q63HQ2	Pikachurina	EGFLAM

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q641Q3	Proteína similar a la meteorina	METRNL
Q66K79	Carboxipeptidasa Z	CPZ
Q685J3	Mucin-17	MUC17
Q68BL7	Proteína 2A similar a la olfactomedina	OLFML2A
Q68BL8	Proteína 2B similar a la olfactomedina	OLFML2B
Q68DV7	E3 ubiquitina-proteína ligasa RNF43	RNF43
Q6B9Z1	Miembro 4 de la familia similar al factor de crecimiento de insulina	IGFL4
Q6BAA4	similar a receptor Fc B	FCRLB
Q6E0U4	Dermokina	DMKN
Q6EMK4	Vasorina	VASN
Q6FHJ7	Proteína 4 relacionada con frizzled secretada	SFRP4
Q6GPI1	Cadena B de quimotripsina B2	CTRB2
Q6GTS8	Probable carboxipeptidasa PM20D1	PM20D1
Q6H9L7	Isthmin-2	ISM2
Q6IE36	Homologo 2 de ovostatina	OVOS2
Q6IE37	Homólogo 1 de ovostatina	OVOS1
Q6IE38	Kazal-tipo 14 inhibidor de serina proteasa	SPINK14
Q6ISS4	Receptor 2 similar a inmunoglobulina asociado a leucocitos	LAIR2
Q6JVE5	Lipocalina-12 específica del epidídimo	LCN12
Q6JVE6	Lipocalina-10 específica del epidídimo	LCN10
Q6JVE9	Lipocalina-8 específica del epidídimo	LCN8
Q6KF10	Factor crecimiento/diferenciación 6	GDF6
Q6MZW2	Proteína 4 relacionada con la folistatina	FSTL4
Q6NSX1	Proteína 70 que contiene el dominio de superhélice	CCDC70
Q6NT32	Carboxilesterasa 5A	CES5A
Q6NT52	Variante 2 de subunidad beta de coriogonadotropina	CGB2
Q6NUI6	Proteína similar a condterherina	CHADL
Q6NUJ1	Similar a saposina A	PSAPL1
Q6P093	Similar a deacetilasa arilacetamida 2	AADACL2
Q6P4A8	Similar a Fosfolipasa B 1	PLBD1
Q6P5S2	UPF0762 proteína C6orf58	C6orf58
Q6P988	Homólogo de proteína notum	NOTUM
Q6PCB0	Proteína 1 que contiene el dominio A del Factor de von Willebrand	VWA1
Q6PDA7	Antígeno asociado al esperma 11A	SPAG11A
Q6PEW0	Serina proteasa inactiva 54	PRSS54
Q6PEZ8	Proteína 1 similar a podocan	PODNL1
Q6PKH6	Similar al miembro 4 de la familia SDR de deshidrogenasa/reductasa 2	DHRS4L2
Q6Q788	Apolipoproteína AV	APOA5
Q6SPF0	Aterina	SAMD1
Q6UDR6	Inhibidor de proteasa 4 tipo Kunitz	SPINT4
Q6URK8	Proteína expresada en testículos, próstata y placenta.	TEPP
Q6UW01	Cerebelina-3	CBLN3
Q6UW10	Proteína 2 asociada a surfactante	SFTA2
Q6UW15	Proteína 3-gamma derivada de islotes de regeneración	REG3G
Q6UW32	Miembro 1 de la familia similar al factor de crecimiento de insulina	IGFL1
Q6UW78	UPF0723 proteína C11orf83	C11orf83
Q6UW88	Epigen	EPGN

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q6UWE3	Proteína 2 similar a colipasa	CLPSL2
Q6UWF7	Miembro 4 de la familia NXPE	NXPE4
Q6UWF9	Proteína FAM180A	FAM180A
Q6UWM5	Proteína 1 similar a GLIPR1	GLIPR1L1
Q6UWN8	Kazal-tipo 6 inhibidor de serina proteasa	SPINK6
Q6UWP2	Miembro 11 de la familia SDR de deshidrogenasa/reductasa	DHRS11
Q6UWP8	Suprabasina	SBSN
Q6UWQ5	Proteína similar a la lisozima 1	LYZL1
Q6UWQ7	Miembro 2 de la familia similar al factor de crecimiento de insulina	IGFL2
Q6UWR7	Forma soluble del miembro 6 de la familia de ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa	ENPP6
Q6UWT2	Adropina	ENHO
Q6UWU2	Proteína similar a beta-galactosidasa-1	GLB1L
Q6UWW0	Lipocalina-15	LCN15
Q6UWX4	Proteína 2 similar a HHIP	HHIPL2
Q6UWY0	Arilsulfatasa K	ARSK
Q6UWY2	Serina proteasa 57	PRSS57
Q6UWY5	Proteína 1 similar a olfactomedina	OLFML1
Q6UX06	Olfactomedina-4	OLFM4
Q6UX07	Miembro 13 de la familia SDR de deshidrogenasa/reductasa	DHRS13
Q6UX39	amelotina	AMTN
Q6UX46	Proteína FAM150B	FAM150B
Q6UX73	UPF0764 proteína C16orf89	C16orf89
Q6UXB0	Proteína FAM131A	FAM131A
Q6UXB1	Miembro 3 de la familia similar a factor de crecimiento de insulina	IGFL3
Q6UXB2	Quimiocina 1 co-regulada con VEGF	CXCL17
Q6UXF7	Miembro B de la familia 18 de dominio de lectina tipo C	CLEC18B
Q6UXH0	Proteína TD26 asociada a carcinoma hepatocelular	C19orf80
Q6UXH1	Proteína 2 rica en cisteína del dominio similar EGF 2	CRELD2
Q6UXH8	Proteína 1 que contiene dominio de EGF de unión a calcio y colágeno	CCBE1
Q6UXH9	Serina proteasa inactiva PAMR1	PAMR1
Q6UXI7	Vitrina	VIT
Q6UXI9	Nefronectina	NPNT
Q6UXN2	proteína de transcrito 4 similar a Trem	TREML4
Q6UXS0	Miembro A de la familia 19 de dominio de lectina tipo C	CLEC19A
Q6UXT8	Proteína FAM150A	FAM150A
Q6UXT9	Proteína 15 que contiene el dominio de la abhidrolasa	ABHD15
Q6UXV4	Apolipoproteína O	APOOL
Q6UXX5	Cadena pesada H6 del Inhibidor de inter-alfa-tripsina	ITIH6
Q6UXX9	R-espondina-2	RSPO2
Q6UY14	Proteína 4 similar a ADAMTS	ADAMTSL4
Q6UY27	Proteína 2 expresada en próstata y testículos	PATE2
Q6W4X9	Mucin-6	MUC6
Q6WN34	Proteína 2 similar a Chordin	CHRD2
Q6WRI0	Miembro 10 de la superfamilia de inmunoglobulina	IGSF10
Q6X4U4	Proteína 1 que contiene el dominio de esclerostina	SOSTDC1
Q6X784	Proteína 2 de unión a zona pelúcida	ZPBP2

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q6XE38	Miembro 4 de la familia 1D de secretoglobina	SCGB1D4
Q6XPR3	Repetina	RPTN
Q6XZB0	Miembro de lipasa I	LIP1
Q6ZMM2	Proteína 5 similar a ADAMTS	ADAMTSL5
Q6ZMP0	Proteína 4 que contiene el dominio tipo 1 de trombospondina	THSD4
Q6ZNF0	proteína similar a fosfatasa de ácido hierro/zinc púrpura	PAPL
Q6ZRI0	Otogelín	OTOG
Q6ZRP7	Sulfhidril oxidasa 2	QSOX2
Q6ZWJ8	Proteína similar a Kielin/Chordin	KCP
Q75N90	Fibrilina-3	FBN3
Q765I0	Urotensina-2B	UTS2D
Q76B58	Proteína FAM5C	FAM5C
Q76LX8	Desintegrina A y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 13	ADAMTS13
Q76M96	Proteína 80 que contiene el dominio de superhélice	CCDC80
Q7L1S5	Sulfotransferasa 9 de Carbohidratos	CHST9
Q7L513	Similar a receptor Fc A	FCRLA
Q7L8A9	Vasohibina-1	VASH1
Q7RTM1	Otopetrina-1	OTOP1
Q7RTW8	Otoancorin	OTOA
Q7RTY5	Serina proteasa 48	PRSS48
Q7RTY7	Ovocimasa-1	OVCH1
Q7RTZ1	Ovocimasa-2	OVCH2
Q7Z304	Proteína 2 que contiene el dominio MAM	MAMDC2
Q7Z3S9	Proteína similar a 2 N-terminal de homólogo Notch	NOTCH2NL
Q7Z4H4	Intermedina-corta	ADM2
Q7Z4P5	Factor de crecimiento/diferenciación 7	GDF7
Q7Z4R8	UPF0669 proteína C6orf120	C6orf120
Q7Z4W2	Proteína similar a la lisozima 2	LYZL2
Q7Z5A4	Serina proteasa 42	PRSS42
Q7Z5A7	Proteína FAM19A5	FAM19A5
Q7Z5A8	Proteína FAM19A3	FAM19A3
Q7Z5A9	Proteína FAM19A1	FAM19A1
Q7Z5J1	Proteína similar 11-beta-deshidrogenasa de hidroxiesteroide	HSD11B1L
Q7Z5L0	Homólogo de proteína 1 de la capa externa de la membrana vitelina	VMO1
Q7Z5L3	Proteína 2 similar a Complemento C1q 2	C1QL2
Q7Z5L7	Podocan	PODN
Q7Z5P4	17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 13	HSD17B13
Q7Z5P9	Mucin-19	MUC19
Q7Z5Y6	Proteína morfogenética ósea 8A	BMP8A
Q7Z7B7	Beta-defensina 132	DEFB132
Q7Z7B8	Beta-defensina 128	DEFB128
Q7Z7C8	Subunidad 8 del factor TFIID de inicio de la transcripción	TAF8
Q7Z7H5	Proteína 4 que contiene el dominio de transmembrana emp24	TMED4
Q86SG7	Proteína 2 similar a lisozima g	LYG2
Q86SI9	Proteína CEI	C5orf38
Q86TE4	Proteína 2 de cremallera de leucina	LUZP2
Q86TH1	Proteína 2 similar a ADAMTS	ADAMTSL2

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q86U17	Serpina A11	SERPINA11
Q86UU9	Endoquinina-A	TAC4
Q86UW8	Proteína 4 de enlace a hialuronano y proteoglicano	HAPLN4
Q86UX2	Cadena pesada H5 del inhibidor de la inter-alfa-tripsina	ITIH5
Q86V24	Proteína 2 del receptor de adiponectina	ADIPOR2
Q86VB7	CD163 soluble	CD163
Q86VR8	Proteína 1 de caja de cuatro articulaciones	FJX1
Q86WD7	Serpina AA9	SERPINA9
Q86WN2	Interferon epsilon	IFNE
Q86WS3	Proteína similar a específica de placenta 1	PLAC1L
Q86X52	Condroitin sulfato sintasa 1	CHSY1
Q86XP6	Gastroquina-2	GKN2
Q86XS5	Proteína 5 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL5
Q86Y27	Antígeno 5 de melanoma B	BAGE5
Q86Y28	Antígeno 4 de melanoma B	BAGE4
Q86Y29	Antígeno 3 de melanoma B	BAGE3
Q86Y30	Antígeno 2 del melanoma B	BAGE2
Q86Y38	Xilosiltransferasa 1	XYLT1
Q86Y78	Proteína 6 que contiene el dominio de Ly6/PLAUR	LYPD6
Q86YD3	Proteína de transmembrana 25	TMEM25
Q86YJ6	Similar a treonina sintasa 2	THNSL2
Q86YW7	Hormona beta-5 de glicoproteína	GPHB5
Q86Z23	Proteína 4 similar al complemento C1q 4	C1QL4
Q8IU57	Subunidad alfa del receptor de interleucina-28	IL28RA
Q8IUA0	Proteína 8 del dominio del núcleo de cuatro disulfuros WAP	WFDC8
Q8IUB2	Proteína 3 del dominio del núcleo de cuatro disulfuros WAP	WFDC3
Q8IUB3	Proteína WFDC10B	WFDC10B
Q8IUB5	Proteína 13 del dominio del núcleo de cuatro disulfuros WAP	WFDC13
Q8IUH2	Proteína CREG2	CREG2
Q8IUK5	Proteína 1 que contiene el dominio de plexina	PLXDC1
Q8IUL8	Proteína 2 C2 de la capa intermedia del cartílago	CILP2
Q8IUX7	Proteína 1 de unión al potenciador de adipocitos	AEBP1
Q8IUX8	Proteína 6 similar al factor de crecimiento epidérmico	EGFL6
Q8IVL8	Carboxipeptidasa O	CPO
Q8IVN8	Proteína que contiene el dominio tipo 1 de somatomedina B y trombospondina	SBSPON
Q8IVW8	Homólogo 2 de proteína spinster	SPNS2
Q8IW75	Serpina A12	SERPINA12
Q8IW92	Proteína 2 similar a beta-galactosidasa-1	GLB1L2
Q8IWL1	Proteína A2 asociada al surfactante pulmonar	SFTPA2
Q8IWL2	Proteína A1 asociada al surfactante pulmonar	SFTPA1
Q8I WV2	Contactina-4	CNTN4
Q8IWY4	Proteína 1 que contiene dominio similar a péptido señal, CUB y EGF	SCUBE1
Q8IX30	Proteína 3 que contiene dominio similar a péptido señal, CUB y EGF	SCUBE3
Q8IXA5	Proteína 3 asociada a la membrana de acrosoma de esperma, forma de membrana	SPACA3
Q8IXB1	Miembro 10 de la subfamilia C de homólogo de DnaJ	DNAJC10
Q8IXL6	Proteína quinasa Fam20C de serina/treonina extracelular	FAM20C
Q8IYD9	Proteína 2 de susceptibilidad al adenoma de pulmón	LAS2

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q8IYP2	Serina proteasa 58	PRSS58
Q8IYS5	Receptor similar a inmunoglobulina asociado a osteoclastos	OSCAR
Q8IZC6	Cadena de colágeno alfa-1 (XXVII)	COL27A1
Q8IZJ3	Proteína 8 que contiene el dominio alfa-2-macroglobulina similar a C3 y PZP	CPAMD8
Q8IZN7	Beta-defensina 107	DEFB107B
Q8N0V4	Miembro 2 de la familia LGI de repetición rico en leucina	LGI2
Q8N104	Beta-defensina 106	DEFB106B
Q8N119	Metaloproteinasa de matriz-21	MMP21
Q8N129	Homólogo 4 de cubierta de proteína	CNPY4
Q8N135	Miembro 4 de la familia LGI de repetición rico en leucina	LGI4
Q8N145	Miembro 3 de la familia LGI de repetición rico en leucina	LGI3
Q8N158	Glipicano-2	GPC2
Q8N1E2	Proteína 1 similar a lisozima g	LYG1
Q8N2E2	Proteína que contiene el dominio D y EGF del factor de Willebrand	VWDE
Q8N2E6	Prosalusina	TOR2A
Q8N2S1	Proteína 4 de unión al factor beta de crecimiento de transformación latente	LTBP4
Q8N302	Factor angiogénico con parche G y dominios FHA 1	AGGF1
Q8N307	Mucin-20	MUC20
Q8N323	Miembro 1 de la familia NXPE	NXPE1
Q8N387	Mucin-15	MUC15
Q8N3Z0	Serina proteasa inactiva 35	PRSS35
Q8N436	Proteína X2 similar a la carboxipeptidasa inactiva	CPXM2
Q8N474	Proteína 1 relacionada con frizzled secretada	SFRP1
Q8N475	Proteína 5 relacionada con la folistatina	FSTL5
Q8N4F0	Miembro 2 de la familia B que contiene pliegues BPI	BPIFB2
Q8N4T0	Carboxipeptidasa A6	CPA6
Q8N5W8	Proteína FAM24B	FAM24B
Q8N687	Beta-defensina 125	DEFB125
Q8N688	Beta-defensina 123	DEFB123
Q8N690	Beta-defensina 119	DEFB119
Q8N6C5	Miembro 1 de la superfamilia de inmunoglobulinas	IGSF1
Q8N6C8	Miembro 3 de la subfamilia A del receptor similar a inmunoglobulina leucocitaria	LILRA3
Q8N6G6	Proteína 1 similar a ADAMTS	ADAMTSL1
Q8N6Y2	Proteína 17 que contiene repeticiones ricas en leucina	LRRC17
Q8N729	Neuropéptido W-23	NPW
Q8N8U9	Proteína reguladora endotelial de unión a BMP	BMPER
Q8N907	Miembro 5 de la familia dominio DAN	DAND5
Q8NAT1	Proteína 2 que contiene el dominio similar a glicosiltransferasa	GTDC2
Q8NAU1	Fibronectina tipo III proteína que contiene el dominio 5	FNDC5
Q8NB37	Proteína 1 que contiene el dominio 7 de la Enfermedad de Parkinson	PDDC1
Q8NBI3	Draxina	DRAXIN
Q8NBM8	Prenilcisteína tipo oxidasa	PCYOX1L
Q8NBP7	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9	PCSK9
Q8NBQ5	Estradiol 17-beta-deshidrogenasa 11	HSD17B11
Q8NBV8	Sinaptotagmina-8	SYT8
Q8NCC3	Grupo XV fosfolipasa A2	PLA2G15
Q8NCF0	Miembro C de la familia 18 del dominio de lectina tipo C	CLEC18C

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q8NCW5	NAD(P)H-hidrato epimerasa	APOA1BP
Q8NDA2	Hemicentina-2	HMCN2
Q8NDX9	Proteína G5b del locus del complejo de linfocito antígeno 6	LY6G5B
Q8NDZ4	Proteína 1 delecionada en autismo	C3orf58
Q8NEB7	Proteína de unión a la acrosina	ACRBP
Q8NES8	Beta-defensina 124	DEFB124
Q8NET1	Beta-defensina 108B	DEFB108B
Q8NEX5	Proteína WFDC9	WFDC9
Q8NEX6	Proteína WFDC11	WFDC11
Q8NF86	Serina proteasa 33	PRSS33
Q8NFM7	Receptor D de interleucina-17	IL17RD
Q8NFAQ5	Miembro 6 de la familia B que contiene pliegues BPI	BPIFB6
Q8NFAQ6	Proteína de la familia C que contiene pliegues BPI	BPIFC
Q8NFU4	Péptido secretado de células dendríticas foliculares	FDCSP
Q8NFW1	Cadena de colágeno alfa-1 (XXII)	COL22A1
Q8NG35	Beta-defensina 105	DEFB105B
Q8NG41	Neuropéptido B-23	NPB
Q8NHW6	Otospiralina	MUESTRA
Q8NI99	Proteína 6 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL6
Q8TAA1	Ribonucleasa probable 11	RNASE11
Q8TAG5	Proteína 2a que contiene el dominio V-set y de transmembrana	VSTM2A
Q8TAL6	Homólogo del factor de inicio de la yema de la aleta.	FIBIN
Q8TAT2	Proteína 3 de unión al factor de crecimiento de fibroblastos	FGFBP3
Q8TAX7	Mucin-7	MUC7
Q8TB22	Proteína 20 asociada a la espermatogénesis	SPATA20
Q8TB73	Proteína NDNF	NDNF
Q8TB96	Proteína inmunomoduladora de células T	ITFG1
Q8TC92	Proteína disulfuro-tiol oxidoreductasa	ENOX1
Q8TCV5	Proteína 5 del dominio del núcleo de cuatro disulfuros WAP	WFDC5
Q8TD06	Homólogo de proteína 3 de gradiente anterior	AGR3
Q8TD33	Miembro 1 de la familia 1C de secretoglobina	SCGB1C1
Q8TD46	Receptor 1 de glicoproteína CD200 de superficie celular	CD200R1
Q8TDE3	Ribonucleasa 8	RNASE8
Q8TDF5	Proteína 1 similar a neuropilina y tolloide	NETO1
Q8TDL5	Miembro 1 de la familia B que contiene pliegues BPI 1	BPIFB1
Q8TE56	Desintegrina A y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 17	ADAMTS17
Q8TE57	Desintegrina A y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 16	ADAMTS16
Q8TE58	Desintegrina A y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 15	ADAMTS15
Q8TE59	Desintegrina A y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 19	ADAMTS19
Q8TE60	Desintegrina A y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 18	ADAMTS18
Q8TE99	Proteína 2 similar a la fosfatasa de ácido	ACPL2
Q8TER0	Proteína 1 que contiene dominio similar a sushi, nidógeno y EGF	SNED1
Q8TEU8	Proteína 2 que contiene dominio WAP, kazal, inmunoglobulina, kunitz y NTR	WFIKKN2
Q8WTQ1	Beta-defensina 104	DEFB104B
Q8WTR8	Netrin-5	NTN5
Q8WTU2	Proteína del grupo B que contiene el dominio rico en cisteína receptor Scavenger	SRCRB4D
Q8WU66	Proteína TSPEAR	TSPEAR

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q8WUA8	Tsukushina	TSKU
Q8WUF8	Proteína FAM172A	FAM172A
Q8WUJ1	Neuferricina	CYB5D2
Q8WUY1	UPF0670 proteína THEM6	THEM6
Q8WVN6	Proteína 1 secretada y de transmembrana	SECTM1
Q8WVQ1	Nucleotidasa 1 activada por calcio soluble	CANT1
Q8WWA0	Intelectina-1	ITLN1
Q8WWG1	Neuregulina-4	NRG4
Q8WWQ2	Heparanasa-2 inactiva	HPSE2
Q8WWU7	Intelectina-2	ITLN2
Q8WWY7	Proteína 12 del dominio del núcleo de cuatro disulfuros WAP	WFDC12
Q8WWY8	Miembro H de lipasa	LIPH
Q8WWZ8	Proteína del transcrito 3 inducido por oncoproteína	OIT3
Q8WX39	Lipocalina-9 específica del epidídimo	LCN9
Q8WXA2	Proteína 1 expresada en próstata y testículos	PATE1
Q8WXD2	Secretogranina-3	SCG3
Q8WXF3	Cadena de Relaxina-3 A	RLN3
Q8WXI7	Mucin-16	MUC16
Q8WXQ8	Carboxipeptidasa A5	CPA5
Q8WXS8	Desintegrina A y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 14	ADAMTS14
Q92484	Fosfodiesterasa 3a similar a la esfingomielinasa de ácido	SMPDL3A
Q92485	Fosfodiesterasa 3b similar a la esfingomielinasa de ácido	SMPDL3B
Q92496	Proteína 4 relacionada con el factor H del complemento	CFHR4
Q92520	Proteína FAM3C	FAM3C
Q92563	Testican-2	SPOCK2
Q92583	Quimiocina 17de motivo C-C	CCL17
Q92626	Homólogo de peroxidasina	PXDN
Q92743	Serina proteasa HTRA1	HTRA1
Q92752	Tenascina-R	TNR
Q92765	Proteína 3 relacionada con frizzled secretada	FRZB
Q92819	Hialuronan sintasa 2	HAS2
Q92820	Gamma-glutamil hidrolasa	GGH
Q92824	Proteína convertasa subtilisina/kexin type 5	PCSK5
Q92832	Proteína NELL1 de unión a proteína quinasa C	NELL1
Q92838	Ectodisplasina A, forma de membrana	EDA
Q92874	similar a Desoxirribonucleasa 1 2	DNASE1L2
Q92876	Calicreína-6	KLK6
Q92913	Factor de crecimiento de fibroblastos 13	FGF13
Q92954	Parte C-terminal de proteoglicano 4	PRG4
Q93038	Miembro 25 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF25
Q93091	Ribonucleasa K6	RNASE6
Q93097	Proteína Wnt-2b	WNT2B
Q93098	Proteína Wnt-8b	WNT8B
Q95460	Proteína génica relacionada con la clase I del complejo de histocompatibilidad principal	MR1
Q969D9	Linfopoyetina del estroma tímico	TSLP
Q969E1	Péptido antimicrobiano 2 expresado en el hígado	LEAP2

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q969H8	UPF0556 proteína C19orf10	C19orf10
Q969Y0	Miembro 3 de la familia NXPE	NXPE3
Q96A54	Proteína 1 del receptor de adiponectina	ADIPOR1
Q96A83	Cadena de colágeno alfa-1 (XXVI)	EMID2
Q96A84	Proteína 1 que contiene el dominio EMI	EMID1
Q96A98	Péptido tuberoinfundibular de 39 residuos	PTH2
Q96A99	Pentraxina-4	PTX4
Q96BH3	Proteína 1 de unión a esperma epididimal	ELSPBP1
Q96BQ1	Proteína FAM3D	FAM3D
Q96CG8	Proteína 1 que contiene repetición de triple hélice de colágeno	CTHRC1
Q96DA0	Homólogo B de proteína 16 de granulo de Zymogen	ZG16B
Q96DN2	Proteína que contiene el dominio C y EGF del Factor von Willebrand	VWCE
Q96DR5	Miembro 2 de la familia A que contiene pliegues BPI	BPIFA2
Q96DR8	Proteína 1 similar a la mucina	MUCL1
Q96DX4	Proteína 1 que contiene el dedo RING y el dominio SPRY	RSPRY1
Q96EE4	Proteína 126 que contiene el dominio de superhélice	CCDC126
Q96GS6	Proteína FAM108A1 que contiene el dominio abhidrolasa	FAM108A1
Q96GW7	Proteína de núcleo de brevicán	BCAN
Q96HF1	Proteína 2 relacionada con frizzled secretada	SFRP2
Q96I82	Proteína 1 que contiene el dominio del inhibidor de la serina proteasa tipo Kazal	KAZALD1
Q96ID5	Miembro 21 de la superfamilia de inmunoglobulina	IGSF21
Q96II8	Proteína 3 que contiene el dominio de homología de calponina y repetición rica en leucinas	LRCH3
Q96IY4	Carboxipeptidasa B2	CPB2
Q96JB6	Homólogo 4 de Lisil oxidasa	LOXL4
Q96JK4	Proteína 1 similar a HHIP	HHIPL1
Q96KN2	Beta-ala-his dipeptidasa	CNDP1
Q96KW9	Proteína SPACA7	SPACA7
Q96KX0	Proteína 4 similar a la lisozima	LYZL4
Q96L15	Ecto-ADP-ribosiltransferasa 5	ART5
Q96LB8	Proteína 4 de reconocimiento de peptidoglicano	PGLYRP4
Q96LB9	Proteína 3 de reconocimiento de peptidoglicano	PGLYRP3
Q96LC7	Lectina 10 similar a Ig de unión a ácido siálico	SIGLEC10
Q96LR4	Proteína FAM19A4	FAM19A4
Q96MK3	Proteína FAM20A	FAM20A
Q96MS3	Proteína 1 que contiene el dominio de glicosiltransferasa 1	GLT1D1
Q96NY8	Proteína 4 relacionada con el receptor de poliovirus procesado	PVRL4
Q96NZ8	WAP, kazal, inmunoglobulina, kunitz y proteína que contiene el dominio NTR 1	WFIKK1
Q96NZ9	Proteína ácida rica en prolina 1	PRAP1
Q96P44	Cadena de colágeno alfa-1 (XXI)	COL21A1
Q96PB7	Noelina-3	OLFM3
Q96PC5	Proteína 2 de la actividad inhibitoria del melanoma	MIA2
Q96PD5	N-acetilmuramoil-L-alanina amidasa	PGLYRP2
Q96PH6	Beta-defensina 118	DEFB118
Q96PL1	Miembro 2 de la familia 3A de secretoglobina	SCGB3A2
Q96PL2	Beta-tectorina	TECTB
Q96QH8	Proteína 5 asociada a acrosoma de esperma	SPACA5

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q96QR1	Miembro 1 de la familia 3A de secretoglobina	SCGB3A1
Q96QU1	Protocadherina-15	PCDH15
Q96QV1	Proteína que interactúa con Hedgehog	HHIP
Q96RW7	Hemicentina-1	HMCN1
Q96S42	Homólogo nodal	NODAL
Q96S86	Proteína 3 de enlace a hialuronano y proteoglicano	HAPLN3
Q96SL4	Glutation peroxidasa 7	GPX7
Q96SM3	Carboxipeptidasa X1 probable	CPXM1
Q96T91	hormona alfa-2 de glicoproteína	GPHA2
Q99062	Receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos	CSF3R
Q99102	Cadena alfa de mucin-4	MUC4
Q99217	Amelogenina, Isoforma X	AMELX
Q99218	Amelogenina, isoforma Y	QUE
Q99435	Proteína NELL2 de unión a proteína quinasa C	NELL2
Q99470	Factor 2 derivado de células estromales	SDF2
Q99542	Metaloproteinasa 19 de matri	MMP19
Q99574	Neuroserpina	SERPINI1
Q99584	Proteína S100-A13	S100A13
Q99616	Quimiocina 13 motivo C-C	CCL13
Q99645	Epifino	EPYC
Q99674	Proteína 1 del regulador de crecimiento celular con dominio de mano EF	CGREF1
Q99715	Cadena de colágeno alfa-1 (XII)	COL12A1
Q99727	Inhibidor 4 de metaloproteinasa	TIMP4
Q99731	Quimiocina 19 Motivo C-C	CCL19
Q99748	Neurturina	NRTN
Q99935	Proteína 1 rica en prolina	PROL1
Q99942	E3 ubiquitina-proteína ligasa RNF5	RNF5
Q99944	Proteína 8 similar a factor de crecimiento epidérmico	EGFL8
Q99954	Proteína 3A regulada por andrógenos de la glándula submaxilar	SMR3A
Q99969	Proteína 2 responsiva al receptor del ácido retinoico	RARRES2
Q99972	Miocilina	MYOC
Q99983	Osteomodulina	OMD
Q99985	Semaforina-3C	SEMA3C
Q99988	Factor crecimiento/diferenciación 15	GDF15
Q9BPW4	Apolipoproteína L4	APOL4
Q9BQ08	Beta similar a resistina	RETNLB
Q9BQ16	Testican-3	SPOCK3
Q9BQ51	Ligando 2 de muerte celular programada 1	PDCD1LG2
Q9BQB4	Esclerostina	SOST
Q9BQI4	Proteína 3 que contiene el dominio de superhélice	CCDC3
Q9BQP9	Miembro 3 de la familia A que contiene pliegues BPI	BPIFA3
Q9BQR3	Serina proteasa 27	PRSS27
Q9BQY6	Proteína 6 del dominio del núcleo de cuatro disulfuros WAP	WFDC6
Q9BRR6	Glucocinasa dependiente de ADP	ADPGK
Q9BS86	Proteína 1 de unión a zona pelúcida	ZPBP
Q9BSG0	Proteína 1 que contiene el dominio asociado a proteasa	PRADC1
Q9BSG5	Retbindina	RTBDN

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q9BT30	Dioxigenasa ABH7 dependiente de alfa-cetoglutarato probable	ALKBH7
Q9BT56	Espexina	C12orf39
Q9BT67	Proteína 1 que interactúa con la familia NEDD4	NDFIP1
Q9BTY2	Alfa-L-fucosidasa plasmática	FUCA2
Q9BU40	Proteína 1 similar a Cordina	CHRD1
Q9BUD6	Espondina-2	SPON2
Q9BUN1	Proteína MENT	MENT
Q9BUR5	Apolipoproteína o	APOO
Q9BV94	2 similar a alfa-manosidasa que mejora la degradación de ER 2	EDEM2
Q9BWP8	Colectina-11	COLEC11
Q9BWS9	Proteína 1 que contiene el dominio quitinasa	CHID1
Q9BX67	Molécula C de adhesión de unión	JAM3
Q9BX93	Proteína similar a la fosfolipasa A2 secretora del grupo XIIB	PLA2G12B
Q9BXI9	Proteína 6 relacionada con el factor de necrosis tumoral del complemento C1q	C1QTNF6
Q9BXJ0	Proteína 5 relacionada con el factor de necrosis tumoral del complemento C1q	C1QTNF5
Q9BXJ1	Proteína 1 relacionada con el factor de necrosis tumoral del complemento C1q	C1QTNF1
Q9BXJ2	Proteína 7 relacionada con el factor de necrosis tumoral del complemento C1q	C1QTNF7
Q9BXJ3	Proteína 4 relacionada con el factor de necrosis tumoral del complemento C1q	C1QTNF4
Q9BXJ4	Proteína 3 relacionada con el factor de necrosis tumoral del complemento C1q	C1QTNF3
Q9BXJ5	Proteína 2 relacionada con el factor de necrosis tumoral del complemento C1q	C1QTNF2
Q9BXN1	asporina	ASPN
Q9BXP8	Papalisina-2	PAPPA2
Q9BXR6	Proteína 5 relacionada con el factor H del complemento	CFHR5
Q9BXS0	Cadena de colágeno alfa-1 (XXV)	COL25A1
Q9BXX0	EMILIN-2	EMILIN2
Q9BXY4	R-espondina-3	RSPO3
Q9BY15	Subunidad beta 3 similar al receptor de hormonas similar a mucina que contiene modulo similar a EGF	EMR3
Q9BY50	Subunidad catalítica del complejo señal peptidasa SEC11C	SEC11C
Q9BY76	Proteína 4 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL4
Q9BYF1	Enzima 2 convertidora de angiotensina procesada	ACE2
Q9BYJ0	Proteína 2 de unión al factor de crecimiento de fibroblastos	FGFBP2
Q9BYW3	Beta-defensina 126	DEFB126
Q9BYX4	Proteína 1 que contiene el dominio C de helicasa inducida por interferón	IFIH1
Q9BYZ8	Proteína 4 derivada de islotes de regeneración	REG4
Q9BZ76	Similar a proteína 3 asociada a contactina	CNTNAP3
Q9BZG9	Proteína 1 similar a Ly-6/neurotoxina	LYNX1
Q9BZJ3	Triptasa delta	TPSD1
Q9BZM1	Fosfolipasa A2 secretora de grupo XIIA	PLA2G12A
Q9BZM2	Fosfolipasa A2 secretora de grupo IIF	PLA2G2F
Q9BZM5	Ligando 2 de NKG2D	ULBP2
Q9BZP6	Quitinasa de mamíferos ácida	CHIA
Q9BZZ2	Sialoadhesina	SIGLEC1
Q9C0B6	Proteína FAM5B	FAM5B
Q9GZM7	Similar a antígeno de nefritis tubulointersticial	TINAGL1
Q9GZN4	Serina proteasa 4 específica del cerebro	PRSS22
Q9GZP0	Factor de crecimiento D derivado de las plaquetas, forma de unión al receptor	PDGFD

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q9GZT5	Proteína Wnt-10a	WNT10A
Q9GZU5	Nictalopina	NYX
Q9GZV7	Proteína 2 de enlace a hialuronano y proteoglicano	HAPLN2
Q9GZV9	Factor de crecimiento de fibroblastos 23	FGF23
Q9GZX9	Homólogo 1 de proteína de gastrulación torcida	TWSG1
Q9GZZ7	Receptor alfa-4 de la familia GDNF	GFRA4
Q9GZZ8	Lacritina de glicoproteína extracelular	LACRT
Q9H0B8	Proteína secretora rica en cisteína que contiene el dominio LCCL 2	CRISPLD2
Q9H106	Proteína delta reguladora de señal	SIRPD
Q9H114	Similar a cistatina 1	CSTL1
Q9H173	Factor SIL1 de intercambio de nucleótidos	SIL1
Q9H1E1	Ribonucleasa 7	RNASE7
Q9H1F0	Proteína 10A de dominio de nucleol de cuatro disulfuros WAP	WFDC10A
Q9H1J5	Proteína Wnt-8a	WNT8A
Q9H1J7	Proteína Wnt-5b	WNT5B
Q9H1M3	Beta-defensina 129	DEFB129
Q9H1M4	Beta-defensina 127	DEFB127
Q9H1Z8	Augurina	C2orf40
Q9H239	Metaloproteinasa-28 de matriz	MMP28
Q9H2A7	Quimiocina 16 motivo C-X-C	CXCL16
Q9H2A9	Sulfotransferasa 8 de carbohidratos	CHST8
Q9H2R5	Calicreína-15	KLK15
Q9H2X0	Cordina	CHRD
Q9H2X3	Miembro M de la familia 4 del dominio de lectina tipo-C	CLEC4M
Q9H306	Metaloproteinasa 27 de matriz	MMP27
Q9H324	Desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 10	ADAMTS10
Q9H336	Que contiene del dominio de LCCL de proteína secretora rica en cisteína 1	CRISPLD1
Q9H3E2	Nexina de calcificación-25	SNX25
Q9H3R2	Mucin-13	MUC13
Q9H3U7	Proteína 2 de unión al calcio modular relacionada con SPARC	SMOC2
Q9H3Y0	Inhibidor de la peptidasa R3HDML	R3HDML
Q9H4A4	Aminopeptidasa B	RNPEP
Q9H4F8	Proteína 1 de unión al calcio modular relacionada con SPARC	SMOC1
Q9H4G1	similar a cistatina-9	CST9L
Q9H5V8	Proteína 1 que contiene el dominio CUB	CDCP1
Q9H6B9	Epóxido hidrolasa 3	EPHX3
Q9H6E4	Proteína 134 que contiene el dominio de superhélice	CCDC134
Q9H741	UPF0454 proteína C12orf49	C12orf49
Q9H772	Gremlin-2	GREM2
Q9H7Y0	Delecionada en proteína 1 relacionada con el autismo	CXorf36
Q9H8L6	Multimerina-2	MMRN2
Q9H9S5	Proteína relacionada con Fukutina	FKRP
Q9HAT2	Sialato O-acetilesterasa	SIAE
Q9HB40	Serina carboxipeptidasa inducible por retinoides	SCPEP1
Q9HB63	Netrin-4	NTN4
Q9HBJ0	Proteína 1 específica de la placenta	PLAC1
Q9HC23	Prokineticina-2	PROK2

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q9HC57	Proteína 1 del dominio del núcleo de cuatro disulfuros WAP	WFDC1
Q9HC73	Factor 2 similar al receptor de citoquinas	CRLF2
Q9HC84	Mucin-5B	MUC5B
Q9HCB6	Espondina-1	SPON1
Q9HCQ7	Neuropéptido NPSF	NPVF
Q9HCT0	Factor de crecimiento de fibroblastos 22	FGF22
Q9HD89	Resistina	DIR
Q9NNX1	Tuftelina	TUFT1
Q9NNX6	Antígeno CD209	CD209
Q9NP55	Miembro 1 de la familia A que contiene pliegues BPI	BPIFA1
Q9NP70	Ameloblastina	AMBN
Q9NP95	Factor de crecimiento de fibroblastos 20	FGF20
Q9NP99	Receptor de activación expresado en células mieloides 1	TREM1
Q9NPA2	Metaloproteinasa 25 de la matriz	MMP25
Q9NPE2	Neugrina	NGRN
Q9NPH0	Fosfatasa ácida lisofosfatídica tipo 6	ACP6
Q9NPH6	Proteína 2b de unión al olorizante	OBP2B
Q9NQ30	Molécula 1 específica de células endoteliales	ESM1
Q9NQ36	Proteína 2 que contiene dominio similar a péptido señal, CUB y EGF	SCUBE2
Q9NQ38	Kazal-tipo 5 inhibidor de serina proteasa	SPINK5
Q9NQ76	Fosfoglicoproteína de la matriz de extracelular	MEPE
Q9NQ79	Proteína ácida del cartílago 1	CRTAC1
Q9NR16	Proteína M160 del receptor de Scavenger rico en cisteína tipo 1	CD163L1
Q9NR23	Factor crecimiento/diferenciación 3	GDF3
Q9NR71	Ceramidasa neutra	ASAH2
Q9NR99	Proteína 5 asociada la remodelación de la matriz	MXRA5
Q9NRA1	Factor de crecimiento derivado de plaquetas C	PDGFC
Q9NRC9	Otoraplina	OTOR
Q9NRE1	Metaloproteinasa de la matriz 26	MMP26
Q9NRJ3	Quimiocina 28 motivo C-C	CCL28
Q9NRM1	Enamelina	ENAM
Q9NRN5	Proteína 3 similar olfactomedina	OLFML3
Q9NRR1	Proteína 1 similar a citoquina	CYTL1
Q9NS15	Proteína 3de unión a factor beta de crecimiento de transformación latente	LTBP3
Q9NS62	Proteína que contiene del dominio tipo 1 de trombospondina	THSD1
Q9NS71	Gastroquina-1	GKN1
Q9NS98	Semaforina-3G	SEMA3G
Q9NSA1	Factor de crecimiento de fibroblastos 21	FGF21
Q9NT22	EMILIN-3	EMILIN3
Q9NTU7	Cerebelina-4	CBLN4
Q9NVR0	Proteína 11 similar a Kelch	KLHL11
Q9NWH7	Proteína 6 asociada a espermatogénesis	SPATA6
Q9NXC2	Proteína 1 que contiene el dominio de la glucosa-fructosa oxidoreductasa	GFOD1
Q9NY56	Proteína de unión al olorizante 2a	OBP2A
Q9NY84	Molécula vascular no inflamatoria 3	VNN3
Q9NZ20	Fosfolipasa A2 secretora del Grupo 3	PLA2G3
Q9NZC2	Receptor de activación expresado en células mieloides 2	TREM2

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q9NZK5	Adenosina desaminasa CECR1	CECR1
Q9NZK7	Fosfolipasa secretora A2 del grupo IIE	PLA2G2E
Q9NZP8	Proteína similar al subcomponente C1r del complemento	C1RL
Q9NZV1	Proteína de la neurona motora 1 rica en cisteína	CRIM1
Q9NZW4	Sialoproteína dentina	DSPP
Q9P0G3	Calicreína-14	KLK14
Q9P0W0	Interferón kappa	IFNK
Q9P218	Cadena de colágeno alfa-1 (XX)	COL20A1
Q9P2C4	Proteína transmembrana 181	TMEM181
Q9P2K2	Proteína 16 que contiene el dominio tiorredoxina	TXNDC16
Q9P2N4	Desintegrina A y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 9.	ADAMTS9
Q9UBC7	Péptido parecido a la galanina	GALP
Q9UBD3	Citoquina SCM-1 beta	XCL2
Q9UBD9	Factor 1 de citoquina similar a cardiotrofina	CLCF1
Q9UBM4	Opticina	OPTC
Q9UBP4	Proteína 3 relacionada con Dickkopf	DKK3
Q9UBQ6	Similar a exostosina 2	EXTL2
Q9UBR5	Factor similar a la quimiocina	CKLF
Q9UBS5	Subunidad 1 del receptor del tipo B del ácido gamma-aminobutírico	GABBR1
Q9UBT3	Forma corta de proteína 4 relacionada con Dickkopf	DKK4
Q9UBU2	Proteína 2 relacionada con Dickkopf	DKK2
Q9UBU3	Ghrelin-28	GHRL
Q9UBV4	Proteína Wnt-16	WNT16
Q9UBX5	Fibulina-5	FBLN5
Q9UBX7	Calicreína-11	KLK11
Q9UEF7	Cloto	KL
Q9UFP1	Proteína FAM198A	FAM198A
Q9UGM3	Delecionada en proteína de tumores cerebrales malignos 1	DMBT1
Q9UGM5	Fetuina-B	FETUB
Q9UGP8	Homólogo de proteína de translocación SEC63	SEC63
Q9UHF0	Neuroquinina-B	TAC3
Q9UHF1	Proteína 7 similar al factor de crecimiento epidérmico	EGFL7
Q9UHG2	ProSAAS	PCSK1N
Q9UHI8	Desintegrina A y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 1	ADAMTS1
Q9UHL4	Dipeptidil peptidasa 2	DPP7
Q9UI42	Carboxipeptidasa A4	CPA4
Q9UIG4	Proteína del gen 2 candidato de susceptibilidad a la psoriasis 1	PSORS1C2
Q9UIK5	Tomoregulina-2	TMEFF2
Q9UIQ6	Leucil-cistinil aminopeptidasa, forma sérica de embarazo	LNPEP
Q9UJA9	Miembro 5 de la familia de ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa	ENPP5
Q9UJH8	Meteorina	METRNL
Q9UJJ9	Subunidad gamma de N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa	GNPTG
Q9UJW2	Antígeno de nefritis tubulointersticial.	VER
Q9UK05	Factor de crecimiento/diferenciación 2	GDF2
Q9UK55	Inhibidor de la proteasa dependiente de la proteína Z	SERPINA10
Q9UK85	Proteína 1 similar Dickkopf	DKKL1
Q9UKJ1	Receptor alfa tipo similar a inmunoglobulina emparejada	PILRA

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q9UKP4	Desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 7	ADAMTS7
Q9UKP5	Desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 6	ADAMTS6
Q9UKQ2	Desintegrina y proteína que contiene el dominio metaloproteinasa 28	ADAM28
Q9UKQ9	Calicreína-9	KLK9
Q9UKR0	Calicreína-12	KLK12
Q9UKR3	Calicreína-13	KLK13
Q9UKU9	Proteína relacionada con la angiopoyetina 2	ANGPTL2
Q9UKZ9	Potenciador 2 de procolágeno C-endopeptidasa	PCOLCE2
Q9UL52	Cadena no catalítica de proteasa serina 11E de membrana	TMPRSS11E
Q9ULC0	Endomucina	EMCN
Q9ULI3	Homólogo 1 de proteína HEG	HEG1
Q9ULZ1	Apelina-13	APLN
Q9ULZ9	Metaloproteinasa de matriz-17	MMP17
Q9UM21	Forma soluble de alfa-1,3-manosil-glicoproteína 4-beta-N-acetilglucosaminiltransferasa A	MGAT4A
Q9UM22	Proteína 1 relacionada con ependimina de mamífero	EPDR1
Q9UM73	Receptor de tirosina quinasa ALK	ALK
Q9UMD9	Antígeno de la enfermedad de IgA lineal de 97 kDa.	COL17A1
Q9UMX5	Neudesina	NENF
Q9UN73	Protocadherina alfa-6	PCDHA6
Q9UNA0	Desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 5	ADAMTS5
Q9UNI1	Miembro 1 de la familia de la elastasa similar a la quimotripsina	CELA1
Q9UNK4	Fosfolipasa A2 secretora de Grupo IID	PLA2G2D
Q9UP79	Desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 8	ADAMTS8
Q9UPZ6	Proteína 7A que contiene el dominio tipo 1 de trombospondina	THSD7A
Q9UQ72	beta-1-glicoproteína 11 específica para el embarazo	PSG11
Q9UQ74	beta-1-glicoproteína 8 específica para el embarazo	PSG8
Q9UQC9	Regulador 2 de canal de cloruro activado por calcio	CLCA2
Q9UQE7	Mantenimiento estructural de proteína 3 de cromosomas	SMC3
Q9UQP3	Tenascia	TNN
Q9Y223	UDP-N-acetilglucosamina 2-epimerasa	GNE
Q9Y240	Miembro A de la familia 11 del dominio de lectina tipo C	CLEC11A
Q9Y251	Subunidad de heparanasa de 8 kDa	HPSE
Q9Y258	Quimiocina 26 Motivo C-C	CCL26
Q9Y264	Angiopoyetina-4	ANGPT4
Q9Y275	Miembro 13b de la superfamilia del ligando de factor de necrosis tumoral, forma de membrana	TNFSF13B
Q9Y287	Dominio intracelular BRI2	ITM2B
Q9Y2E5	Alfa-manosidasa específica del epididimio	MAN2B2
Q9Y334	Proteína 7 que contiene el dominio A del factor de von Willebrand	VWA7
Q9Y337	Calicreína-5	KLK5
Q9Y3B3	Proteína 7 que contiene el dominio emp24 de la membrana	TMED7
Q9Y3E2	Proteína 1 similar a BOLA	BOLA1
Q9Y426	Proteína 2 que contiene el dominio C2	C2CD2
Q9Y4K0	Homólogo 2 de lisil oxidasa	LOXL2
Q9Y4X3	Quimiocina 27 motivo C-C	CCL27
Q9Y5C1	Proteína 3 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL3
Q9Y5I2	Protocadherina alfa-10	PCDHA10

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
Q9Y5I3	Protocadherina alfa-1	PCDHA1
Q9Y5K2	Calicreína-4	KLK4
Q9Y5L2	Proteína asociada a la gota de lípidos inducible por hipoxia	HILPDA
Q9Y5Q5	Enzima convertidora del péptido natriurético auricular	CORIN
Q9Y5R2	Metaloproteinasa-24 de la matriz	MMP24
Q9Y5U5	Miembro 18 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF18
Q9Y5W5	Factor 1 inhibidor de Wnt	WIF1
Q9Y5X9	Lipasa endotelial	LIPG
Q9Y625	Glipicano-6 secretado	GPC6
Q9Y646	Carboxipeptidasa Q	CPQ
Q9Y6C2	EMILIN-1	EMILIN1
Q9Y6F9	Proteína Wnt-6	Wnt6
Q9Y6I9	Proteína de la secuencia 264 expresada en los testículos	TEX264
Q9Y6L7	Proteína 2 similar a Tolloide	TLL2
Q9Y6N3	Miembro 3 de la familia del regulador del canal de cloruro activado por calcio	CLCA3P
Q9Y6N6	Subunidad gamma-3 de laminina	LAMC3
Q9Y6R7	Proteína de unión a IgGfC	FCGBP
Q9Y6Y9	Antígeno de linfocitos 96	LY96
Q9Y6Z7	Collectina-10	COLEC10

Tabla 2: Proteínas secretadas adicionales.

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
A6NGW2	Proteína similar a estereocilina supuesta	STRCP1
A6NIE9	Serina proteasa 29 Supuesta	PRSS29P
A6NJ16	Proteína IGHV4OR15-8 similar a dominio que contiene V-set e inmunoglobulina supuesta	IGHV4OR15-8
A6NJS3	Proteína IGHV1OR21-1 similar a dominio que contiene V-set e inmunoglobulina supuesta	IGHV1OR21-1
A6NMY6	Proteína similar a anexina A2 supuesta	ANXA2P2
A8MT79	Similar a zinc-alfa-2-glicoproteína 1 supuesta	
A8MWS1	Proteína KIR3DP1 similar a receptor similar a inmunoglobulina de células asesina supuesta	KIR3DP1
A8MXU0	beta-defensina 108a supuesta	DEFB108P1
C9JUS6	Proteína similar a adrenomedulina-5 supuesta	ADM5
P0C7V7	Subunidad catalítica SEC11B del complejo de señal peptidasa supuesta	SEC11B
P0C854	Proteína de la región crítica del síndrome del ojo de gato supuesta	CECR9
Q13046	beta-1-glicoproteína específica del embarazo 7 supuesta	PSG7
Q16609	Proteína 2 similar a apolipoproteína(a), supuesta	LPAL2
Q2TV78	proteína estimulante MSTP9 de macrófagos supuesta	MST1P9
Q5JQD4	Péptido YY-3 supuesto	PYY3
Q5R387	Fosfolipasa A" secretora del grupo IIC inactivo supuesta	PLA2G2C
Q5VSP4	Proteína 1 similar a lipocalina 1 supuesta	LCN1P1
Q5W188	Proteína CST9LP1 similar a cistatina 9 supuesta	CST9LP1
Q6UXR4	Serpina AA13 supuesta	SERPINA13P
Q86SH4	Proteína priónica específica de testículo supuesta	PRNT

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen
Q86YQ2	Laterina supuesta	LISTÓN
Q8IVG9	Péptido de humanina supuesto	MT-RNR2
Q8NHM4	Tripsina-6 Supuesta	TRY6
Q8NHW4	Similar a quimiocina 4 motivo C-C	CCL4L2
Q9H7L2	Proteína KIR3DX1 similar a receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas supuesta	KIR3DX1
Q9NRI6	Péptido YY-2 supuesto	PYY2
Q9UF72	Proteína del gen antisentido TP73 1 supuesta	TP73-AS1
Q9UKY3	Carboxilesterasa inactiva 4 supuesta	CES1P1

Tabla 3: Proteínas lisosomales y relacionadas.

α-fucosidasa
α-galactosidasa
α-glucosidasa
α-iduronidasa
α-manosidasa
α-N-acetilgalactosamidasa (α-galactosidasa B)
β-galactosidasa
β-glucuronidasa
β-hexosaminidasa
β-manosidasa
3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) liasa
3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
3-O-sulfogalactosol cerebroside sulfatasa (arilsulfatasa A)
acetil-CoA transferasa
alfa-glucosidasa ácida
ceramidasa ácida
lipasa ácida
fosfatasa ácida
esfingomielinasa ácida
alfa-galactosidasa A
arilsulfatasa A
beta-galactosidasa
beta-glucocerebrosidasa
beta-hexosaminidasa
biotinidasa
catepsina A
catepsina K
CLN3
CLN5
CLN6
CLN8
CLN9
transportador de cistina (cistinosina)
Subunidad beta3A de proteína citosólica del complejo adaptador proteína-3, AP3
enzima generadora de formilglicina (FGE)

(continuación)

galactocerebrosidasa
galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT)
galactosa 6-sulfato sulfatasa (también conocida como N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa)
glucocerebrosidasa
glucuronato sulfatasa
glucuronidasa
enzimas de escisión de glicoproteínas
glicosilasparaginasa (aspartilglucosaminidasa)
GM2-AP
Heparina-alfa-glucosaminida N-acetiltransferasa (HGSNAT, TMEM76)
Heparan sulfatasa
hexosaminidasa A proteasas lisosomales metilmalonil-CoA mutasa
hialuronidasa
Iduronato sulfatasa
LAMP-2
α-manosidasa lisosomal
p40 lisosomal(C2orf18)
Dominio de la superfamilia de facilitadores principal que contiene 8 proteínas (MFSD8 o CLN7)
N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa
N-acetil glucosamina 6-sulfatasa
N-acetil glucosaminidasa
N-acetilglucosamina-1-fosfato transferasa
NPC1
NPC2
palmitoil-proteína tioesterasa
palmitoil-proteína tioesterasa (CLN1)
Saposina A (proteína activadora de esfingolípido A)
Saposina B (proteína activadora de esfingolípido B)
Saposina C (proteína activadora del esfingolípido C)
Saposina D (proteína activadora de esfingolípido D)
transportador de ácido siálico (sialina)
sialidasa
sialina
sulfatasa
Proteína transmembrana 74 (TMEM74)
tripeptidil-peptidasa
tripeptidil-peptidasa I (CLN2)
UDP-N-acetilglucosamina-fosfotransferasa

Tabla 4. Indicaciones ejemplares y proteínas relacionadas

Indicación	Proteína Terapéutica
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	Metilcrotonoil-CoA carboxilasa
3-metilglutacónica aciduria	Metilglutaconil-CoA hidratasa
Queratosis actínica	
Porfiria aguda intermitente	porfobilinógeno deaminasa
Leucemia linfocítica aguda	
Leucemia mieloide aguda	
Enfermedad de Addison	
Deficiencia de adenosina desaminasa	Adenosina desaminasa
Adrenoleucodistrofia	ABCD1
Adrenomieloneuropatía	
SIDA/VIH	
Trastornos por consumo de alcohol	
Alcaptonuria	Homogentisato 1,2-dioxigenasa
Asma alérgica	mAb Anti-IgE
Alergias (dermatitis, rinitis)	
Alopecia areata	
Enfermedad de Alpers	POLG
Síndrome de Alpers-Huttenlocher	
Deficiencia de alfa 1-antitripsina	Inhibidor de la proteasa alfa 1
Alfa-manosidosis	Alfa -D-manosidasa
Síndrome de Alport	
Enfermedad de Alzheimer	
Amiloidosis de cadena ligera amiloide	
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	
Anemia	Eritropoyetina
Estenosis de válvula aórtica	
Argininemia	Arginasa
Argininosuccinic acidemia	Argininosuccinato liasa
Displasia arritmogénica del ventrículo derecho	
Autismo	
Oftalmoplejía autosómica dominante y recesiva progresiva externa con deleciones mitocondriales de ADN	
Enfermedad renal autosómica recesiva poliquística	ARPKD
Infecciones bacterianas	
Carcinoma de células basales	

(continuación)

Indicación	Proteína Terapéutica
Enfermedad de Batten	Battenina + otros
Leucemia linfocítica crónica de células B	
Distrofia muscular de Becker	Distrofina
Beta-talasemia	Beta globina
Trastorno de atracones	
Trastorno bipolar	
Cáncer de vejiga	
Blefaroespasmó, distonía cervical , migraña crónica , más	Toxina botulínica
Bronquiolitis obliterante	
Síndrome de Brugada	
Enfermedad de Buerger	
CACNA1A	
Ataxia episódica tipo 2 relacionada con CACNB4	
Cáncer y depresión	
Cáncer y disfunción sexual	
Cáncer en el embarazo	
Deficiencia de carbamilofofato sintetasa	Carbamilofofato sintetasa
El carcinoma de la vesícula biliar	
Cardiomiopatía (diabética)	
Cardiomiopatía (hipertrofica)	
Defecto de captación de carnitina	SLC22A5
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	
Síndrome de Rett atípico relacionado con CDKL5	
Enfermedad celiaca	
Celulitis	
Enfermedad cerebrovascular	
Cáncer de cuello uterino	
Síndrome de fatiga crónica	
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	
Urticaria idiopática crónica	
Trombocitopenia inmunitaria crónica	Trombopoyetina
Enfermedad renal crónica	
Enfermedad hepática crónica	
Leucemia linfocítica crónica	
Leucemia mieloide crónica	
Pancreatitis crónica	
Cirrosis del hígado	
Citrulinemia, tipo I	Argininosuccinato sintasa
Síndrome de Rett clásico	
Galactosemia clásica	Galactosa-1- fosfato uridililtransferasa
Diarrrea asociada a Clostridium difficile	

(continuación)

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

(continuación)

Indicación	Proteína Terapéutica
Esofagitis eosinofílica	
Epilepsia	
Disfunción eréctil	
Protoporfiria eritropoyética	Ferroquelatasa
Carcinoma de esófago	
Temblores esenciales	
Enfermedad de Fabry	Alfa galactosidasa
Poliposis adenomatosa familiar	APC
Quilomicronemia familiar	lipoproteína lipasa
Disbetalipoproteinemia familiar	Apolipoproteína E
Cardiomiopatía dilatada aislada familiar	
Fiebre mediterránea familiar	Pirina (MEFV)
Melanoma familiar	
Infertilidad femenina	Folículo estimulante de la hormona
Disfunción sexual femenina	
Fibromialgia	
Trastornos relacionados con FMR1	
Curación de fracturas	
Síndrome de insuficiencia ovárica prematura del cromosoma X frágil	
Síndrome X frágil	FMRP
Síndrome de ataxia/temblores asociado al cromosoma X frágil	
Ataxia de Friedreich	
Demencia frontotemporal	
Síndrome de Frys	
Deficiencias de galactocerebrosidasa	
Deficiencia de GALE	Epimerasa de galactosa
Deficiencia de GALK	Galactoquinasa
Galactosemia relacionada con GALT	
Cáncer de estómago	
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa
Síndrome de Gilbert	UDP-glucuronosiltransferasa
Glioblastoma multiforme	
Glomerulonefritis	
Acidemia glutárica, tipo I	Glutaril-CoA deshidrogenasa
Gangliosidosis GM2	HEXA, HEXB
Gota	Urato oxidasa
Enfermedad de injerto contra huésped	
Deficiencia de la hormona del crecimiento	Hormona de crecimiento 1 / Hormona de crecimiento 2

(continuación)

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

(continuación)

Indicación	Proteína Terapéutica
Infección (hepatitis D)	
Infección (profilaxis de la enfermedad de Lyme)	
Infección (virus de la viruela)	
Vacunas contra enfermedades infecciosas	Antígeno infeccioso
Enfermedades del corazón inflamatorias	
Insomnio	
Cistitis intersticial	
Anemia por deficiencia de hierro	
Enfermedad del intestino irritable	
Enfermedad isquémica del corazón	
Aciduria isovalérica	Deficiencia de ácido isovalérico CoA deshidrogenasa
Enfermedad de Jansky-Bielschowsky	
Enfermedad de Batten juvenil	
Lipofuscinosis ceroides neuronal juvenil (JNCL)	
Artritis reumatoide juvenil	Inhibidores de TNF-alfa
Enfermedad de Kennedy (SBMA)	
Queratocono	
Enfermedad de Krabbe	Galactocerebrosidasa
Neuropatía óptica hereditaria de Leber	NADH deshidrogenasa
Leiomioma	
Síndrome de Lennox-Gastaut	
Síndrome de Lesch-Nyhan	Hipoxantina fosforibosiltransferasa 1
Leucemia	
Síndrome de Li-Fraumeni	TP53
Lipoma	
Liposarcoma	
Cáncer de hígado	
Deficiencia de deshidrogenasa de 3-OH acil-CoA de cadena larga	3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
Infecciones de las vías respiratorias inferiores	
Deficiencia de lipasa ácida lisosomal	Lipasa de ácido lisosomal
Degeneración macular	
Trastorno depresivo mayor	
Histiocitoma fibroso maligno	
Linfoma de células del manto	
Enfermedad de la orina con jarabe de arce	3 -metil-2-oxobutanoato deshidrogenasa
Síndrome de Marfan	FBN1
Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI)	N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa
Mastocitosis	
Enfermedad de McArdle	Glucógeno fosforilasa muscular
Trastornos relacionados con MECP2	

(continuación)

Indicación	Proteína Terapéutica
Encefalopatía neonatal grave relacionada con MECP2	
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	Acil-CoA deshidrogenasa
Melanoma	mAb Anti-CTLA4
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A
Cáncer colorrectal metastásico, NSCLC, otros	mAb Anti-VEGF
Deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa	Metilmalonil-CoA mutasa
Migraña	
Trastornos de la fosforilación oxidativa mitocondrial	
Síndrome de Morquio , tipo A (MPS IVA)	Galactosa 6-sulfato sulfatasa
Síndrome de Morquio , tipo B (MPS IVB)	Beta-galactosidasa
Cánceres de boca y orofaringe	
Deficiencia múltiple de carboxilasa	Biotina-metilcrotonoil-CoA- carboxilasa ligasa
Mieloma múltiple	
Esclerosis múltiple	mAb Anti-VLA-4
Esclerosis múltiple	Interferón beta
Atrofia de sistema múltiple	
Miastenia gravis	
Mielofibrosis	
Narcolepsia	
Displasia broncopulmonar neonatal	
Infecciones neonatales	
Nefritis y nefrosis	
Neurofibromatosis, tipo 1	NF-1
Enfermedades relacionadas con lipofuscinosis ceroides neuronal	
Neutropenia	G-CSF
Enfermedad de Niemann Pick , tipo A/B	SMPD1
Enfermedad de Niemann Pick , tipo C	NPC1
Enfermedad de Niemann-Pick Tipo C1	
Nocturia	
Enfermedad del hígado graso no alcohólico	
Linfoma no de Hodgkin	mAb Anti-CD20
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	
Arteriopatía cerebral autosómica dominante relacionada con Notch-3 con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)	
Obesidad	
Oftalmoparesia	
Estreñimiento inducido por opioides	
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	Ornitina transcarbamilasa
Osteoartritis	
Osteopetrosis	

(continuación)

Indicación	Proteína Terapéutica
Osteoporosis	Anti-RANKL mAb
Cáncer de ovario	
Enfermedad de Paget de hueso	Secuestrosoma 1
Dolor	
Carcinoma de páncreas	
Trastorno de pánico	
Enfermedad de Parkinson	
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Factor anti-complemento C5 Mab
Pediculosis capitis (piojos)	
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	
Pénfigo vulgar	
Enfermedad de la úlcera péptica	
Neuropatía periférica	
Enfermedad de Peyronie	
Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa
Profilaxis de infecciones neumocócicas	
Neuropatía atáxica sensorial relacionada con POLG	
Enfermedad poliquística renal	
Síndrome de ovario poliquístico	
Policitemia vera	
Trastornos relacionados con la polimerasa G	
Erupción de luz polimorfa	
Enfermedad de Pompe	Alfa glucosidasa
Porfiria cutánea tardía	Uroporfirinógeno descarboxilasa
Neuralgia post herpética	
Trasplante post órganos	
Pouchitis	
Síndrome de PPM-X	
Síndrome de Prader-Willi	
Preeclampsia	
Eyacuación prematura	
Prematuridad y bajo peso al nacer	
Discinesia ciliar primaria	
Enfermedades glomerulares primarias	
Deficiencias inmunitarias humores primarias (por ejemplo, CVID)	Inmunoglobulina
Proctitis	
Leucoencefalopatía progresiva multifocal	
Parálisis supranuclear progresiva	
Acidemia propiónica	Propionil-CoA carboxilasa
Cáncer de próstata	
Soriasis	mAb Anti-IL-12 y IL-23

(continuación)

Indicación	Proteína Terapéutica
Artritis psoriásica	Inhibidores de TNF-alfa
PTT-1	
Hipertensión arterial pulmonar	
Hipertensión arterial pulmonar	
Fenómeno de Raynaud	
Errores de refracción	
Carcinoma de células renales	
Síndrome de piernas inquietas	
Retinitis pigmentosa	
Enfermedad cardíaca reumática	
Artritis reumatoide	mAb Anti-interleucina-6 (IL-6)
Artritis reumatoide	Bloqueador de la coestimulación de células T
Artritis reumatoide	Inhibidor de TNF-alfa
Síndrome de Romano-Ward	
Rosácea	
Síndrome de Sanfilippo , tipo A (MPS IIIA)	Heparán N-sulfatasa
Síndrome de Sanfilippo , tipo B (MPS IIIB)	N-acetil-alfa-D-glucosaminidasa
Enfermedad de Santavuori-Haltia	
Esquizofrenia	
Síndrome de Schnitzler	
Esclerodermia	
SCN1A	
Trastornos convulsivos relacionados con SCN1B	
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	Butiril-CoA deshidrogenasa
Enfermedad de las células falciformes	Hemoglobina
Trastornos relacionados con SLC3A1	
Cáncer de pulmón de células pequeñas	
Atrofia espinal muscular relacionada con SMN-1r, (SMA)	
Atrofia muscular espinal	Proteína de la neurona motora de supervivencia
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	
Síndrome de Stickler	
Cáncer de estómago	
Profilaxis de derrame cerebral	
Sarcoma sinovial	
Lupus eritematoso sistémico	Anti-BAFF
Esclerosis sistémica	
Hiperfenilalaninemia deficiente en tetrahydrobiopterina	Tetrahydrobiopterina
Tromboangitis obliterante	
Trastornos trombóticos	
Cáncer de tiroides	
Deficiencias de TPP1	

(continuación)

Indicación	Proteína Terapéutica
Cánceres de tráquea, bronquios, pulmón	
Atresia tricuspídea	
TSC1	
Esclerosis tuberosa relacionada con TSC2	
Diabetes mellitus tipo 2	Agonista de péptido 1 tipo glucagón (GLP-1)
Diabetes mellitus tipo 2	Insulina
Tirosinemia, tipo I	Fumarilacetoacetasa
Colitis ulcerosa	
Fibromas uterinos	
Venas varicosas	
Tromboembolismo venoso	
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
Enfermedad de von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa
Enfermedad de Von Hippel-Lindau	pVHL
Granulomatosis de Wegener	
Enfermedad de Wilson	Proteína de la enfermedad de Wilson
Hipoplasia suprarrenal ligada a X	
Adrenoleucodistrofia ligada a X	
Agammaglobulinemia ligada a X	Tirosina quinasa de Bruton

Las ID de Uniprot expuestas en la Tabla 1 se refieren a las versiones humanas de las proteínas enumeradas y las secuencias de cada una están disponibles en la base de datos de Uniprot. Las secuencias de las proteínas enumeradas también están generalmente disponibles para varios animales, incluyendo varios mamíferos y animales de interés veterinario o industrial. Por consiguiente, en algunas realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración de uno o más ARNm que codifican una o más proteínas asociadas con una enfermedad en el corazón, hígado o bazo elegidas entre homólogos de mamíferos u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de las proteínas secretadas asociadas con una enfermedad en el corazón, hígado o bazo enumeradas en la Tabla 1; por tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína asociada con una enfermedad en el corazón, hígado o bazo elegida entre homólogos de mamíferos u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de una proteína asociada con una enfermedad en el corazón, hígado o bazo enumerada en la Tabla 1 junto con otros componentes expuestos en la presente, y la puesta en práctica de la invención pueden comprender preparar y/o administrar una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína asociada con una enfermedad en el corazón, hígado o bazo elegida de los homólogos de mamíferos u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de una proteína asociada con una enfermedad en el corazón, hígado o bazo enumerada en la Tabla 1 junto con otros componentes expuestos en la presente. En algunas realizaciones, los homólogos de mamíferos se eligen de homólogos de ratón, rata, hámster, jerbo, caballo, cerdo, vaca, llama, alpaca, visón, perro, gato, hurón, oveja, cabra o camello. En algunas realizaciones, el animal de interés veterinario o industrial se elige de los mamíferos enumerados anteriormente y/o pollo, pato, pavo, salmón, bagre o tilapia.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración de uno o más ARNm que codifican una o más proteínas ejemplares asociadas con una enfermedad en el corazón, hígado o bazo adicionales enumeradas en la Tabla 2; por tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína asociada con una enfermedad en el corazón, hígado o bazo enumerada en la Tabla 2 (o un homólogo de la misma, como se analiza a continuación) junto con otros componentes expuestos en la presente, y la puesta en práctica de la invención puede comprender preparar y/o administrar una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína asociada con una enfermedad en el corazón, hígado o bazo elegida entre las proteínas asociadas con una enfermedad en el corazón, hígado o bazo enumeradas en la Tabla 2 (o un homólogo de la misma, como se analiza a continuación) junto con otros componentes expuestos en la presente.

Las ID de Uniprot expuestas en la Tabla 2 se refieren a las versiones humanas de las proteínas supuestas enumeradas y las secuencias de cada una están disponibles en la base de datos de Uniprot. Las secuencias de las

proteínas enumeradas también están disponibles para varios animales, incluyendo varios mamíferos y animales de interés veterinario o industrial. Por consiguiente, en algunas realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración de uno o más ARNm que codifican una proteína elegida entre homólogos de mamíferos u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de una proteína enumerada en la Tabla 2; por tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína elegida de homólogos de mamíferos u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de una proteína enumerada en la Tabla 2 junto con otros componentes expuestos en la presente, y la puesta en práctica de la invención puede comprender preparar y/o administrar una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína elegida de homólogos de mamíferos u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de una proteína enumerada en la Tabla 2 junto con otros componentes expuestos en la presente. En algunas realizaciones, los homólogos de mamíferos se eligen de homólogos de ratón, rata, hámster, jerbo, caballo, cerdo, vaca, llama, alpaca, visón, perro, gato, hurón, oveja, cabra o camello. En algunas realizaciones, el animal de interés veterinario o industrial se elige de los mamíferos enumerados anteriormente y/o pollo, pato, pavo, salmón, bagre o tilapia.

En realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración de ARNm que codifica una proteína lisosomal elegida de la Tabla 3. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración de uno o más ARNm que codifican uno o más lisosomas y/o proteínas relacionadas enumeradas en la Tabla 3; por tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína enumerada en la Tabla 3 (o un homólogo de la misma, como se analiza a continuación) junto con otros componentes expuestos en la presente, y la puesta en práctica de la invención pueden comprender preparar y/o administrar una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína elegida entre las proteínas enumeradas en la Tabla 3 (o un homólogo de la misma, como se analiza a continuación) junto con otros componentes expuestos en la presente.

La información referente a las proteínas lisosomales está disponible de Lubke et al., "Proteomics of the Lysosome," *Biochim Biophys Acta*. (2009) 1793: 625-635. En algunas realizaciones, la proteína asociada a una enfermedad en el corazón, hígado o bazo enumerada en la Tabla 3 y codificada por ARNm en las composiciones de la invención es una proteína humana. Las secuencias de las proteínas enumeradas también están disponibles para varios animales, incluyendo varios mamíferos y animales de interés veterinario o industrial. Por consiguiente, en algunas realizaciones, las composiciones y los métodos de la invención proporcionan la administración de uno o más ARNm que codifican una proteína asociada a una enfermedad en el corazón, hígado o bazo elegida entre homólogos de mamíferos u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de una proteína asociada a una enfermedad en el corazón, hígado o bazo enumerada en la Tabla 3; por tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína asociada a una enfermedad en el corazón, hígado o bazo elegida entre homólogos de mamíferos u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de una proteína asociada a una enfermedad en el corazón, hígado o bazo enumerada en la Tabla 3 junto con otros componentes expuestos en la presente, y la puesta en práctica de la invención puede comprender preparar y/o administrar una composición que comprende un ARNm que codifica una proteína asociada a una enfermedad en el corazón, hígado o bazo elegida entre homólogos de mamíferos u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de una proteína asociada a una enfermedad en el corazón, hígado o bazo enumerada en la Tabla 3 junto con otros componentes expuestos en la presente. En algunas realizaciones, los homólogos de mamíferos se eligen entre homólogos de ratón, rata, hámster, jerbo, caballo, cerdo, vaca, llama, alpaca, visón, perro, gato, hurón, oveja, cabra o camello. En algunas realizaciones, el animal de interés veterinario o industrial se elige entre los mamíferos enumerados anteriormente y/o pollo, pato, pavo, salmón, bagre o tilapia.

Las composiciones de la invención proporcionan la administración de ARNm que codifica una proteína terapéutica asociada a una enfermedad en el corazón, hígado o bazo (por ejemplo, citosólica, transmembrana o secretada) como las enumeradas en la Tabla 4. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración de un ARNm que codifica una proteína terapéutica útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno (es decir, una indicación) en el corazón, hígado o bazo enumerados en la Tabla 4; por tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína terapéutica asociada a una enfermedad en el corazón, hígado o bazo enumerada o no enumerada en la Tabla 4 (o un homólogo de la misma, como se analiza a continuación) junto con otros componentes expuestos en la presente para tratar una enfermedad o trastorno (es decir, una indicación) en el corazón, hígado o bazo numerado en la Tabla 4, y la puesta en práctica de la invención puede comprender preparar y/o administrar una composición que comprende un ARNm que codifica dicha proteína (o un homólogo de la misma, como se analiza a continuación) junto con otros componentes expuestos en la presente para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el corazón, hígado o bazo enumerada en la Tabla 4.

En algunas realizaciones, una o más proteínas terapéuticas de la presente invención asociadas a una enfermedad en el corazón, hígado o bazo se seleccionan de la Tabla 1, 2, 3 o 4. Ejemplos de proteínas terapéuticas alfa galactosidasa, eritropoyetina, α 1-antitripsina, carboxipeptidasa N, alfa-L-iduronidasa, iduronato-2-sulfatasa, N-acetilglucosamina-1-fosfato transferasa, N-acetilglucosaminidasa, lipasa ácida lisosomal, arilsulfatasa-A alfa-glucosaminidasa, acetiltransferasa, N-acetilglucosamina 6-sulfatasa, N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa, beta-glucosidasa, galactosa-6-sulfato sulfatasa, beta-galactosidasa, beta-glucuronidasa, glucocerebrosidasa, heparán

sulfamidasa, hialuronidasa, galactocerebrosidasa, hormona del crecimiento humano, ornitina transcarbamilasa (OTC), carbamil fosfato sintetasa-1 (CPS1), argininosuccinato sintetasa-1 (ASS1), argininosuccinato liasa (ASL), arginasa-1 (ARG1), regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), Factor VII, Factor VIII, Factor IX, heparan-N-sulfatasa y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la presente invención se usa para prevenir, tratar y/o curar a un sujeto afectado con una enfermedad o trastorno en el corazón, hígado o bazo enumerado o asociado con las proteínas enumeradas en las Tablas 1, 2, 3 o 4. Las enfermedades o trastornos para los cuales pueden emplearse las composiciones aquí divulgadas incluyen, pero no se limitan a, trastornos como atrofia muscular espinal (AME) relacionada con SMN1, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), galactosemia relacionada con GALT, fibrosis quística (FQ), trastornos relacionados con SLC3A1, cistinuria, trastornos relacionados con COL4A5, síndrome de Alport, deficiencias de galactocerebrosidasa, adrenoleucodistrofia ligada a X, adrenomieloneuropatía, ataxia de Friedreich, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, esclerosis tuberosa relacionada con TSC1 o TSC2, síndrome de Sanfilippo B (MPS IIIB), cistinosis relacionada con CTNS, trastornos relacionados con FMR1, incluyendo el síndrome de X frágil, síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil, síndrome de insuficiencia ovárica prematura de X frágil, síndrome de Prader-Willi, enfermedad de Fabry, telangiectasia hemorrágica hereditaria (AT), enfermedad de Niemann-Pick tipo C1, enfermedades relacionadas con lipofuscinosis ceroides neuronales, lipofuscinosis ceroides neuronal juvenil (JNCL), enfermedad de Batten juvenil, enfermedad de Santavuori-Haltia, enfermedad de Jansky-Bielschowsky, deficiencia de PTT-1, deficiencia de TPP1, ataxia infantil relacionada con EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4 y EIF2B5 con hipomielinización del sistema nervioso central/desaparición de la materia blanca, ataxia episódica tipo 2 relacionada con CAC1A y CACNB4, los trastornos relacionados con MECP2, síndrome de Rett clásico, encefalopatía neonatal grave relacionada con MECP2, síndrome de PPM-X, síndrome de Rett atípico relacionado con CDKL5, enfermedad de Kennedy (SBMA), arteriopatía cerebral autosómica dominante relacionada con Notch-3 con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), trastornos convulsivos relacionados con SCN1A y SCN1B, trastornos relacionados con la polimerasa G, síndrome de Alpers-Huttenlocher, neuropatía atáxica sensorial dominante relacionada con POLG, disartria, oftalmoparesia, oftalmoplejía externa progresiva recesiva y dominante autosómica con deleciones del ADN mitocondrial, hipoplasia suprarrenal ligada a X, agammaglobulinemia, enfermedad de Wilson y trastornos de la coagulación sanguínea.

En ciertas realizaciones, el ARNm usado en las composiciones de la invención puede codificar un anticuerpo. En algunas realizaciones, el ARNm puede codificar una proteína que está compuesta de subunidades codificadas por más de un gen. Por ejemplo, la proteína puede ser un heterodímero, en donde cada cadena o subunidad de la misma está codificada por un gen separado. Alternativamente, puede diseñarse un solo ARNm para que codifique más de una subunidad. En una realización, el ARNm puede codificar anticuerpos de longitud completa (tanto cadenas pesadas como ligeras de las regiones variable y constante) o fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, Fab, Fv o un Fv de cadena sencilla (scFv) para conferir inmunidad a un sujeto.

Como se usa en la presente, el término "cadena pesada" abarca todos los tipos de cadenas pesadas de origen natural de diferentes clases de inmunoglobulinas, que incluyen pero no se limitan a, IgM(μ), IgD(δ), IgG(γ), IgA(α) e IgE(ϵ), y variantes biológicamente activas de las mismas. Típicamente, una cadena pesada de acuerdo con la presente invención contiene la región variable N-terminal responsable del reconocimiento de antígenos, que incluye típicamente CDR 1, CDR 2 y CDR 3, separadas por cuatro regiones marco (FR1, FR2, FR2 y FR4). Típicamente, la región variable N-terminal contiene aproximadamente de 100 a 110 o más aminoácidos. En algunas realizaciones, una cadena pesada de acuerdo con la presente invención contiene uno o más dominios constantes (por ejemplo, C_H1, C_H2 y/o C_H3). En algunas realizaciones, un ARNm que codifica una cadena pesada de un anticuerpo es igual o superior a 0,3 kb, 0,5 kb, 0,75 kb, 1,0 kb, 1,25 kb, 1,5 kb, 1,75 kb, 2,0 kb, 2,5 kb, 3,0 kb, 3,5 kb, 4.0 kb de longitud.

Como se usa en la presente, el término "cadena ligera" abarca todos los tipos de cadenas ligeras de origen natural de diferentes clases de inmunoglobulinas, incluyendo pero no limitadas a, los isotipos κ o λ , y variantes biológicamente activas de los mismos. Típicamente, una cadena ligera de acuerdo con la presente invención comprende un dominio variable N-terminal (V_L). En algunas realizaciones, una cadena ligera de acuerdo con la presente invención contiene un dominio constante C-terminal (C_L). En algunas realizaciones, un ARNm que codifica una cadena ligera de un anticuerpo es igual o superior a 0,1 kb, 0,2 kb, 0,3 kb, 0,4 kb, 0,5 kb, 0,6 kb, 0,7 kb, 0,8 kb, 0,9 kb, 1,0 kb, 1,25 kb, 1,5 kb, 1,75 kb, 2,0 kb, 2,5 kb o 3,0 kb de longitud.

De acuerdo con la presente invención, una cadena pesada y una cadena ligera de un anticuerpo pueden codificarse y administrarse mediante un único ARNm o ARNm separados. Se contempla que puede ser ventajoso administrar ARNm que codifica la cadena pesada y ARNm que codifica la cadena ligera en proporciones variables para optimizar la producción de anticuerpos funcionales completamente ensamblados.

En algunas realizaciones, el ARNm puede codificar adicionalmente una o más secuencias líder secretoras que están enlazadas operativamente y dirigen la secreción de un anticuerpo, fragmento(s) de anticuerpo u otra proteína(s). Las secuencias líder secretoras adecuadas se describen, por ejemplo, en la US 2008/0286834 A1. Aunque una realización de la presente invención se refiere a composiciones útiles para conferir inmunidad a un

sujeto (por ejemplo, mediante la traducción de ARNm que codifica anticuerpos funcionales), las invenciones divulgadas en la presente y contempladas en la misma son ampliamente aplicables. En una realización alternativa, las composiciones de la presente invención codifican anticuerpos que pueden usarse para efectuar transitoria o crónicamente una respuesta funcional en sujetos. Por ejemplo, el ARNm de la presente invención puede codificar un anticuerpo monoclonal o policlonal funcional, que tras la traducción y la secreción de la célula objetivo puede ser útil para dirigirse y/o inactivar un objetivo biológico (por ejemplo, una citoquina estimuladora como el factor de necrosis tumoral).

Vehículos portadores de lípidos

La presente invención contempla usar nanopartículas lipídicas en la forma de liposomas como vehículos portadores de lípidos para facilitar la administración de ARNm a las células objetivo. Los vehículos portadores de lípidos son generalmente útiles en una variedad de aplicaciones en investigación, industria y medicina, particularmente para su uso como vehículos de transferencia de compuestos de diagnóstico o terapéuticos in vivo (Lasic, Trends Biotechnol., 16:307-321, 1998; Drummond et al., Pharmacol. Rev., 51:691-743, 1999) y se caracterizan habitualmente como vesículas microscópicas que tienen un espacio acuático interior secuestrado de un medio externo por una membrana de uno o más bicapas. Las membranas bicapa de los liposomas están formadas típicamente por moléculas anfifílicas, como lípidos de origen sintético o natural que comprenden dominios hidrófilos e hidrófobos espacialmente separados (Lasic, Trends Biotechnol., 16:307-321, 1998). Las membranas bicapa de los liposomas también pueden estar formadas por polímeros anfifílicos y surfactantes (por ejemplo, polimerosomas, niosomas, etc.).

En el contexto de la presente invención, un vehículo portador de lípidos sirve típicamente para transportar ARNm a una célula objetivo. Una característica inesperada y ventajosa de la presente invención fue la observación de que la administración pulmonar de ARNm, que está encapsulado dentro de un vehículo portador de lípidos, da como resultado la administración de ARNm y/o la proteína a células y tejidos no pulmonares. Para los propósitos de la presente invención, los vehículos de transferencia liposomal se preparan para contener los ácidos nucleicos deseados. El proceso de incorporación de una entidad deseada (por ejemplo, un ácido nucleico) en un liposoma se denomina a menudo "carga" (Lasic, et al., FEBS Lett., 312:255-258, 1992). Los ácidos nucleicos incorporados al liposoma pueden estar localizados total o parcialmente en el espacio interior del liposoma, dentro de la membrana bicapa del liposoma, o asociados con la superficie exterior de la membrana del liposoma. A la incorporación de un ácido nucleico en los liposomas también se hace referencia en la presente como "encapsulación", en donde el ácido nucleico está contenido por completo dentro del espacio interior del liposoma. El propósito de incorporar un ARNm en un vehículo de transferencia, como un liposoma, es a menudo proteger el ácido nucleico de un entorno que puede contener enzimas o agentes químicos que degradan los ácidos nucleicos y/o sistemas o receptores que provocan la rápida excreción de los ácidos nucleicos. Por consiguiente, en algunas realizaciones de la presente invención, el vehículo de transferencia seleccionado es capaz de mejorar la estabilidad del ARNm contenido en el mismo. El liposoma puede permitir que el ARNm encapsulado llegue a la célula objetivo y/o puede permitir preferentemente que el ARNm encapsulado alcance células y tejidos no pulmonares, tras la administración pulmonar.

Un vehículo portador de lípidos adecuado se formula como una nanopartícula lipídica. Como se usa en la presente, la frase "nanopartícula lipídica" y "vehículo portador de lípidos" y "nanopartícula derivada de lípidos" se usan todos indistintamente y se refieren a un vehículo de administración que comprende uno o más lípidos (por ejemplo, lípidos catiónicos, lípidos no catiónicos, lípidos a base de colesterol, y lípidos modificados con PEG). Las nanopartículas lipídicas contempladas pueden prepararse incluyendo mezclas de lípidos multicomponente de proporciones variables empleando uno o más lípidos catiónicos, lípidos no catiónicos, lípidos a base de colesterol y lípidos modificados con PEG. Los ejemplos de lípidos adecuados incluyen, por ejemplo, los compuestos de fosfatidilo (por ejemplo, fosfatidilglicerol, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, esfingolípidos, cerebrósidos y gangliósidos).

Los complejos catiónicos de liposoma/ARNm pueden ayudar a proteger el ARNm de la degradación enzimática y facilitar la administración intracelular al interactuar con la membrana celular cargada negativamente. Sin embargo, la superficie catiónica de estos lipoplejos también media en interacciones fuertes con proteínas cargadas negativamente que sirven para reducir la vida media de los lipoplejos in vivo. Este efecto puede reducirse empleando uno o más de un mecanismo para reducir la interacción entre el complejo catiónico de liposoma/ARNm y proteínas cargadas negativamente. En la mayoría de las realizaciones, los vehículos de administración usados en las composiciones de la invención comprenden nanopartículas construidas a partir de una combinación de uno o más lípidos catiónicos, lípidos no catiónicos, como lípidos neutrales o auxiliares, y lípidos modificados con PEG.

Nanopartículas lipídicas

Las nanopartículas lipídicas de la presente invención comprenden 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, el vehículo de administración se selecciona en base a su capacidad para facilitar la administración

pulmonar y la translocación a tejido no pulmonar.

Como se usa en la presente, los vehículos de administración liposomal, se caracterizan habitualmente como vesículas microscópicas que tienen un espacio acuoso interior secuestrado de un medio externo por una membrana de una o más bicapas. Las membranas bicapa de liposomas están formadas típicamente por moléculas anfífilas, como lípidos de origen sintético o natural que comprenden dominios hidrófilos e hidrófobos separados espacialmente (Lasic, Trends Biotechnol., 16: 307-321, 1998). Las membranas bicapa de los liposomas también pueden estar formadas por polímeros anfífilos y surfactantes (por ejemplo, polimerosomas, niosomas, etc.). En el contexto de la presente invención, un vehículo de administración liposomal sirve típicamente para transportar un ARNm deseado a un tejido objetivo. A la incorporación de un ácido nucleico en los liposomas también se hace referencia en la presente como "encapsulación", en donde el ácido nucleico está contenido por completo dentro del espacio interior del liposoma. El propósito de incorporar un ARNm en un vehículo de transferencia, como un liposoma, es a menudo proteger el ácido nucleico de un ambiente que puede contener enzimas o agentes químicos que degradan los ácidos nucleicos y/o sistemas o receptores que provocan la rápida excreción de los ácidos nucleicos. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un vehículo de administración adecuado es capaz de mejorar la estabilidad del ARNm contenido en el mismo y/o facilitar la administración de ARNm a la célula o tejido objetivo.

Un vehículo de administración adecuado contiene un lípido catiónico. Como se usa en la presente, la frase "lípido catiónico" se refiere a cualquiera de una serie de especies de lípidos que tienen una carga neta positiva a un pH seleccionado, como pH fisiológico. En la bibliografía se han descrito varios lípidos catiónicos, muchos de los cuales están disponibles comercialmente. Los lípidos catiónicos particularmente adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen los descritos en las publicaciones de patente internacional WO 2010/053572 (y particularmente, CI 2-200 descrito en el párrafo [00225]) y la WO 2012/170930. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención emplean nanopartículas lipídicas que comprenden un lípido catiónico ionizable descrito en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos 61/617.468, presentada el 29 de marzo de 2012 como, por ejemplo, 15Z, 18Z)-N,N-dimetil-6-(9Z, 12Z)-octadeca-9, 12-dien-1-il)tetracos-15,18-dien-1-amina (HGT5000), (15Z, 18Z)-N,N-dimetil-6-(9Z, 12Z)-octadeca-9, 12-dien-1-il)tetracos-4,15,18-trien-1-amina (HGT5001), y (15Z,18Z)-N,N-dimetil-6-(9Z, 12Z)-octadeca-9, 12-dien-1-il)tetracos-5, 15, 18-trien-1-amina (HGT5002).

En algunas realizaciones, se usa el lípido catiónico cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxil)propil]-N,N,N-trimetilamonio o "DOTMA". (Feigner et al. (Proc. Nat'l Acad. Sci. 84, 7413 (1987); Patente de Estados Unidos N° 4.897.355). El DOTMA puede formularse solo o puede combinarse con el lípido neutro, dioleoilfosfatidil-etanolamina o "DOPE" u otros lípidos catiónicos o no catiónicos en un vehículo de transferencia liposomal, y tales liposomas pueden usarse para mejorar la administración de ácidos nucleicos en las células objetivo. Otros lípidos catiónicos adecuados incluyen, por ejemplo, 5-carboxispermilglicinedioctadecilamida o "DOGS", 2,3-dioleiloxi-"DOGS", 2,3-dioleiloxi-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 Estados Unidos N° 5.171.678; Patente de Estados Unidos N° 5.334.761), 1,2-dioleoil-3-dimetilamonio-propano o "DODAP", 1,2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano o "DOTAP". Los lípidos catiónicos contemplados también incluyen 1,2-diesteriloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano o "DSDMA", 1,2-dioleiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano o "DODMA", 1,2-dilinoileiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano o "DLinDMA", 1,2-dilinoileniloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano o "DLenDMA", cloruro de N-dioleil-N,N-dimetilamonio o "DODAC", bromuro de N,N-diesteril-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-(cis,cis-9,12'-octadecadienoxi)propano o "CpLinDMA", N,N-dimetil-3,2-dioleiloxibencilamina o "RE-1" (di((Z)-non-2-en-1-il)9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanedioato) o "RE-2" ((6Z,25Z)-dietil 16-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)hentriaconta-6,25-dienedioato) o "RE-3" ((9Z,28Z)-dimetil 19-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptatriaconta-9,28-dienedioato) (Ver, US2012/0027803) o "GL-67" (Andries et al., Molecular Pharmaceutics, 9: 2136-2145 (2012); Zhao et al., "Cationic Liposomes in Different Structural Levels for Gene Delivery", Non-Viral Gene Therapy, InTech publishing, 13: 293-318 (2011)) o "DMOBA", 2-N,N'-dioleilcarbamil-3-dimetilaminopropano o "DOcarb-DAP", 2,3-Dilinoileiloxi-N,N-dimetilpropilamina o "DLinDAP", 1,2-N,N'-Dilinoileilcarbamil-3-dimetilaminopropano o "DLincarbDAP", 1,2-dilinoileilcarbamil-3-dimetilaminopropano o "DLinCDAP", 2,2-dilinoileil-4-dimetilaminometil-[1,3]-dioxolano o "DLin-DMA", 2,2-dilinoileil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano o "DLin-K-XTC2-DMA", y 2-(2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-il)-1,3-dioxolan-4-il)-N,N-dimetiletanamina (DLin-KC2-DMA)) (Ver, WO 2010/042877; Semple et al., Nature Biotech. 28: 172-176 (2010), o mezclas del mismo (Heyes, J., et al., J Controlled Release 107: 276-287 (2005); Morrissey, DV., et al., Nat. Biotechnol. 23(8): 1003-1007 (2005); Publicación de PCT WO2005/121348A1). En algunas realizaciones, el lípido catiónico no es "GL-67".

En algunas realizaciones, uno o más de los lípidos catiónicos presentes en dicha composición comprenden por lo menos uno de una fracción de imidazol, dialquilamino o guanidinio.

En algunas realizaciones, uno o más de los lípidos catiónicos presentes en dicha composición se eligen de XTC (2,2-Dilinoileil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano), MC3 (((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il

4-(dimetilamino)butanoato), ALNI-100 ((3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetrahydro-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-tetraazahexadecano-1,16-diamida), DODAP (1,2-dioleil-3-dimetilamonio propano), HGT4003 (WO 2012/170889), ICE (WO 2011/068810), HGT5000 (Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/617,468) o HGT5001 (cis o trans) (Solicitud de Patente Provisional N° 61/617,468), lipídoides de aminoalcoholes como los divulgados en la WO2010/053572, DOTAP (1,2-dioleil-3-trimetilamonio propano), DOTMA (1,2-di-O-octadecenol-3-trimetilamonio propano), DLIinDMA (Heyes, J.; Palmer, L.; Bremner, K.; MacLachlan, I. "La saturación de lípidos catiónicos influye en la administración intracelular de ácidos nucleicos encapsulados" J. Contr. Rel. 2005, 107, 276-287), DLIin-KC2-DMA (Semple, S.C. et al. "Rational Design of Cationic Lipids for siRNA Delivery" Nature Biotech. 2010, 28, 172-176), C12-200 (Love, K.T. et al. "Lipid-like materials for low-dose in vivo gene silencing" PNAS 2010, 107, 1864-1869).

Un vehículo de administración adecuado contiene uno o más lípidos no catiónicos. En algunas realizaciones, un lípido no catiónico es un lípido neutro, es decir, un lípido que no lleva una carga neta en las condiciones en las que se formula y/o administra la composición. Tales lípidos no catiónicos o neutros ejemplares pueden elegirse de DSPC (1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfololina), DPPC (1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfololina), DOPE (1,2-dioleil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina), DPPE (1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina), DMPE (1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina), DOPG (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-(1'-rac-glicerol)) y colesterol.

Los lípidos catiónicos a base de colesterol se usan en combinación con otros lípidos catiónicos, no catiónicos o modificados con PEG. Los lípidos catiónicos a base de colesterol adecuados incluyen, por ejemplo, DC-Choi (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 Estados Unidos N° 5.744.335), o ICE.

En otras realizaciones, nanopartículas lipídicas adecuadas que comprenden uno o más lípidos escindibles, como, por ejemplo, uno o más lípidos catiónicos o compuestos que comprenden un grupo funcional disulfuro (S-S) escindible (por ejemplo, HGT4001, HGT4002, HGT4003, HGT4004 y HGT4005), como se describe adicionalmente en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 61/494,745.

Además, para mejorar la eficacia de la transfección están disponibles comercialmente varios reactivos. Los ejemplos adecuados incluyen LIPOFECTIN (DOTMA: DOPE) (Invitrogen, Carlsbad, CA), LIPOFECTA INE (DOSPA: DOPE) (Invitrogen), LIPOFECTAMINE2000. (Invitrogen), FUGENE, TRANSFECTAM (DOGS) y EFFECTENE.

En algunas realizaciones, el lípido catiónico puede comprender una relación molar de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 90%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 40% del lípido total presente en el vehículo de transferencia, o preferiblemente de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 70% del lípido total presente en el vehículo de transferencia.

En la presente invención se usan fosfolípidos modificados con polietilenglicol (PEG) y lípidos derivatizados como ceramidas derivatizadas (PEG-CER), incluyendo la N-octanoil-esfingosina-1-[succinil(metoxi polietilenglicol)-2000] (ceramida C8 PEG-2000) en combinación con otros lípidos juntos que comprenden el vehículo portador de lípidos. Los lípidos modificados con PEG pueden incluir, pero no se limitan a, una cadena de polietilenglicol de hasta 5 kDa de longitud unida covalentemente a un lípido con cadena o cadenas de alquilo de longitud C6-C20. La adición de tales componentes puede prevenir la agregación compleja y también puede proporcionar un medio para aumentar la vida útil de la circulación y aumentar la administración de la composición de lípidos-ácidos nucleicos a la célula objetivo, (Klibanov et al. (1990) FEBS Letters, 268 (1): 235-237), o pueden seleccionarse para intercambiar rápidamente la formulación in vivo (ver la Patente de Estados Unidos N° 5.885.613).

Los lípidos intercambiables particularmente útiles son las PEG-ceramidas que tienen cadenas de acilo más cortas (por ejemplo, C14 o C18). El fosfolípido modificado con PEG y los lípidos derivatizados de la presente invención pueden comprender una relación molar de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 2% del lípido total presente en el vehículo de transferencia liposomal.

Como se usa en la presente, la frase "lípido no catiónico" se refiere a cualquier lípido neutro, zwitteriónico o aniónico. Como se usa en la presente, la frase "lípido aniónico" se refiere a cualquiera de una serie de especies de lípidos que llevan una carga negativa neta a un pH seleccionado, como 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), dioleoilfosfatidiletanolamina 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato (DOPE-mal), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE), diestearoil-fosfatidiletanolamina (DSPE), 16-O-monometil PE, 16-O-dimetil PE, 18-1-trans PE, 1-estearoil-2-oleoil-fosfatidietanolamina (SOPE), colesterol, o

una mezcla de los mismos. Tales lípidos no catiónicos pueden usarse solos, pero preferiblemente se usan en combinación con otros excipientes, por ejemplo, lípidos catiónicos. Cuando se usa en combinación con un lípido catiónico, el lípido no catiónico puede comprender una relación molar del 5% a aproximadamente el 90%, o preferiblemente de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 70% del lípido total presente en el vehículo de transferencia.

En realizaciones particulares, un vehículo de transferencia adecuado (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) se prepara combinando múltiples componentes lipídicos y/o poliméricos. Por ejemplo, puede prepararse un vehículo de transferencia usando C12-200, DOPE, chol, DMG-PEG2K en una relación molar de 40:30:25:5, o DODAP, DOPE, colesterol, DMG-PEG2K a una relación molar de 18:56:20:6, o HGT5000, DOPE, chol, DMG-PEG2K en una relación molar de 40:20:35:5, o HGT5001, DOPE, chol, DMG-PEG2K en una relación molar de 40:20:35:5. La selección de lípidos catiónicos, lípidos no catiónicos y/o lípidos modificados con PEG que comprenden la nanopartícula lipídica, así como la relación molar relativa de dichos lípidos entre sí, se basa en las características de los lípidos seleccionados, la naturaleza de las células objetivo pretendidas, las características del ARNm que se va a administrar. Las consideraciones adicionales incluyen, por ejemplo, la saturación de la cadena de alquilo, así como el tamaño, carga, pH, pKa, fusiogenicidad y toxicidad del lípido o lípidos seleccionados. Por tanto, las relaciones molares pueden ajustarse en consecuencia. Por ejemplo, en las realizaciones, el porcentaje de lípido catiónico en la nanopartícula lipídica puede ser mayor del 10%, mayor del 20%, mayor del 30%, mayor del 40%, mayor del 50%, mayor del 60% o mayor del 70%. El porcentaje de lípidos no catiónicos en la nanopartícula lipídica puede ser mayor del 5%, mayor del 10%, mayor del 20%, mayor del 30% o mayor del 40%. El porcentaje de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser mayor del 10%, mayor del 20%, mayor del 30% o mayor del 40%. El porcentaje de lípido modificado con PEG en la nanopartícula lipídica puede ser mayor del 1%, mayor del 2%, mayor del 5%, mayor del 10% o mayor del 20%.

En ciertas realizaciones, las nanopartículas lipídicas adecuadas de la invención comprenden por lo menos uno de los siguientes lípidos catiónicos: C12-200, HGT4003, HGT5000, HGT5001, RE-1, RE-2, RE3, GL-67 e ICE. En algunas realizaciones específicas, se formula una nanopartícula lipídica adecuada sin usar el lípido catiónico GL-67. En algunas realizaciones, el vehículo de transferencia adecuado comprende colesterol y/o un lípido modificado con PEG. En algunas realizaciones, los vehículos de transferencia adecuados comprenden DMG-PEG2K. En algunas realizaciones, el vehículo de transferencia adecuado comprende una de las siguientes combinaciones de lípidos: C12-200, DOPE, colesterol, DMG-PEG2K; DODAP, DOPE, colesterol, DMG-PEG2K; HGT5000, DOPE, colesterol, DMG-PEG2K; HGT5001, DOPE, colesterol, DMG-PEG2K; XTC, DSPC, colesterol, PEG-DMG; MC3, DSPC, colesterol, PEG-DMG; y ALNY-100, DSPC, colesterol, DLinKC2-DMA, DODMA, DLinDMA, CLinDMA PEG-DSG.

Los vehículos portadores de lípidos para su uso en las composiciones de la invención pueden prepararse mediante varias técnicas que se conocen actualmente en la técnica. Las vesículas multilaminares (MLV) pueden prepararse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, depositando un lípido seleccionado en la pared interior de un envase o recipiente adecuado, disolviendo el lípido en un disolvente apropiado y luego evaporando el disolvente para dejar una película delgada en el dentro del recipiente o mediante secado por pulverización. Luego puede añadirse una fase acuosa al recipiente con un movimiento de vórtice que da como resultado la formación de MLV. Las vesículas unilamelares (ULV) pueden formarse luego mediante homogeneización, sonicación o extrusión de las vesículas multilaminares. Además, pueden formarse vesículas unilaminares mediante técnicas de eliminación de detergente.

En ciertas realizaciones de esta invención, las composiciones de la presente invención comprenden un vehículo de transferencia en el que el ARNm está asociado tanto en la superficie del vehículo de transferencia como encapsulado dentro del mismo vehículo de transferencia. Por ejemplo, durante la preparación de las composiciones de la presente invención, los vehículos de transferencia liposomales catiónicos pueden asociarse con el ARNm a través de interacciones electrostáticas. Por ejemplo, durante la preparación de las composiciones de la presente invención, los vehículos de transferencia liposomales catiónicos pueden asociarse con el ARNm a través de interacciones electrostáticas.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden ARNm encapsulado en un vehículo portador de lípidos. En algunas realizaciones, la una o más especies de ARNm pueden encapsularse en el mismo vehículo portador de lípidos. En algunas realizaciones, la una o más especies de ARNm pueden encapsularse en diferentes vehículos portadores de lípidos. En algunas realizaciones, el ARNm se encapsula en uno o más vehículos portadores de lípidos, que se diferencian en su composición lipídica, relación molar de componentes lipídicos, tamaño, carga (potencial Zeta), ligandos dirigidos y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el uno o más vehículos portadores de lípidos pueden tener una composición diferente de lípidos catiónicos, lípidos neutros, lípidos modificados con PEG y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el uno o más vehículos portadores de lípidos pueden tener una relación molar diferente de lípidos catiónicos, lípidos neutros, colesterol y lípido modificado con PEG usados para crear el vehículo portador de lípidos.

Métodos de administración

La vía de administración usada en la administración de las composiciones de la invención permite la autoadministración no invasiva de las composiciones terapéuticas de la invención. Administrar las composiciones de la invención implica la administración pulmonar mediante aerosolización, nebulización o instilación de composiciones que comprenden ARNm que codifica una proteína terapéutica en vehículos de transfección o portadores de lípidos adecuados como se ha descrito anteriormente.

Aunque las células y tejidos locales del pulmón representan un objetivo potencial capaz de funcionar como depósito o reservorio biológico para la producción y secreción de la proteína codificada por el ARNm, los solicitantes han descubierto que la administración de las composiciones de la invención al pulmón mediante aerosolización, nebulización o instilación da como resultado la distribución de proteínas incluso no secretadas fuera de las células pulmonares. Sin desear estar ligado a ninguna teoría en particular, se contempla que las composiciones de nanopartículas de la invención atraviesen la barrera sanguínea de las vías respiratorias pulmonares, dando como resultado la traslación de la nanopartícula intacta a células y tejidos no pulmonares, donde, en la presente invención, la célula o tejido no pulmonar se selecciona de el corazón, hígado, bazo, donde da como resultado la producción de la proteína codificada en estos tejidos no pulmonares. Por tanto, la utilidad de las composiciones de la invención se extiende más allá de la producción de proteína terapéutica en células y tejidos pulmonares del pulmón y puede usarse para administrar a las células y/o tejidos objetivo no pulmonares. Son útiles en el manejo y tratamiento de un gran número de enfermedades, y en particular enfermedades periféricas resultantes de deficiencias de proteínas y/o enzimas tanto secretadas como no secretadas (por ejemplo, uno o más trastornos de almacenamiento lisosomal). En ciertas realizaciones, la administración de las composiciones de la invención dan como resultado la distribución de las nanopartículas encapsuladas de ARNm y la producción de la proteína codificada en el hígado, el bazo, el u/o corazón. Por ejemplo, la administración de las composiciones de la presente invención como, por ejemplo, una nanopartícula que comprende ARNm que codifica beta galactosidasa (una proteína no secretada), mediante aerosolización, nebulización o instilación al pulmón dará como resultado que la propia composición y su producto proteico (por ejemplo, proteína beta galactosidasa funcional) sea detectable en tanto las células y tejidos locales del pulmón, como en las células, tejidos y órganos objetivo periféricos como resultado de la traslocación del ARNm y la administración del vehículo a las células no pulmonares.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden emplearse para dirigirse específicamente a células o tejidos periféricos. Después de la administración pulmonar, se contempla que las composiciones de la invención atraviesen la barrera sanguínea de las vías respiratorias pulmonares y se distribuyan hacia células distintas de las células pulmonares locales. Por consiguiente, las composiciones divulgadas en la presente pueden administrarse a un sujeto mediante la vía de administración pulmonar, usando una variedad de enfoques conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, por inhalación), y distribuirse tanto a las células como a los tejidos objetivo locales del pulmón, así como en células y tejidos periféricos no pulmonares (por ejemplo, células del hígado, bazo, y corazón). Como resultado, tanto las células locales del pulmón como las células periféricas no pulmonares pueden servir como reservorios o depósitos biológicos capaces de producir y/o secretar un producto de traducción codificado por uno o más polinucleótidos. Por consiguiente, las presentes invenciones no se limitan al tratamiento de enfermedades o afecciones pulmonares, sino que pueden usarse como un medio no invasivo para facilitar la liberación de polinucleótidos, o la producción de enzimas y proteínas codificadas por los mismos, en órganos, tejidos y células periféricos (por ejemplo, hepatocitos) que de otro modo se conseguirían sólo mediante administración sistémica. Las células no pulmonares periféricas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hepatocitos, células epiteliales, células hematopoyéticas, células epiteliales, células endoteliales, células óseas, células madre, células mesenquimales, células neurales, células cardíacas, adipocitos, células de músculo liso vascular, cardiomiocitos, células de músculo esquelético, células beta, células pituitarias, células de revestimiento sinovial, células del ovario, células testiculares, fibroblastos, células B, células T, reticulocitos, leucocitos, granulocitos y células tumorales.

Después de la administración de la composición al sujeto, el producto proteico codificado por el ARNm (por ejemplo, una proteína o enzima funcional) es detectable en los tejidos objetivo periféricos durante por lo menos aproximadamente de uno a siete días o más después de la administración de la composición al sujeto. La cantidad de producto proteico necesaria para lograr un efecto terapéutico variará dependiendo de la afección que se esté tratando, la proteína codificada y la afección del paciente. Por ejemplo, el producto proteico puede ser detectable en los tejidos objetivo periféricos a una concentración (por ejemplo, una concentración terapéutica) de por lo menos 0,025-1,5 µg/ml (por ejemplo, por lo menos 0,050 µg/ml, por lo menos 0,075 µg/ml, por lo menos 0,1 µg/ml, por lo menos 0,2 µg/ml, por lo menos 0,3 µg/ml, por lo menos 0,4 µg/ml, por lo menos 0,5 µg/ml, por lo menos 0,6 µg/ml, por lo menos 0,7 µg/ml, por lo menos 0,8 µg/ml, por lo menos 0,9 µg/ml, por lo menos 1,0 µg/ml, por lo menos 1,1 µg/ml, por lo menos 1,2 µg/ml, por lo menos 1,3 µg/ml, por lo menos 1,4 µg/ml, o por lo menos 1,5 µg/ml) durante por lo menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 días o más después de la administración de la composición al sujeto.

Se ha demostrado que los ácidos nucleicos pueden administrarse a los pulmones mediante administración intratraqueal de una suspensión líquida de la composición de ácidos nucleicos y la inhalación de una niebla de aerosol producida por un nebulizador líquido o el uso de un aparato de polvo seco como el descrito en la Patente de

Estados Unidos N° 5.780.014.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden formularse de tal manera que puedan aerosolizarse o administrarse de otro modo como un líquido o sólido particulado antes o después de la administración al sujeto. Tales composiciones pueden administrarse con la ayuda de uno o más dispositivos adecuados para administrar tales composiciones particuladas sólidas o líquidas (como, por ejemplo, una solución o suspensión acuosa aerosolizada) para generar partículas que sean fácilmente respirables o inhalables por el sujeto. En algunas realizaciones, tales dispositivos (por ejemplo, un inhalador de dosis medida, un nebulizador de chorro, un nebulizador ultrasónico, inhaladores de polvo seco, inhalador a base de propelente o un insuflador) facilitan la administración de una masa, volumen o dosis predeterminados de las composiciones (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg de ARNm por dosis) al sujeto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones de la invención se administran a un sujeto usando un inhalador de dosis medida que contiene una suspensión o solución que comprende la composición y un propelente adecuado. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden formularse como un polvo particulado (por ejemplo, partículas secas respirables) destinado a la inhalación. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención formuladas como partículas respirables están dimensionadas apropiadamente de manera que pueden ser respirables por el sujeto o se administran usando un dispositivo adecuado (por ejemplo, un tamaño medio de partícula D50 o D90 menor de aproximadamente 500 µm, 400 µm, 300 µm, 250 µm, 200 µm, 150 µm, 100 µm, 75 µm, 50 µm, 25 µm, 20 µm, 15 µm, 12,5 µm, 10 µm, 5 µm, 2,5 µm o menor). En otras realizaciones más, las composiciones de la invención se formulan para incluir uno o más surfactantes pulmonares (por ejemplo, cuerpos lamelares). En algunas realizaciones, las composiciones de la invención se administran a un sujeto de tal manera que se administre una concentración de por lo menos 0,05 mg/kg, por lo menos 0,1 mg/kg, por lo menos 0,5 mg/kg, por lo menos 1,0 mg/kg, por lo menos 2,0 mg/kg, por lo menos 3,0 mg/kg, por lo menos 4,0 mg/kg, por lo menos 5,0 mg/kg, por lo menos 6,0 mg/kg, por lo menos 7,0 mg/kg, por lo menos 8,0 mg/kg, por lo menos 9,0 mg/kg, por lo menos 10 mg/kg, por lo menos 15 mg/kg, por lo menos 20 mg/kg, por lo menos 25 mg/kg, por lo menos 30 mg/kg, por lo menos 35 mg/kg, por lo menos 40 mg/kg, por lo menos 45 mg/kg, por lo menos 50 mg/kg, por lo menos 55 mg/kg, por lo menos 60 mg/kg, por lo menos 65 mg/kg, por lo menos 70 mg/kg, por lo menos 75 mg/kg, por lo menos 80 mg/kg, por lo menos 85 mg/kg, por lo menos 90 mg/kg, por lo menos 95 mg/kg, o por lo menos 100 mg/kg por peso corporal en una sola dosis. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención se administran a un sujeto de tal manera que se administre una cantidad total de por lo menos 0,1 mg, por lo menos 0,5 mg, por lo menos 1,0 mg, por lo menos 2,0 mg, por lo menos 3,0 mg, por lo menos 4,0 mg, por lo menos 5,0 mg, por lo menos 6,0 mg, por lo menos 7,0 mg, por lo menos 8,0 mg, por lo menos 9,0 mg, por lo menos 10 mg, por lo menos 15 mg, por lo menos 20 mg, por lo menos 25 mg, por lo menos 30 mg, por lo menos 35 mg, por lo menos 40 mg, por lo menos 45 mg, por lo menos 50 mg, por lo menos 55 mg, por lo menos 60 mg, por lo menos 65 mg, por lo menos 70 mg, por lo menos 75 mg, por lo menos 80 mg, por lo menos 85 mg, por lo menos 90 mg, por lo menos 95 mg o por lo menos 100 mg de ARNm en una o más dosis.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Comparación de ARNm no modificado y modificado en forma desnuda o en nanopartículas por administración intratraqueal

Descripción general: A los ratones se les pulverizó por vía intratraqueal (IT) con ARNm no modificado o modificado (el 25% de tanto citidina-5'-trifosfato como uridina-5'-trifosfato fueron reemplazados por 5-metilcitidina-5'-trifosfato y 2-tiouridina-5'-trifosfato, respectivamente) que codifica la luciferasa de luciérnaga (FFL) ya sea en forma desnuda o encapsulada en nanopartículas (NP) de base lipídica para administración de dosis individuales. La producción de luciferasa se midió mediante imagenología por bioluminiscencia (BLI) in vivo en diferentes puntos temporales después de la pulverización IT. Se prepararon órganos de ratones tratados con NP basadas en C12-200 a una dosis equivalente a 20 µg/ratón para análisis histopatológico. Para evaluar la biodistribución de complejos después de la pulverización IT, se midió la producción de luciferasa in vivo en los órganos preparados de los ratones sacrificados tratados con dosis correspondientes a 5 y 10 µg de NP basadas en C12-200 por ratón.

A. Pulverización IT de ARNm desnudo y ARNm en nanopartículas basadas en C12-200 - 20 ug por ratón

Formulación de nanopartículas lipídicas: se mezclaron alícuotas de 50 mg/ml de soluciones etanólicas de C12-200, DOPE, colesterol y DMG-PEG2000 en una relación molar de 40:30:25:5, respectivamente, y se diluyeron con etanol hasta 3 ml de volumen final. Por separado, se preparó una solución tamponada acuosa (citrato 10 mM/NaCl 150 mM, pH 4,5) de ARNm de FFL o de FFL modificado a partir de una solución madre de 1 mg/ml. La solución de lípidos se inyectó rápidamente en la solución acuosa de ARNm y se agitó para producir una suspensión final en etanol al 20%. La suspensión de nanopartículas resultante se filtró, se diafiltró con 1 x PBS (pH 7,4), se concentró y se almacenó a 2-8° C.

El ARN mensajero se sintetizó mediante un proceso de transcripción in vitro usando una plantilla de ADNc que codifica la proteína FFL con regiones no traducidas predeterminadas. El constructo de ARN resultante se procesó incorporando además una estructura de caperuza 1 en el extremo 5' y una longitud de cola poli-A de ~200 bases de adenosina.

Se sintetizó ARN mensajero modificado de una manera similar a la indicada anteriormente con el 25% de las bases de uridina sustituidas con 2-tiouridina trifosfato y el 25% de las bases de citidina sustituidas con 5-metilcitidina trifosfato.

Se adquirieron ratones hembra Balb/c de Elevage-Janvier, Francia. Los ratones tenían 10 semanas al comienzo del experimento. Los ratones se pesaron antes del comienzo del experimento y se asignaron a uno de los siguientes cuatro grupos (n=6 ratones por grupo): grupo I - pulverización IT con ARNm de FFL; grupo II – pulverización IT con ARNm de FFL modificado; grupo III – pulverización IT con ARNm de FFL en nanopartículas lipídicas basadas en C12-200; grupo IV – pulverización IT con ARNm de FFL modificado en nanopartículas lipídicas basadas en C12-200. Cada ratón se pulverizó con 20 µg de los ARNm/NP respectivos. La cantidad requerida de ARNm/NP por grupo se suspendió justo antes de la aplicación en agua libre de ARNasa tratada con DEPC (0,1%) (Serva, Número de catálogo: 39798, Lote P060383), hasta un volumen total de 50 µl/ratón. Las NP también se caracterizaron por medidas de tamaño y potencial zeta. Estas mediciones se realizaron en agua y se tabulan como la Tabla 5.

Tabla 5: Mediciones de tamaño de partícula y potencial zeta realizadas en PBS

	Tamaño (nm) ± polidispersidad	Potencial Zeta
FFL-NP	81.64 ± 0.177	+50 ± 6.36
FFL-mod-NP	84.14 ± 0.197	+52.5 ± 16.2

La producción de luciferasa se midió mediante BLI in vivo 6 horas después de la aplicación. Mientras que pudo detectarse una cantidad casi insignificante de proteína derivada de ARNm exógeno con ARNm desnudo, las formulaciones de nanopartículas, independientemente de las modificaciones, mostraron niveles significativos de producción de luciferasa en toda la región torácica y el abdomen superior (Figura 1). En comparación con ARNm de FFL modificado, el de FFL no modificado resultó en aproximadamente 2-3 veces más luminiscencia a las 6 horas (Figura 2).

(Figuras 1A y B), pudo detectarse un nivel de luminiscencia muy bajo (cercano al de fondo) con ARNm desnudo. En ratones tratados con nanopartículas lipídicas, independientemente de las modificaciones, se observó una producción de luciferasa aumentada (~2-3 veces), en comparación con el punto temporal de 6 horas, 24 horas después del tratamiento (Figuras 3A y B). No se pudo observar una diferencia significativa entre la producción de luciferasa de ARNm de FFL o de FFL modificado (Figura 3C).

Los ratones tratados con ARNm desnudo se siguieron adicionalmente en el experimento y se aplicaron dos dosis adicionales a intervalos semanales. El BLI se realizó en diferentes puntos temporales después de la aplicación. Las imágenes BLI a las 24 horas después de la aplicación, el punto temporal de máxima luminiscencia (Figura 3), se muestran en la Figura 4 (ARNm de FFL desnudo) y la Figura 5 (ARNm de FFL desnudo modificado). Con unas pocas excepciones, no se observó producción de luciferasa perceptible en ninguno de los ratones medidos (comparar las escalas en las Figuras 4 y 5 con la Figura 3).

B. Pulverización IT de ARNm de FFL y FFL modificado en nanopartículas basadas en C12-200: 5 µg por ratón y 10 µg por ratón

Se realizaron experimentos de pulverización IT con dosis reducidas de 5 y 10 µg/ratón. La formulación de nanopartículas basada en C12-200 fue como se describe en el Ejemplo 1.

Diseño experimental: Se adquirieron ratones Balb/c hembra de Elevage-Janvier, Francia. Los ratones tenían 19 semanas al comienzo del experimento. Los ratones se pesaron antes del inicio del experimento. Las nanopartículas lipídicas basadas en C12-200 se suspendieron justo antes de la aplicación en agua libre de ARNasa tratada con DEPC (0,1%) (Serva, Número de catálogo: 39798, Lote P060383), hasta un volumen total de 50 µl/ratón. Se probaron los siguientes cuatro grupos (n=5 ratones por grupo): grupo I – pulverización IT con ARNm de FFL en nanopartículas basadas en C12-200 (5 µg/ratón); grupo II – pulverización IT con ARNm de FFL en nanopartículas basadas en C12-200 (10 µg/ratón); grupo III – pulverización IT con ARNm de FFL modificado en nanopartículas basadas en C12-200 (5 µg/ratón); y grupo IV – pulverización IT con ARNm de FFL modificado en nanopartículas basadas en C12-200 (10 µg/ratón). Un ratón del grupo III y IV murió durante la pulverización IT. Por tanto, el número restante de animales para estos grupos fue de cuatro. A las 6 horas después de la aplicación, todos los animales mostraron piloerección y motilidad reducida. Además, un ratón de cada uno de los grupos de dosis más altas (grupos II y IV) estaba muerto en este punto temporal. Se realizó imagenología BLI para los ratones 6 horas después de la aplicación.

Usar ARNm de FFL a dosis de 5 µg/ratón dio como resultado niveles extremadamente bajos de producción

de luciferasa. Con la dosis de 10 µg/ratón se observó una mayor producción que se concentró en el hígado (Figura 6A). La diferencia entre las dosis aplicadas no fue muy evidente en los grupos de ARNm de FFL modificado (Figura 6B). La comparación de los ratones del grupo II (ARNm de FFL) con el grupo IV (ARNm de FFL modificado) reveló una luminiscencia más alta en el primero (comparar la Figura 6A panel 1, 2 con el panel 1 en la Figura 6B).

La producción de luciferasa a las 24 horas mejoró significativamente en comparación con 6 horas después de la pulverización IT (Figuras 7A y 7B). Además, se observó una producción más alta usando ARNm de FFL en comparación con ARNm de FFL modificado (Figura 7C). Se obtuvieron resultados similares en el Ejemplo 1 con la dosis de 20 µg/ratón. Los órganos internos (corazón, hígado, pulmones, hígado, bazo y riñón) se congelaron en nitrógeno líquido para las mediciones de luciferasa in vitro.

Biodistribución después de la pulverización IT: Los órganos aislados se homogeneizaron en estado congelado usando un mortero y un pestel, se pesaron y lisaron en una solución que contenía tampón de lisis (TRIS-Cl 25 mM Triton x-100 al 0,1%; pH 7,4) e inhibidor de proteasas completo (Roche). El bazo, el corazón y los riñones se lisaron en 250 µl, mientras que los pulmones y el hígado se lisaron en 400 µl. Después de la incubación en hielo durante 20 min, las muestras se centrifugaron a 10.000 rpm, 4° C durante 10 min. La actividad de luciferasa se midió usando 100 µl del sobrenadante. Cada muestra se midió por duplicado y en el análisis se usaron los valores medios de los duplicados. Todos los órganos excepto los riñones fueron positivos para la actividad de luciferasa (Figura 8). De acuerdo con nuestros datos de BLI, la máxima luminiscencia se observó en el hígado y los pulmones. El ARNm de FFL dio como resultado una mayor producción de proteínas en comparación con el ARNm de FFL modificado y fue evidente una dependencia de la dosis.

C. Pulverización IT de ARNm de FFL modificado en nanopartículas basadas en HGT5001 - 20 µg por ratón

Se realizó un experimento de pulverización IT con una formulación de nanopartículas basada en HGT5001.

Formulación de nanopartículas lipídicas: Se mezclaron alícuotas de 50 mg/ml de soluciones etanólicas de HGT5001: DOPE: Colesterol: DMG-PEG2K en una proporción molar de 40:20:35:5, respectivamente, y se diluyeron con etanol hasta un volumen final de 3 ml. Por separado, se preparó una solución tamponada acuosa (citrate 10 mM/NaCl 150 mM, pH 4,5) de ARNm de FFL o FFL modificado a partir de una solución madre de 1 mg/ml. La solución de lípidos se inyectó rápidamente en la solución de ARNm acuosa y se agitó para producir una suspensión final en etanol al 20%. La suspensión de nanopartículas resultante se filtró, se diafiltró con 1 x PBS (pH 7,4) seguido de agua destilada libre de ARNasa, se concentró y se almacenó a 2-8° C.

Diseño experimental: Se adquirieron ratones Balb/c hembra de Elevage-Janvier, Francia. Los ratones tenían 13 semanas al comienzo del experimento. Los ratones se pesaron antes del inicio del experimento. Las nanopartículas de lípidos se suspendieron justo antes de la aplicación en agua libre de RNasa tratada con DEPC (0,1%) (Serva, Número de catálogo: 39798, Lote P060383), hasta un volumen total de 50 µl/ratón.

Pulverización IT y BLI: A cada ratón se le pulverizó IT con 20 µg de la formulación de nanopartículas a base de HGT5001 en un volumen total de 50 µl/ratón. Se realizó imagenología BLI para los ratones 6 horas después de la aplicación.

Se observaron valores de luminiscencia significativamente más bajos con las nanopartículas basadas en HGT5001 en comparación con el punto temporal correspondiente con las nanopartículas basadas en C12-200 y no se observó ningún aumento en la producción de proteínas de 6 a 24 horas (Figura 9 y Figura 10).

En un experimento independiente que probaron formulaciones de nanopartículas basadas en C12-200 y HGT5001, después de la imagenología BLI (FIG. 11), los ratones fueron sacrificados y los órganos (corazón, pulmones, hígado, bazo y riñón) se evaluaron mediante histología (Figura 12). La producción de FFL se confirmó en el pulmón y el hígado tanto para las NP basadas en C12-200 como para las NP basadas en HGT5011.

D. Pulverización IT de ARNm de FFL modificado - administración sin nanopartículas

El ARNm desnudo dio como resultado una baja eficiencia sin tratamiento con perfluorocarbono. La aerosolización IT de ARNm encapsulado lleva a la producción de proteínas en los pulmones, el hígado, el bazo y el corazón. La FFL y FFL modificada fueron igualmente eficientes con respecto a la producción de proteínas y con una respuesta a la dosis.

Se probaron varios vehículos de administración, incluyendo polietileniminas (L-PEI 22 kDa, br-PEI 25 kDa), copolímeros de oligo(etilenglicol)metil éter metacrilato (OEGMA) y N,N-dimetilaminoetil metacrilato (DMAEMA), MLRI:DOPE, DOTAP, DMRIE-C y Lipofectamina, y no mostró luminiscencia en células no pulmonares. Por el contrario, las formulaciones de nanopartículas lipídicas basadas en C12-200 y HGT5001 dieron como resultado una producción significativa de proteínas en células no pulmonares después de la administración pulmonar.

Estas observaciones indican que solo las formulaciones de nanopartículas fueron capaces de translocarse intactas, por medios activos o pasivos, desde el pulmón al riego sanguíneo sistémico y posteriormente depositarse en diferentes tejidos, como el hígado. Esta translocación de un ARNm intacto que codifica una proteína citosólica, luciferasa de luciérnaga, constituye la administración sistémica no invasiva de un ingrediente farmacéutico activo más allá del pulmón para dar como resultado la producción de una proteína funcional a tejidos accesibles sistémicamente.

E. Nebulización de ARNm de FFL modificado con nanopartículas lipídicas basadas en PEI

Los ratones que recibieron ARNm de FFL modificado en nanopartículas basadas en PEI mostraron luminiscencia en el pulmón (Figura 13). La producción de luciferasa fue mayor con el ARNm de FFL modificado (paneles 1, 2) en comparación con el ARNm de FFL sin modificar (paneles 3, 4).

Ejemplo 2: Evaluación de la migración de nanopartículas midiendo lípidos en células objetivo no pulmonares

Para identificar el paso de nanopartículas intactas en tejidos no pulmonares, se mezclan alícuotas de 50 mg/ml de soluciones etanólicas de C12-200, DOPE, Chol, DMG-PEG2000 y 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N- (lisamina rodamina B sulfonilo) (sal de amonio) en una relación molar de 40:29:25:5:1, respectivamente, y se diluyen con etanol hasta un volumen final de 3 ml. Por separado, se prepara una solución tamponada acuosa (citrato 10 mM/NaCl 150 mM, pH 4,5) de proteína no secretada, como beta-galactosidasa o ARNm de FFL (modificado o no modificado) a partir de una solución madre de 1 mg/ml. La solución de lípidos se inyecta rápidamente en la solución acuosa de ARNm y se agita para producir una suspensión final en etanol al 20%. La suspensión de nanopartículas resultante se filtra, se diafiltra con 1x PBS (pH 7,4), se concentra y se almacena a 2-8° C.

El ARN mensajero se sintetiza mediante un proceso de transcripción in vitro usando una plantilla de ADNc que codifica la proteína beta-galactosidasa o de FFL con regiones no traducidas predeterminadas. El constructo de ARNm resultante se procesa incorporando además una estructura de Caperuza 1 en el extremo 5' y una longitud de cola poli-A de ~200 bases de adenosina.

El ARN mensajero modificado se sintetiza de manera similar a la indicada anteriormente con el 25% de las bases de uridina sustituidas con 2-tiouridina trifosfato y el 25% de las bases de citidina sustituidas con 5-metilcitidina trifosfato.

Se adquirieron ratones Balb/c hembra de Elevage-Janvier, Francia. Los ratones tenían 10 semanas al comienzo del experimento. Los ratones se pesan antes del inicio del experimento. A cada ratón se le pulverizan 20 µg de los ARNm/NP respectivos que comprenden ARNm modificado y no modificado en nanopartículas lipídicas basadas en C12-200 marcadas con fluorescencia. Las nanopartículas encapsuladas de ARNm se suspenden justo antes de la aplicación en agua libre de ARNasa tratada con DEPC (0,1%) (Serva, Número de catálogo: 39798, Lote P060383), hasta un volumen total de 50 µl/ratón. Seis horas después del tratamiento, se sacrifican los ratones y se extirpan los órganos para examen histológico de la distribución de NP mediante microscopía de fluorescencia en criosecciones de 6 µm.

Alternativamente, el ARNm se marca radiactivamente con, por ejemplo, I¹²³ de acuerdo con el método de Commerford como se describe en detalle por Terebesi et al (Terebesi J, Kwok KY, Rice K G. Anal Biochem. 1 de octubre de 1998; 263(1):120-3). La mezcla de marcado se separa usando una columna de filtración en gel PD-10 (Amersham Biosciences, Freiburg, Alemania) con agua como eluyente. El ARNm yodado se mezcla con ARNm no marcado dando como resultado las cantidades deseadas de ARNm que se formula con lípidos como se ha descrito anteriormente y se aerosoliza IT en los pulmones de los ratones. En un punto temporal deseado, se sacrifican los ratones y se mide la radiactividad de los órganos usando un contador gamma.

Los ejemplos anteriores demuestran que el ARNm puede administrarse eficazmente a células o tejidos no pulmonares mediante administración pulmonar usando los métodos y composiciones descritos en la presente. En los ejemplos representativos anteriores, se evaluó la administración de ARNm usando la proteína informadora de luciferasa de luciérnaga fluorescente codificada por una secuencia optimizada por codones de ARNm modificado. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán que tales ejemplos son meramente representativos de una amplia variedad de ARNm y proteínas que pueden administrarse de acuerdo con la presente invención. En particular, resultará fácilmente evidente para un experto en la técnica que las composiciones de la invención pueden usarse para administrar ARNm que codifica varias proteínas terapéuticas a células o tejidos no pulmonares seleccionados del corazón, hígado o bazo dentro de un sujeto para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Shire Human Genome Therapies

Ethris GmbH
 Heartlein, Michael
 Guild, Braydon
 DeRosa, Frank
 Rudolph, Carsten
 Plank, Christian

<120> Administración pulmonar de ARNm a Células Objetivo no Pulmonares
 <130> 2006685-0333
 <150> 61/657,452
 <151> 2012-06-08
 <160> 2
 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 140
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 5' UTR de gen inmediato temprano de CMV (1E1)
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)..(1)
 <223> n está ausente o es G
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (2)..(2)
 <223> n está ausente o es G
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (3)..(3)
 <223> n está ausente o es A
 <400> 1
 nnnccagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac 60
 cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggaauccccg ugccaagagu 120
 gacucaccgu ccuugacacg 140
 <210> 2
 <211> 100
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia 3' UTR del gen de la hormona del crecimiento humano (hGH)
 <400> 2
 cgggugggcau ccugugacc ccuccccagu gccucuccug gccucggaag uugccacucc 60
 agugcccacc agccuugucc uaauaaaauu aaguugcauc 100

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende ARNm que codifica una proteína terapéutica y un vehículo portador lipídico para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad en una célula o tejido no pulmonar, en donde la composición se formula para la administración pulmonar y se administra al pulmón por aerosolización, inhalación, nebulización o instilación,

10 en donde el vehículo portador lipídico es una nanopartícula lipídica en la forma de un liposoma y comprende uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG y
en donde la célula o tejido no pulmonar se selecciona del corazón, hígado y bazo.
- 15 2. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición se administra al pulmón mediante aerosolización intratraqueal.
- 20 3. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la administración al pulmón da como resultado la administración del ARNm y/o la proteína terapéutica a una célula o tejido no pulmonar.
- 25 4. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proteína terapéutica codificada por el ARNm es una proteína citosólica, en donde opcionalmente la proteína citosólica se selecciona del grupo que consiste de enzimas, factores de transcripción, chaperonas y combinaciones de las mismas.
- 30 5. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la proteína terapéutica codificada por el ARNm es una proteína secretada.
6. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ARNm se administra a una cantidad mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg de ARNm por dosis.
- 35 7. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uno o más lípidos catiónicos se seleccionan del grupo que consiste de C12-200, HGT4003, HGT5000, HGT5001, ICE, DLinkC2-DMA, DODAP, DODMA, DLinDMA, CLinDMA, y combinaciones de los mismos.
- 40 8. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende además uno o más surfactantes pulmonares.
9. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición se formula como partículas respirables, opcionalmente en donde las partículas respirables tienen un tamaño de menos de 500 µm.
10. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la composición se formula como un lípido nebulizable o polvo seco.

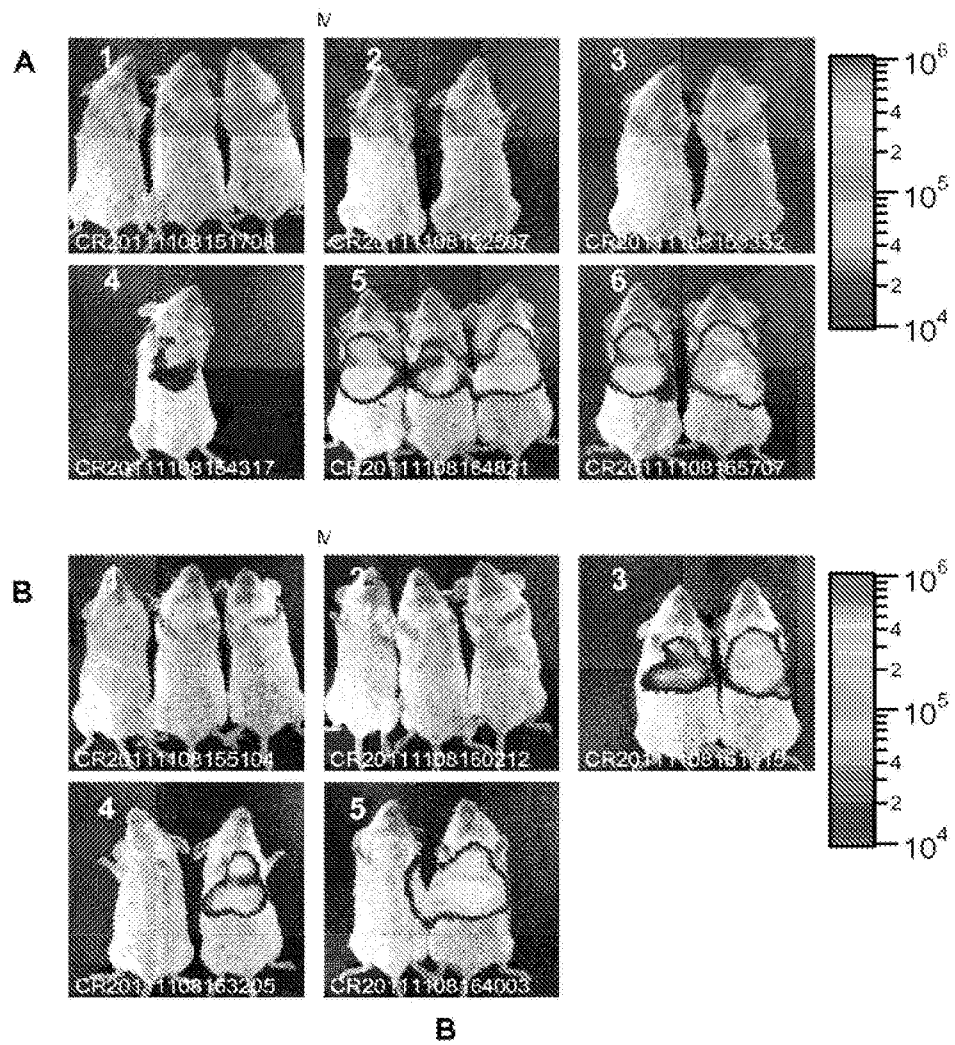


Figura 1

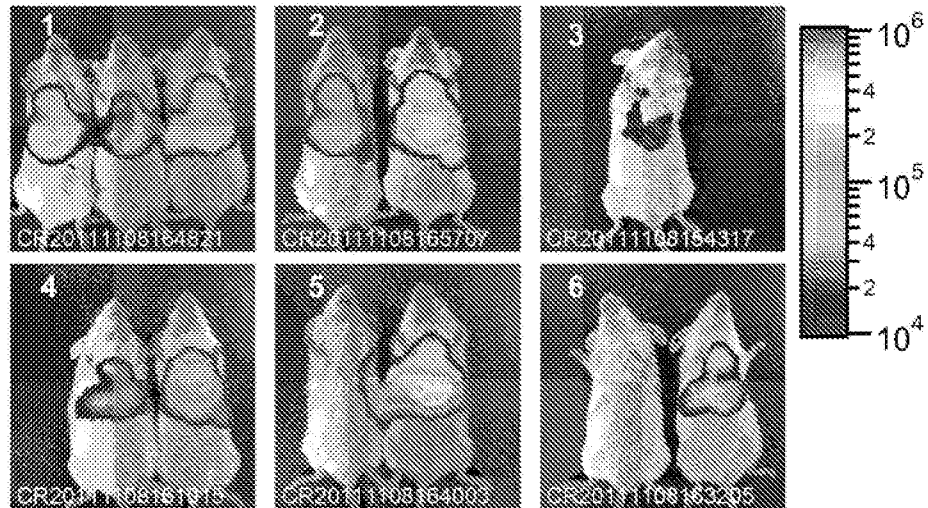


Figura 2

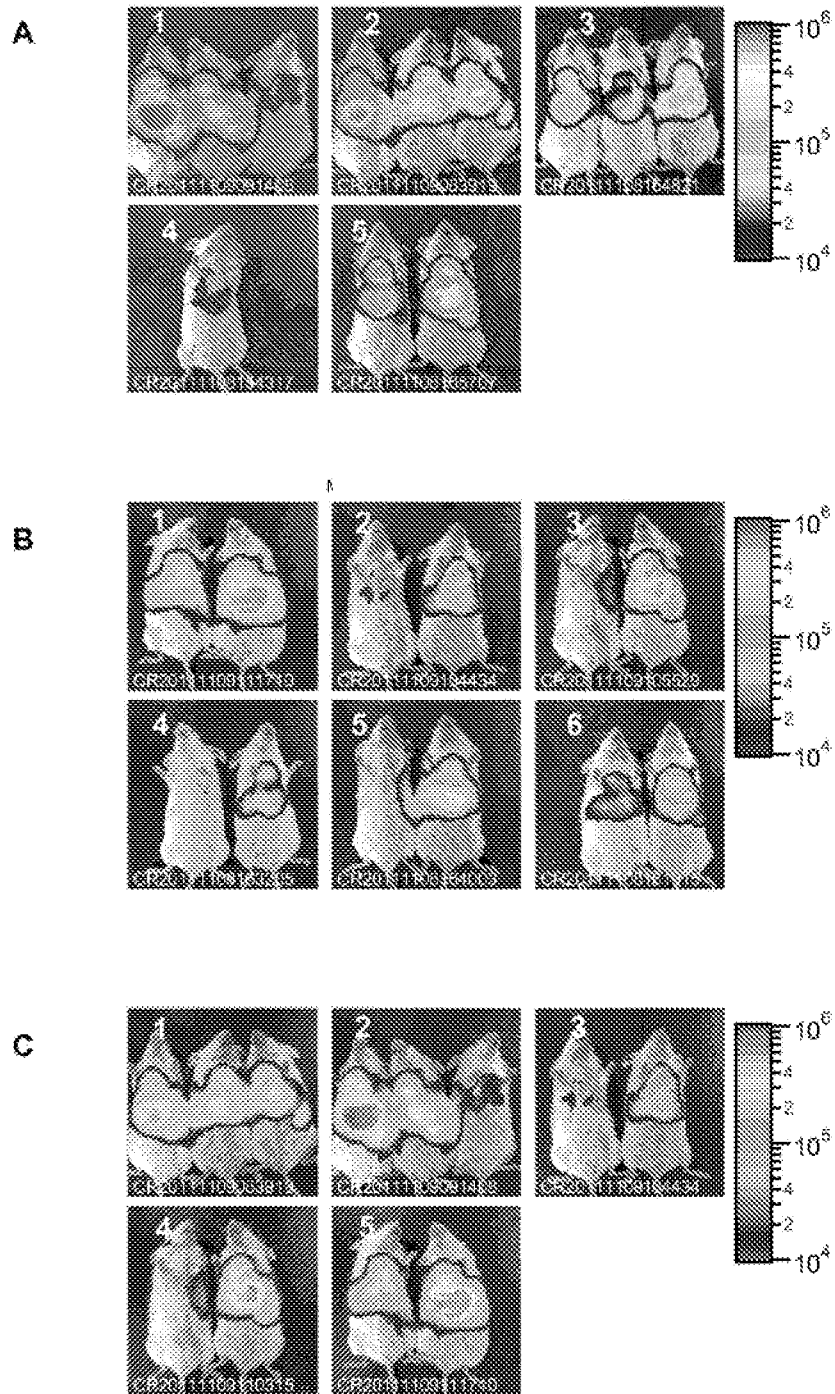


Figura 3

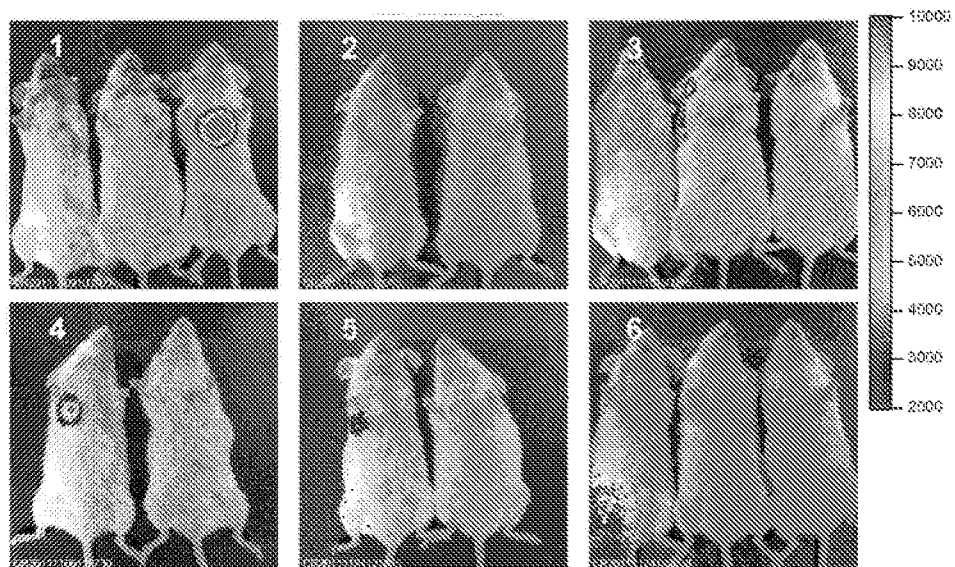


Figura 4

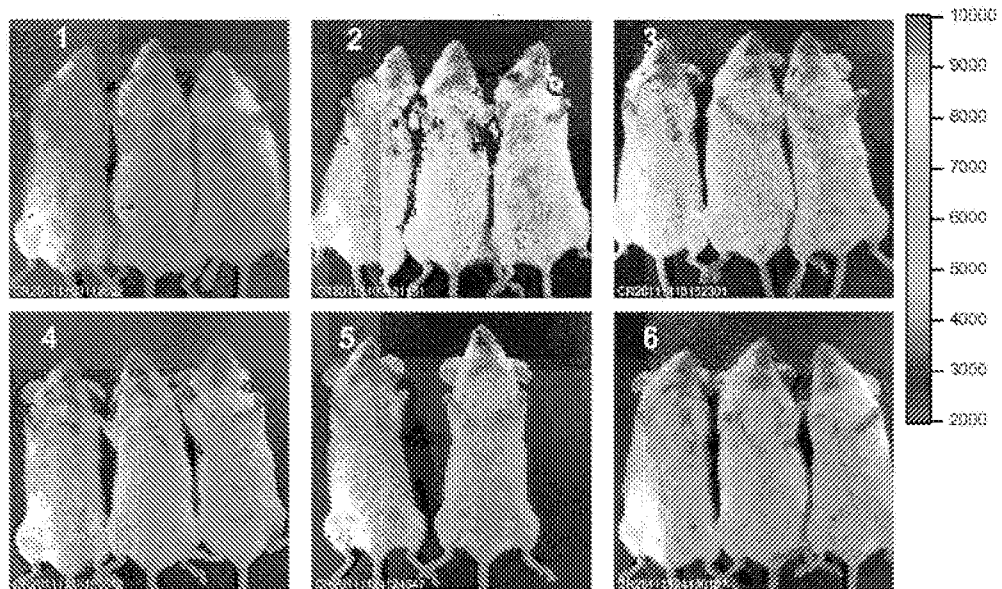


Figura 5

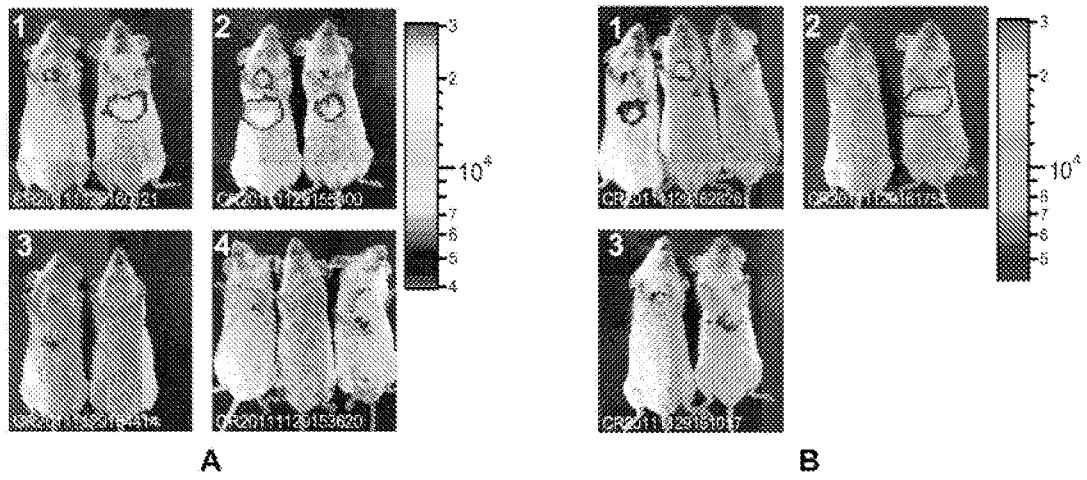


Figura 6

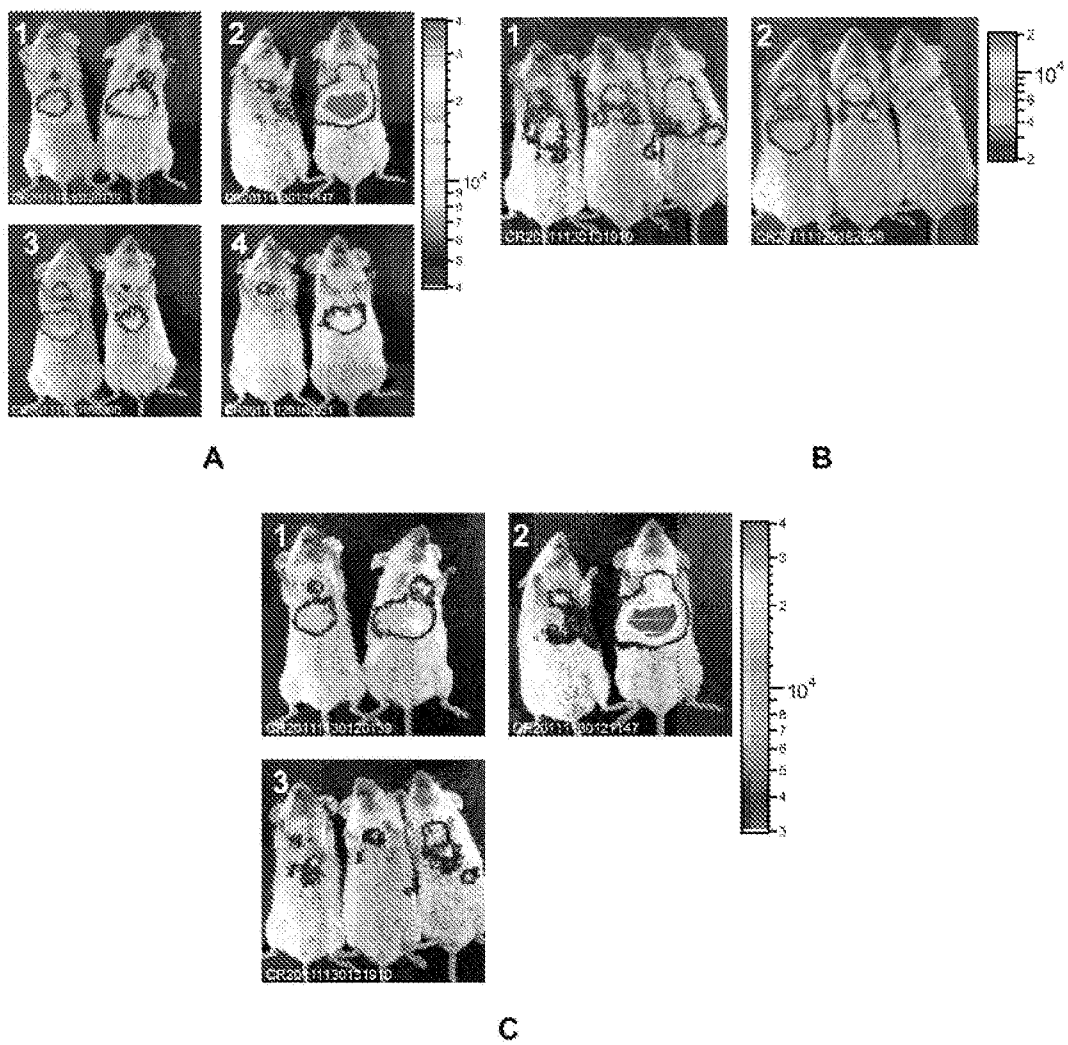


Figura 7

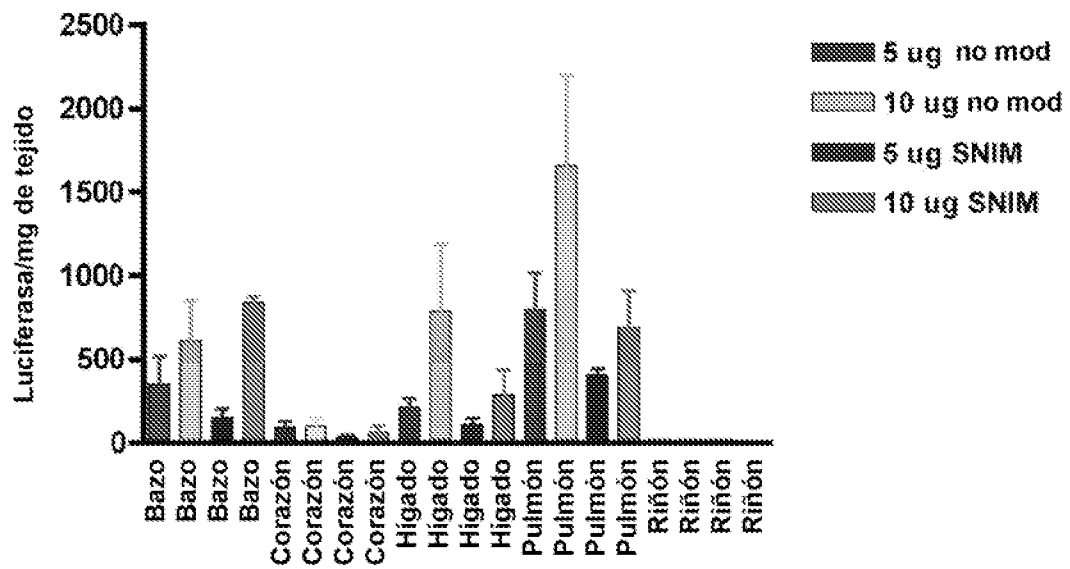


Figura 8

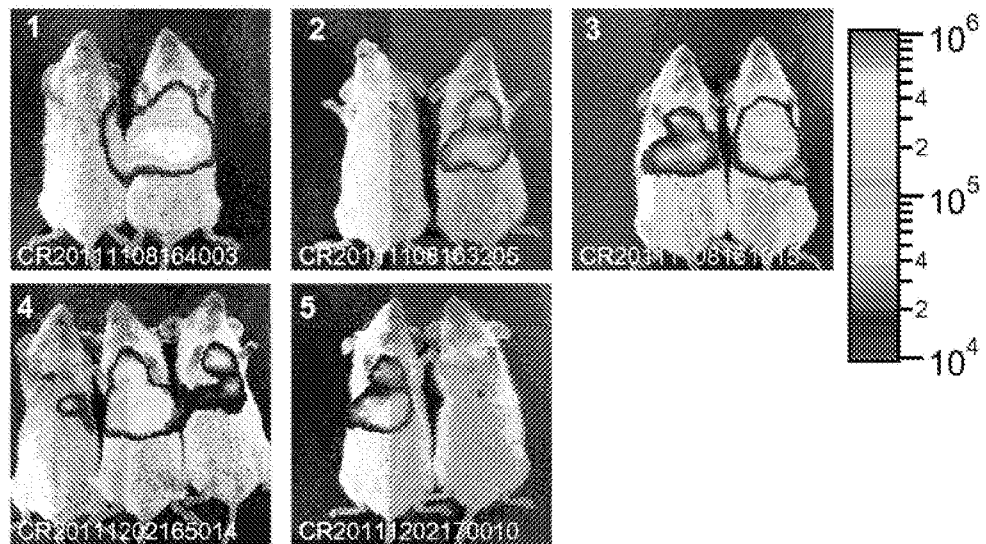


Figura 9

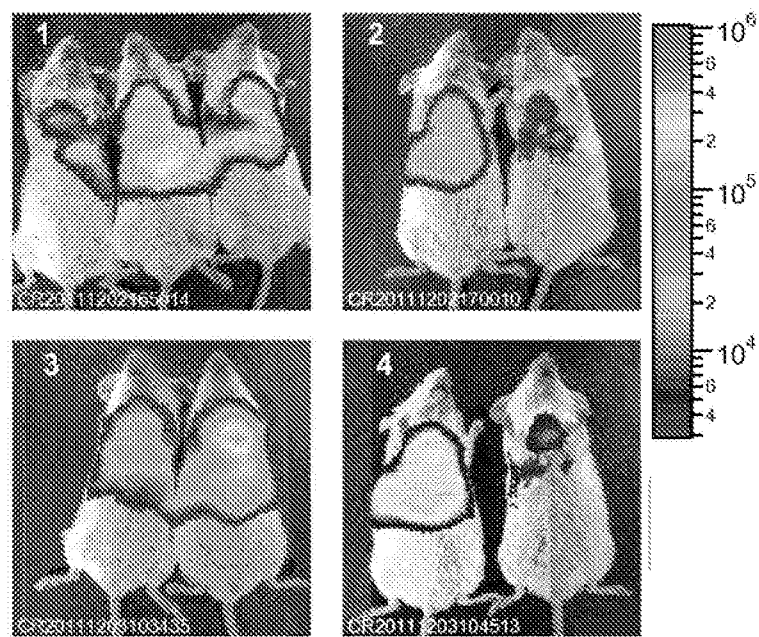


Figura 10

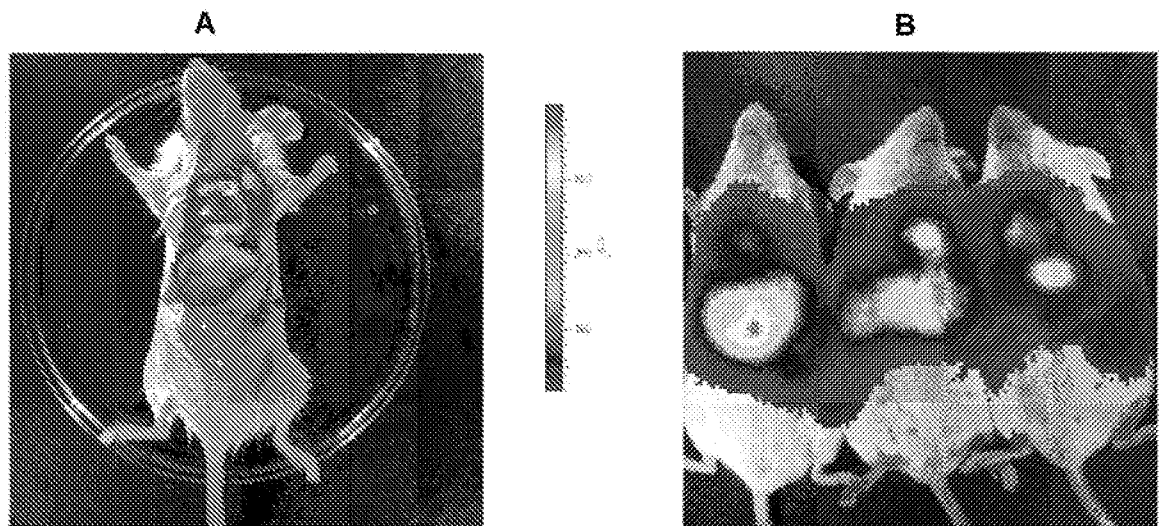


Figura 11

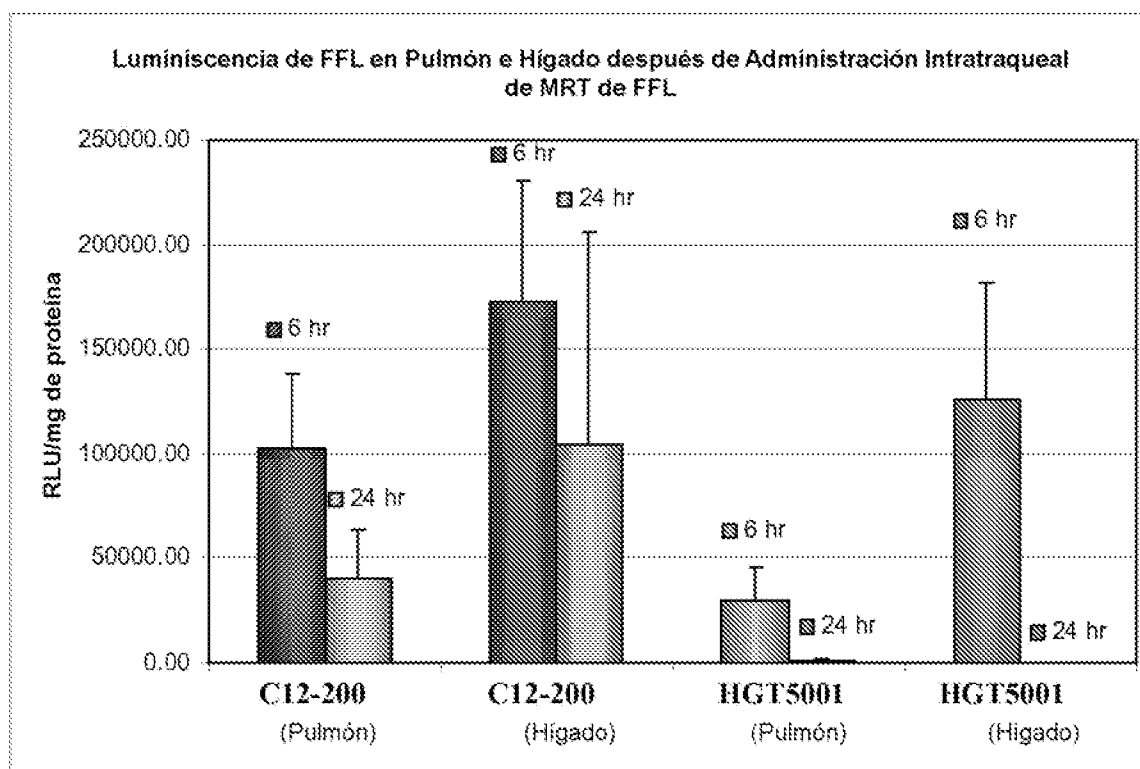


Figura 12

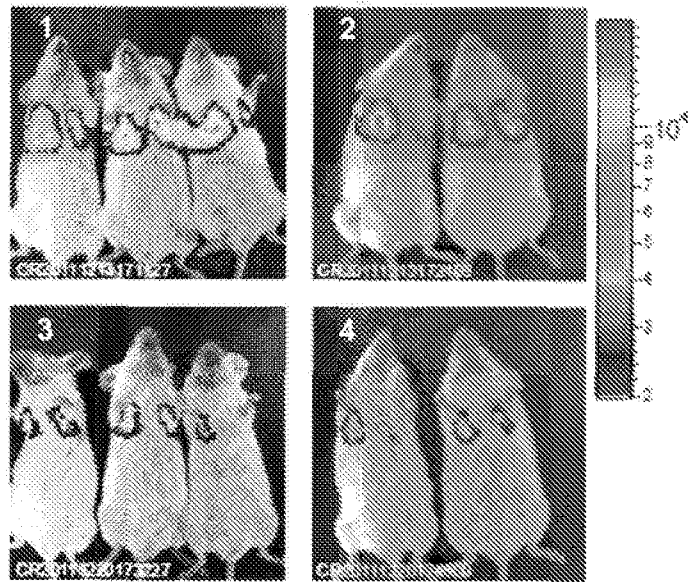


Figura 13