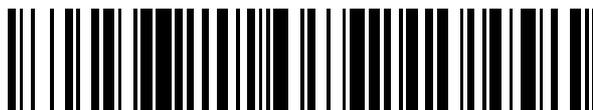


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 363**

51 Int. Cl.:

**C12N 15/00** (2006.01)

**A61K 48/00** (2006.01)

**C12N 15/88** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/028330**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14152940**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14718277 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2970940**

54 Título: **Composiciones terapéuticas de ARNm y su uso para tratar enfermedades y trastornos**

30 Prioridad:

**14.03.2013 US 201361784766 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.12.2018**

73 Titular/es:

**TRANSLATE BIO, INC. (100.0%)  
29 Hartwell Avenue  
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**HEARTLEIN, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 692 363 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones terapéuticas de ARNm y su uso para tratar enfermedades y trastornos

**5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

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 percibidos 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 efectiva 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 el ARN no está integrado 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. La terapia de ARN tampoco requiere un promotor extraño para la traducción efectiva de la proteína codificada, evitando de nuevo posibles efectos secundarios nocivos. Además, cualquier efecto perjudicial que resulte del ARNm basado en la terapia génica sería de una duración limitada debido a la vida media relativamente corta. En consecuencia, para muchas aplicaciones, pueden ser deseables la naturaleza transitoria del ARNm y la corta vida útil de la proteína resultante, en comparación con la integración estable más duradera lograda usando terapia génica basada en ADN.

Sin embargo, en algunos casos, la inestabilidad del ARNm y la vida media corta limitan sus efectos terapéuticos. Por lo tanto, existe la necesidad de mejorar la estabilidad del ARNm y prolongar la vida media para un uso terapéutico más efectivo y exitoso. La WO 2006/000448 describe proteínas de fusión Fc-interferón-beta (Fc-IFN-β) y moléculas de ácido nucleico que las codifican. La WO 00/69913 describe secuencias de ácido nucleico, por ejemplo, secuencias de ADN o ARN, que codifican una proteína de fusión Fc-Interferón-alfa de inmunoglobulina.

**SUMARIO DE LA INVENCION**

La invención se basa en un ARNm que codifica una proteína terapéutica fusionada con un polipéptido que es capaz de unirse a un receptor Fc ("Proteína de Fusión Terapéutica"), para su administración a una o más células objetivo para la producción de niveles terapéuticos de proteína funcional. Sin desear estar ligado por ninguna teoría, se contempla que dicha proteína de fusión terapéutica se transporta fácilmente desde la célula objetivo a la circulación sistémica a través de un receptor Fc y/o se secreta desde la célula, se recaptura por un receptor Fc y luego se transita en la circulación sistémica. En ciertas realizaciones, la proteína terapéutica codificada se secreta de manera natural y, por tanto, se asocia naturalmente con una secuencia señal apropiada. En otras realizaciones, el ARNm que codifica una proteína que no se secreta normalmente puede ligarse operativamente a una secuencia señal apropiada que da como resultado la secreción de la proteína traducida. En particular, la invención proporciona una composición para su uso en un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad que es el resultado de una deficiencia en una proteína, en donde la composición comprende (a) por lo menos una molécula de ARNm, por lo menos una porción de la cual codifica una proteína de fusión que comprende una proteína terapéutica y un polipéptido capaz de unirse a un receptor Fc; y (b) un vehículo de administración, en donde el vehículo de administración es polietilimina (PEI) o una nanopartícula lipídica, en donde la composición se administra al sujeto mediante administración pulmonar, y la enfermedad:

(a) se selecciona de un trastorno de almacenamiento lisosomal, un trastorno metabólico del ciclo de la urea, enfermedad de Pompe, enfermedad de Gaucher, beta-talasemia, enfermedad de Huntington; Enfermedad de Parkinson; distrofias musculares (como por ejemplo, Duchenne y Becker); enfermedades de la hemofilia (como por ejemplo, hemofilia B, hemofilia A, atrofia muscular espinal relacionada con SMN1 (SMA), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), galactosemia relacionada con GALT, trastornos relacionados con SLC3A1 incluyendo cistinuria, trastornos relacionados con COL4A5 incluyendo síndrome de Alport deficiencias de galactocerebrosidasa, adrenoleucodistrofia y adrenomieloneuropatía ligadas al cromosoma X; ataxia de Friedreich; enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher; esclerosis tuberosa relacionada con TSC1 y TSC2; síndrome de Sanfilippo bB (MPS IIIB); cistinosis relacionada con el CTNS; trastornos relacionados con FMR1 que incluyen Síndrome X frágil, Síndrome de temblor/ataxia asociado con X frágil y Síndrome de

5 insuficiencia ovárica prematura X frágil; Síndrome de Prader-Willi; telangiectasia hemorrágica hereditaria (AT); enfermedad de Niemann-Pick tipo C1; enfermedades relacionadas con lipofuscinosis ceroides neuronales incluyendo la lipofuscinosis ceroide neuronal juvenil (JNCL), la enfermedad de Batten juvenil, la enfermedad de Santavuori-Haltia, la enfermedad de Jansky-Bielschowsky y deficiencias de PTT-1 y TPP1; ataxia infantil relacionada con EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4 y EIF2B5 con hipomielinización/desaparición de la sustancia blanca del sistema nervioso central; Ataxia Episódica Tipo 2 relacionada con CACNA1A y CACNB4; trastornos relacionados con MECP2, incluido el síndrome de PPM-X; síndrome de Rett clásico, encefalopatía neonatal grave relacionada con MECP2 y el 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 que incluyen síndrome de Alpers-Huttenlocher, neuropatía atáxica sensorial relacionada con POLG, disartria y oftalmoparesia, y oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante y recesiva con deleciones de ADN mitocondriales; hipoplasia adrenal ligada a X; agammaglobulinemia ligada a X; enfermedad de Wilson; y enfermedad de Fabry, o

15 (b) es el resultado de una deficiencia en una proteína seleccionada de  $\alpha$ -galactosidasa, eritropoyetina (EPO),  $\alpha$ -1-antitripsina (A1AT), folistatina, glucocerebrosidasa, interferón- $\beta$ , hemoglobina, colágeno tipo 4 (COL4A5), receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL), Factor VIII, Factor IX,  $\alpha$ -L-iduronidasa, iduronato sulfatasa, heparina-N-sulfatasa,  $\alpha$ -N-acetilglucosaminidasa, galactosa-6-sulfatasa, ácido lisosomal lipasa, arilsulfatasa-A, factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), factor de crecimiento endotelial antivascolar (VEGF), interleucina 12 (IL-12), interleucina 23 (IL-23), arginosuccinato sintasa (AS), metilmalonil-coA mutasa (MCM), propionil-coA carboxilasa (PCC), fenilalanina hidroxilasa (PAH), apolipoproteína E (APOE), glucosa-6-fosfatasa (G6P), hormona del crecimiento humano (hGH) y urato oxidasa.

25 Las células en las que se deposita el ARNm pueden actuar como un depósito para la producción de proteína terapéutica, que luego se transporta fácilmente fuera de las células de depósito a la circulación sistémica a través de un receptor Fc.

30 En algunas realizaciones, las composiciones de la invención se administran al pulmón mediante inhalación, aerosolización, nebulización o instilación. La administración pulmonar proporciona ventajas significativas sobre las infusiones intravenosas o inyecciones locales. Elimina el sitio de la inyección o las reacciones a la infusión y debe reducir el dolor en la administración

35 Por tanto, la invención proporciona composiciones y métodos para la administración de proteínas terapéuticas a través de aplicaciones pulmonares no invasivas que dan como resultado la producción de niveles terapéuticamente eficaces de proteína en células tanto pulmonares como no pulmonares, que luego se transportan fácilmente a la circulación sistémica a través de un receptor Fc. Esto da como resultado la acumulación de concentraciones sistémicas terapéuticamente eficaces de la proteína codificada mediante inhalación simple de las composiciones de ARNm sintético de la invención. Además de facilitar la administración de la proteína de fusión al sistema circulatorio, el polipéptido que es capaz de unirse a un receptor Fc también mejora la exposición sistémica prolongando la vida media de la proteína.

45 Las composiciones de la invención son útiles en la gestión y tratamiento de enfermedades que resultan de deficiencias o mal funcionamiento de proteínas y/o enzimas. En algunas realizaciones, los individuos que padecen tales enfermedades pueden tener defectos genéticos subyacentes que conducen a la expresión comprometida de una proteína o enzima, incluyendo, por ejemplo, la no síntesis de la proteína secretada, la síntesis reducida de la proteína secretada o la síntesis de una proteína secretada que carece o tiene actividad biológica disminuida. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosomal y/o trastornos metabólicos del ciclo de la urea que tienen lugar como resultado de uno o más defectos en la biosíntesis de las enzimas secretadas implicadas en el ciclo de la urea.

55 Las composiciones de la invención comprenden un ARNm que codifica una proteína terapéutica fusionada con un polipéptido que es capaz de unirse a un receptor Fc (es decir, un ARNm que codifica una Proteína de Fusión Terapéutica). Opcionalmente, el ARNm puede incluir una o más regiones no traducidas. Las composiciones de la invención comprenden además un vehículo de transferencia, que es una nanopartícula lipídica o un portador polimérico (es decir, PEI). El ARNm puede codificar cualquier proteína secretada clínicamente útil o cualquier proteína clínicamente útil como se define en las reivindicaciones que se haya diseñado para incluir una secuencia señal que permita que se secrete la proteína. En un aspecto de la invención, la proteína terapéutica se elige de las proteínas enumeradas en las Tablas 1-3, homólogos de mamíferos de las mismas y homólogos de animales de interés veterinario o industrial de las mismas, para el tratamiento de enfermedades definidas en las reivindicaciones. El polipéptido que se une a un receptor Fc puede ser, por ejemplo, un dominio Fc de inmunoglobulina o un péptido de unión a FcRn.

65 Las Proteínas de Fusión Terapéuticas producidas a partir de ARNm in vivo proporcionan ventajas significativas sobre la administración de proteínas recombinantes. Las proteínas producidas a partir de ARNm en

células endógenas, como por ejemplo, células epiteliales endógenas, reflejan modificaciones postraduccionales presentes normalmente en el cuerpo en oposición a de proteínas fabricadas en sistemas de huéspedes no humanos comercialmente comunes como Ovario de Hámster Chino, células, células bacterianas o células de levadura. Los patrones de glicosilación humanos endógenos, el plegamiento de proteínas u otras modificaciones postraduccionales nativas pueden mejorar la tolerabilidad, la potencia y reducir la inmunogenicidad.

Además, el proceso de producción de ARNm se simplifica y mejora en comparación con la producción de proteínas recombinantes típica. Se mejoró el desarrollo del proceso, la fabricación y el perfil de costos en comparación con la fabricación de proteínas típica. El proceso de ARNm es intercambiable entre constructos; solo cambia la secuencia del ARNm. La fabricación de ARNm también elimina la necesidad de una fermentación costosa en biorreactores y en instalaciones y personal de fabricación de gran tamaño.

Las características tratadas anteriormente y muchas otras características y ventajas asociadas de la presente invención se entenderán mejor haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de la invención cuando se toma junto con los ejemplos acompañantes. Las varias realizaciones descritas en la presente son complementarias y pueden combinarse o usarse juntas de una manera entendida por los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas contenidas en la presente.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIG. 1A** es una secuencia de nucleótidos de una secuencia no traducida de 5' CMV (SEQ ID NO: 1), en la que X, si está presente, es GGA. La **FIG. 1B** es una secuencia de nucleótidos de una secuencia de 3' hGH (SEQ ID NO: 2).

La **FIG. 2A** muestra una secuencia de nucleótidos que codifica el ARNm de la eritropoyetina humana (EPO) fusionada a un dominio Fc de IgG humana y flanqueada en el extremo 5' con CMV UTR y en el extremo 3' con hGH UTR (SEQ ID NO: 3). La **FIG. 2B** es una representación gráfica del constructo de ARNm mostrado en la FIG. 2A.

La **FIG. 3** muestra un ARNm que codifica alfa-galactosidasa humana (GLA) fusionada a un péptido de unión a FcRn (SEQ ID NO: 4). Este constructo de ARNm puede estar opcionalmente flanqueado en el extremo 5' con la SEQ ID NO: 1 y en el extremo 3' con la SEQ ID NO: 2.

La **FIG. 4** muestra un ARNm que codifica alfa-1 antitripsina humana (A1AT) fusionado a un péptido de unión a FcRn (SEQ ID NO: 5). Este constructo de ARNm puede estar opcionalmente flanqueado en el extremo 5' con la SEQ ID NO: 1 y en el extremo 3' con la SEQ ID NO: 2.

La **FIG. 5** muestra un ARNm que codifica el Factor IX humano (FIX) fusionado a un péptido de unión a FcRn (SEQ ID NO: 6). Esta secuencia puede estar flanqueada en el extremo 5' con la SEQ ID NO: 1 y en el extremo 3' con la SEQ ID NO: 2.

La **FIG. 6** es una representación gráfica de ARNm en aerosol e inhalado que codifica una Proteína de Fusión Terapéutica administrada a las células epiteliales de pulmón y la proteína de fusión codificada se transporta a través del epitelio pulmonar al torrente sanguíneo.

### DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES EJEMPLARES

La invención proporciona composiciones para la administración intracelular de ARNm que codifica una proteína de fusión terapéutica para la producción de niveles terapéuticos de proteína funcional *in vivo*. Estas composiciones son para su uso en métodos de tratamiento de varias enfermedades y afecciones administrando las composiciones de la invención, como se define adicionalmente en las reivindicaciones.

La administración de las composiciones de la invención da como resultado la producción de proteína funcional *in vivo*. El término "funcional", como se usa en la presente para calificar una proteína o enzima, significa que la proteína o enzima tiene actividad biológica, o alternativamente es capaz de realizar la misma función, o una similar a la proteína o enzima nativa o que funciona normalmente. Como se define en las reivindicaciones, las composiciones de ARNm de la invención son útiles para el tratamiento de diversos trastornos metabólicos o genéticos, y en particular aquellos trastornos genéticos o metabólicos que implican la no expresión, expresión errónea o deficiencia de una proteína o enzima.

El término "niveles terapéuticos" se refiere a los niveles de proteína detectados en la sangre o tejidos que están por encima de los niveles de control, en donde el control puede ser niveles fisiológicos normales, o los niveles en el sujeto antes de la administración de la composición del ARNm.

Como se proporcionan en la presente, las composiciones incluyen un vehículo de transferencia. Las

composiciones y, en particular, los vehículos de transferencia descritos en la presente son capaces de administrar ARNm a la célula objetivo. De acuerdo con la invención, el vehículo de transferencia es una nanopartícula lipídica o un portador polimérico (es decir, polietilenimina).

#### ARNm

El ARNm en las composiciones de la invención codifica una proteína terapéutica, (incluyendo un polipéptido o péptido funcional), como por ejemplo, una hormona, enzima o receptor como se define en las reivindicaciones. La proteína terapéutica de interés puede ser una que normalmente se secreta o se excreta. En realizaciones alternativas, el ARNm está diseñado para codificar una proteína que normalmente no se secreta o excreta, ligada operativamente a una secuencia señal que permitirá que la proteína se secrete cuando se expresa en las células.

En algunas realizaciones de la invención, el ARNm puede tener opcionalmente modificaciones químicas o biológicas que, por ejemplo, mejoran la estabilidad y/o la vida media de dicho ARNm o que mejoran o facilitan de otra manera la producción de proteínas. Tras la transfección, un ARNm natural en las composiciones de la invención puede decaer con una vida media de entre 30 minutos y varios días. Los ARNm en las composiciones de la invención retienen preferiblemente por lo menos cierta capacidad de traducción, produciendo de este modo una proteína o enzima funcional. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que comprenden y métodos para administrar un ARNm estabilizado. En algunas realizaciones de la invención, la actividad del ARNm se prolonga durante un período de tiempo extendido. Por ejemplo, la actividad del ARNm puede prolongarse de tal manera que las composiciones de la presente invención se administren a un sujeto dos veces por semana o cada dos semanas, o más preferiblemente de forma mensual, bimensual, trimestral o anual. La actividad extendida o prolongada del ARNm de la presente invención está directamente relacionada con la cantidad de proteína o enzima producida a partir de dicho ARNm. De manera similar, la actividad de las composiciones de la presente invención puede extenderse o prolongarse adicionalmente mediante modificaciones realizadas para mejorar o aumentar la traducción del ARNm. Además, la cantidad de proteína o enzima funcional producida por la célula objetivo es una función de la cantidad de ARNm administrada a las células objetivo y la estabilidad de dicho ARNm. En la medida en que la estabilidad del ARNm de la presente invención se pueda mejorar o aumentar, la vida media, la actividad de la proteína o enzima producidas y la frecuencia de dosificación de las composiciones puede extenderse adicionalmente.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, el ARNm en las composiciones de la invención comprende por lo menos una modificación que confiere estabilidad incrementada o aumentada al ácido nucleico, incluyendo, por ejemplo, resistencia mejorada a la digestión con nucleasa *in vivo*. Como se usan en la presente, los términos "modificación" y "modificado" como tales términos se refieren a los ácidos nucleicos proporcionados en la presente, incluyen por lo menos una alteración que preferiblemente aumenta la estabilidad y hace que el ARNm sea más estable (por ejemplo, resistente a la digestión con nucleasas) que la versión del tipo salvaje o natural del ARNm. Como se usan en la presente, los términos "estable" y "estabilidad" como tales se refieren a los ácidos nucleicos de la presente invención, y en particular con respecto al ARNm, se refieren a una resistencia incrementada o aumentada a la degradación por, por ejemplo, nucleasas (es decir, endonucleasas o exonucleasas) que normalmente son capaces de degradar tal ARNm. La estabilidad aumentada puede incluir, por ejemplo, menos sensibilidad a la hidrólisis u otra destrucción por enzimas endógenas (por ejemplo, endonucleasas o exonucleasas) o condiciones dentro de la célula o tejido objetivo, incrementando o aumentando de este modo la residencia de dicho ARNm en la célula, tejido, sujeto y/o citoplasma objetivo. Las moléculas de ARNm estabilizadas proporcionadas en la presente demuestran vidas medias más largas en relación a sus contrapartidas no modificadas de origen natural (por ejemplo, la versión de tipo salvaje del ARNm). También se contemplan por los términos "modificación" y "modificado", como se refieren tales términos al ARNm de la presente invención, son alteraciones que mejoran o aumentan la traducción de los ácidos nucleicos del ARNm, incluyendo, por ejemplo, la inclusión de secuencias que funcionan en el inicio de la traducción de proteínas (por ejemplo, la secuencia de consenso de Kozak). (Kozak, M., *Nucleic Acids Res* 15 (20): 8125-48 (1987)).

En algunas realizaciones, los ARNm usados en las composiciones de la invención se han sometido a una modificación química o biológica para hacerlos más estables. Las modificaciones ejemplares de un ARNm incluyen el agotamiento de una base (por ejemplo, mediante la delección o mediante la sustitución de un nucleótido por otro) o la modificación de una base, por ejemplo, la modificación química de una base. La frase "modificaciones químicas", como se usa en la presente, incluye modificaciones que introducen una química que difiere de las observadas en el ARNm de origen natural, por ejemplo, modificaciones covalentes como la introducción de nucleótidos modificados (por ejemplo, análogos de nucleótidos o la inclusión de grupos colgantes) que no se encuentran naturalmente en tales moléculas de ARNm).

Además, las modificaciones adecuadas incluyen alteraciones en uno o más nucleótidos de un codón de tal manera que el codón codifica el mismo aminoácido pero es más estable que el codón encontrado en la versión de tipo salvaje del ARNm. Por ejemplo, se ha demostrado una relación inversa entre la estabilidad del ARN y un número más alto de residuos de citidinas (C) y/o de uridinas (U), y se ha descubierto que el ARN sin residuos de C y U es estable para la mayoría de las RNAsas (Heidenreich, et al. *J Biol Chem* 269, 2131-8 (1994)). En algunas realizaciones, el número de residuos C y/o U en una secuencia de ARNm se reduce. En otra realización, el número

de residuos C y/o U se reduce mediante la sustitución de un codón que codifica un aminoácido particular por otro codón que codifica el mismo aminoácido o uno relacionado. Las modificaciones contempladas en los ácidos nucleicos de ARNm de la presente invención también incluyen la incorporación de pseudouridinas. La incorporación de pseudouridinas en los ácidos nucleicos de ARNm de la presente invención puede mejorar la estabilidad y la capacidad de traducción, así como disminuir la inmunogenicidad *in vivo*. Ver, por ejemplo, Kariko, K., et al., Molecular Therapy 16 (11): 1833-1840 (2008). Las sustituciones y modificaciones al ARNm de la presente invención pueden realizarse mediante métodos fácilmente conocidos por un experto en la técnica.

Las restricciones para reducir el número de residuos C y U en una secuencia pueden ser mayores dentro de la región codificante de un ARNm, en comparación con una región no traducida (es decir, es probable que no sea posible eliminar todos los residuos C y U presentes en el mensaje a la vez que se retiene la capacidad del mensaje para codificar la secuencia de aminoácidos deseada). Sin embargo, la degeneración del código genético presenta una oportunidad para permitir que se reduzca el número de residuos C y/o U que están presentes en la secuencia, a la vez que se mantiene la misma capacidad de codificación (es decir, dependiendo de qué aminoácido está codificado por un codón, pueden ser posibles varias posibilidades diferentes para la modificación de secuencias de ARN). Por ejemplo, los codones para Gly pueden alterarse a GGA o GGG en lugar de GGU o GGC.

Otras modificaciones de polinucleótidos adecuadas que pueden incorporarse en el ARNm usado en las composiciones de la invención incluyen, pero no están limitadas a, bases 4'-tio-modificadas: 4'-tio-adenosina, 4'-tio-guanosina, 4'-tio-citidina, 4'-tio-uridina, 4'-tio-5-metil-citidina, 4'-tio-pseudouridina y 4'-tio-2-tiouridina, piridin-4-ona ribonucleósido, 5-aza-uridina, 2-tio-5-aza-uridina, 2-tiouridina, 4-tio-pseudouridina, 2-tio-pseudouridina, 5-hidroxiuridina, 3-metiluridina, 5-carboximetil-uridina, 1-carboximetil-pseudouridina, 5-propinil-uridina, 1-propinil-pseudouridina, 5-taurinometiluridina, 1-taurinometil-pseudouridina, 5-taurinometil-2-tio-uridina, 1-taurinometil-4-tio-uridina, 5-metil-uridina, 1-metil-pseudouridina, 4-tio-1-metil-pseudouridina, 2-tio-1-metil-pseudouridina, 1-metil-1-desosa-pseudouridina, 2-tio-1-metil-1-desaza-pseudouridina, dihidrouridina, dihidropseudouridina, 2-tio-dihidrouridina, 2-tio-dihidropseudouridina, 2-metoxiuridina, 2-metoxi-4-tio-uridina, 4-metoxi-pseudouridina, 4-metoxi-2-tio-pseudouridina, 5-aza-citidina, pseudoisocitidina, 3-metil-citidina, N4-acetilcitidina, 5-formilcitidina, N4-metilciciditidina, 5-hidroximetilciciditidina, 1-metil-pseudoisocitidina, pirrolo-citidina, pirrolo-pseudoisocitidina, 2-tio-citidina, 2-tio-5-metil-citidina, 4-tio-pseudoisocitidina, 4-tio-1-metil-pseudoisocitidina, 4-tio-1-metil-1-desaza-pseudoisocitidina, 1-metil-1-desaza-pseudoisocitidina, zebularina, 5-aza-zebularina, 5-metil-zebularina, 5-aza-2-tio-zebularina, 2-tio-zebularina, 2-metoxi-citidina, 2-metoxi-5-metil-citidina, 4-metoxi-pseudoisocitidina, 4-metoxi-1-metil-pseudoisocitidina, 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina, 7-desaza-adenina, 7-desaza-8-aza-adenina, 7-desaza-2-aminopurina, 7-desaza-8-aza-2-aminopurina, 7-desaza-2,6-diaminopurina, 7-desaza-8-aza-2,6-diaminopurina, 1-metiladenosina, N6-metiladenosina, N6-isopenteniladenosina, N6-(cis-hidroxiisopentenil)adenosamaltina, 2-metiltio-N6-cis-hidroxiisopentenil)adenosina, N6-glicinilcarbamoiladenosina, N6-treonilcarbamoiladenosina, 2-metiltio-N6-treonil-carbamoiladenosina, N6,N6-dimetiladenosina, 7-metiladenina, 2-metiltio-adenina, y 2-metoxi-adenina, inosina, 1-metil-inosina, wiosina, wibutosina, 7-desaza-guanosina, 7-desaza-8-aza-guanosina, 6-tio-guanosina, 6-tio-7-desaza-guanosina, 6-tio-7-desaza-8-aza-guanosina, 7-metil-guanosina, 6-tio-7-metil-guanosina, 7-metilinosina, 6-metoxi-guanosina, 1-metilguanosa, N2-metilguanosa, N2,N2-dimetilguanosa, 8-oxo-guanosina, 7-metil-8-oxo-guanosina, 1-metil-6-tio-guanosina, N2-metil-6-tio-guanosina, y N2,N2-dimetilo-6-tio-guanosina, y combinaciones de los mismos. El término modificación también incluye, por ejemplo, la incorporación de enlaces no de nucleótidos o nucleótidos modificados en las secuencias de ARNm de la presente invención (por ejemplo, modificaciones en uno o ambos extremos 3' y 5' de una molécula de ARNm que codifica una proteína o enzima funcional). Tales modificaciones incluyen la adición de bases a una secuencia de ARNm (por ejemplo, la inclusión de una cola poli A o una cola poli A más larga), la alteración de 3' UTR o 5' UTR, complejando el ARNm con un agente (por ejemplo, una proteína o una molécula de ácido nucleico complementaria), y la inclusión de elementos que cambian la estructura de una molécula de ARNm (por ejemplo, que forman estructuras secundarias).

### Estructura de caperuza

En algunas realizaciones, los ARNm incluyen una estructura de caperuza 5'. Una caperuza 5' se añade típicamente 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 trifosfato de guanosina (GTP) a los fosfatos terminales a través de una guanilil transferasa, produciendo un enlace 5'5' trifosfato; y el 7-nitrógeno de la guanina se metila luego por una metiltransferasa. Los ejemplos de estructuras de caperuza incluyen, pero no están limitados a, m7G(5')ppp(5'(A,G(5')ppp(5')A y G(5')ppp(5')G.

Las estructuras de caperuza de origen natural comprenden una 7-metil guanosina que está enlazada a través de un puente de trifosfato al extremo 5' del primer nucleótido transcrito, lo que da como resultado una caperuza de dinucleótido de m7G(5')ppp(5')N, donde N es Cualquier nucleósido. *In vivo*, la caperuza se añade enzimáticamente. La caperuza se añade en el núcleo y se cataliza por la enzima guanilil transferasa. La adición de la caperuza al extremo 5' terminal del ARN se produce inmediatamente después del inicio de la transcripción. El nucleósido terminal es típicamente una guanosina, y está en la orientación inversa a todos los otros nucleótidos, es decir, G(5')ppp(5')GpNpNp.

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

Hasta la fecha, una forma habitual de una caperuza de dinucleótido sintético usado en experimentos de traducción *in vitro* es el Análogo de Caperuza Anti-Inverso ("ARCA") o ARCA modificado, que generalmente es un análogo de caperuza modificado en el que el grupo 2' o 3' OH se reemplaza por -OCH<sub>3</sub>.

Los análogos de caperuzas adicionales incluyen, pero no están limitados a, estructuras químicas seleccionadas del grupo que consiste de m7GpppG, m7GpppA, m7GpppC; análogos de caperuza no metilados (por ejemplo, GpppG); análogo de caperuza dimetilada (por ejemplo, m2,7GpppG), análogo de caperuza trimetilada (por ejemplo, m2,2,7GpppG), análogos de caperuza simétricos dimetilados (por ejemplo, m7Gpppm7G), o análogos de caperuza anti inversos (por ejemplo, ARCA; m7,2'OmeGpppG, m7,2'dGpppG, m7,3'OmeGpppG, m7,3'dGpppG y sus derivados de tetrafosfato (ver, por ejemplo, Jemielity, J. et al., "Novel 'anti-reverse' cap analogs with superior translational properties", RNA, 9: 1108-1122 (2003)).

En algunas realizaciones, una caperuza adecuada es un guanilato de 7-metilo ("m7G") enlazado mediante un puente trifosfato al extremo 5' del primer nucleótido transcrito, resultando en m7G(5')ppp(5')N, donde N es cualquier nucleósido. Una realización preferida de una caperuza m7G utilizada en realizaciones de la invención es m7G(5')ppp(5')G.

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

En la técnica se conocen una variedad de análogos de caperuza m7G, muchos de los cuales están disponibles comercialmente. Estos incluyen el m7GpppG descrito anteriormente, así como los análogos de caperuzas ARCA 3'-OCH<sub>3</sub> y 2'-OCH<sub>3</sub> (Jemielity, J. et al., RNA, 9: 1108-1122 (2003)). Los análogos de caperuzas adicionales para su uso en realizaciones de la invención incluyen análogos de tetrafosfato de dinucleósido N7-bencilado (descritos en Grudzien, E. et al., RNA, 10: 1479-1487 (2004)), análogos de caperuzas de fosforotioato (descritos en Grudzien-Nogalska, E., et al., RNA, 13: 1745-1755 (2007)), y análogos de caperuzas (incluyendo los análogos de caperuzas biotinizados) descritos en las Patentes de Estados Unidos 8.093.367 y 8.304.529.

#### Estructura de cola

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

Típicamente, la longitud de una cola de poli A o poli U puede ser de por lo menos aproximadamente 10, 50, 100, 200, 300, 400 por lo menos 500 nucleótidos. En algunas realizaciones, una cola de poli-A en el extremo terminal 3' del ARNm incluye típicamente aproximadamente de 10 a 300 nucleótidos de adenosina (por ejemplo, aproximadamente de 10 a 200 nucleótidos de adenosina, aproximadamente de 10 a 150 nucleótidos de adenosina, aproximadamente de 10 a 100 nucleótidos de adenosina, aproximadamente de 20 a 70 nucleótidos de adenosina, o aproximadamente de 20 a 60 nucleótidos de adenosina). En algunas realizaciones, los ARNm incluyen una estructura de cola de 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, aproximadamente de 10 a 150 nucleótidos de citosina, aproximadamente de 10 a 100 nucleótidos de citosina, aproximadamente de 20 a 70 nucleótidos de citosina, aproximadamente de 20 a 60 nucleótidos de citosina, o aproximadamente de 10 a 40 nucleótidos de citosina). La cola de poli-C se puede añadir a la cola de poli-A o poli U o puede sustituir a la cola de poli-A o poli U.

En algunas realizaciones, la longitud de la cola de poli A o poli C se ajusta para controlar la estabilidad de una molécula de ARNm de sentido modificada de la invención y, por tanto, la transcripción de la proteína. Por ejemplo, como la longitud de la cola de poli A puede influir en la vida media de una molécula de ARNm de sentido, la longitud de la cola de poliA puede ajustarse para modificar el nivel de resistencia del ARNm a las nucleasas y

controlar de este modo el curso temporal de la expresión de polinucleótidos y/o la producción de polipéptidos en una célula objetivo.

#### Secuencia de Péptido Señal

5 En algunas realizaciones, un ARNm de acuerdo con la presente invención incorpora una secuencia de nucleótidos que codifica un péptido señal. Como se usa en la presente, el término "péptido señal" se refiere a un péptido presente en una proteína recién sintetizada que puede dirigir la proteína hacia la vía secretora. En algunas realizaciones, el péptido señal se escinde después de la translocación en el retículo endoplasmático después de la traducción del ARNm. El péptido señal también se conoce como secuencia señal, secuencia líder o péptido líder. Típicamente, un péptido señal es un péptido corto (por ejemplo, de 5-30, 5-25, 5-20, 5-15 o 5-10 aminoácidos de longitud). Un péptido señal puede estar presente en el extremo N terminal de una proteína recién sintetizada. Sin querer estar sujeto por ninguna teoría particular, la incorporación de un péptido señal que codifica la secuencia en un ARNm puede facilitar la secreción y/o producción de la proteína codificada *in vivo*.

15 Un péptido señal adecuado para la presente invención puede ser una secuencia heterogénea derivada de varias proteínas eucariotas y procariotas, en particular proteínas secretadas. En algunas realizaciones, un péptido señal adecuado es una secuencia rica en leucina. Ver Yamamoto Y et al. (1989), *Biochemistry*, 28:2728-2732. Un péptido señal adecuado puede derivarse de una hormona de crecimiento humana (hGH), preproteína de albúmina sérica, precursor de la cadena ligera kappa de Ig, preproteína de azurocidina, precursor de cistatina-S, precursor de tripsinógeno 2, bloqueador del canal de potasio, alfa conotoxina Ip1.3, alfa conotoxina, alfa-galactosidasa, celulosa, proteinasa aspártica nepentesina-1, quitinasa de ácido, prepro-toxina K28, precursor de cigocina de toxina asesina, y toxina del cólera. Las secuencias de péptido señal ejemplares se describen en Kober, et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 110: 1164-73, 2012.

25 En algunas realizaciones, un ARNm de acuerdo con la presente invención puede incorporar una secuencia que codifica un péptido señal derivado de la hormona de crecimiento humana (hGH), o un fragmento de la misma. Una secuencia de nucleótidos no limitativa que codifica un péptido señal de hGH se muestra a continuación.

30 Secuencia de la hormona del crecimiento humana (hGH) 5' (SEQ ID NO: 7):

AUGGCCACUGGAUCAAGAACCUCACUGCUCGCUUUUGGACUGCUUU  
GCCUGCCCUGGUUGCAAGAAGGAUCGGCUUCCCGACCAUCCCACUCUC  
35 C

Secuencia de hormona de crecimiento humana (hGH) 5' alternativa (SEQ ID NO: 8):

40 AUGGCAACUGGAUCAAGAACCUCUCCUGCUCGCAUUCGGCCUGCUCU  
GUCUCCCAUGGCUCCAAGAAGGAAGCGCGUCCCCACUAUCCCCCUCUC  
G

45 En algunas realizaciones, un ARNm de acuerdo con la presente invención puede incorporar una secuencia codificante de péptido señal que tiene por lo menos un 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más de identidad con la SEQ ID NO: 7 o la SEQ ID NO: 8.

#### Región no traducida de 5' y 3'

50 En una realización, un ARNm puede modificarse mediante la incorporación de secuencias no traducidas 3' y/o 5' (UTR) que no se encuentran de manera natural en el ARNm de tipo salvaje. En una realización, una secuencia flanqueante 3' y/o 5' que flanquea de manera natural un ARNm y codifica una segunda proteína no relacionada puede incorporarse en la secuencia de nucleótidos de una molécula de ARNm que codifica una proteína terapéutica o funcional para modificarla. Por ejemplo, las secuencias 3' o 5' de moléculas de ARNm que son estables (por ejemplo, enzimas del ciclo de globina, actina, GAPDH, tubulina, histona o del ácido cítrico) pueden incorporarse en la región 3' y/o 5' de una molécula de ácido nucleico de ARNm de sentido para aumentar la estabilidad de la molécula de ARNm de sentido. Ver, por ejemplo, la US2003/0083272.

60 En algunas realizaciones, el ARNm en las composiciones de la invención incluye la modificación del extremo 5' del ARNm para incluir una secuencia parcial de un gen de CMV inmediato-temprano 1 (IE1), o un fragmento del mismo (por ejemplo, SEQ ID NO: 1) para mejorar la resistencia a las nucleasas y/o mejorar la vida media del ARNm. Además de aumentar la estabilidad de la secuencia de ácido nucleico del ARNm, se ha descubierto sorprendentemente que la inclusión de una secuencia parcial de un gen de CMV inmediato-temprano 1 (IE1) mejora la traducción del ARNm y la expresión de la proteína o enzima funcional. También se contempla la inclusión de una secuencia del gen de la hormona del crecimiento humana (hGH), o un fragmento de la misma (por

ejemplo, la SEQ ID NO: 2) en los extremos 3' del ácido nucleico (por ejemplo, ARNm) para estabilizar adicionalmente el ARNm. En general, las modificaciones preferidas mejoran la estabilidad y/o las propiedades farmacocinéticas (por ejemplo vida media) del ARNm en relación a sus contrapartidas no modificadas e incluyen, por ejemplo, modificaciones realizadas para mejorar la resistencia de tal ARNm a la digestión por nucleasa *in vivo*.

También se contemplan las variantes de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 1 y/o la SEQ ID NO: 2, en las que las variantes mantienen las propiedades funcionales de los ácidos nucleicos incluyendo la estabilización del ARNm y/o propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, la vida media). Las variantes pueden tener por lo menos un 80%, por lo menos un 85%, por lo menos un 90%, por lo menos un 95%, por lo menos un 98%, o por lo menos un 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2.

En algunas realizaciones, la composición puede comprender un reactivo estabilizador. Las composiciones pueden incluir uno o más reactivos de formulación que se unen directa o indirectamente, y estabilizan el ARNm, mejorando de este modo el tiempo de residencia en la célula objetivo. Tales reactivos llevan preferiblemente a una vida media mejorada del ARNm en las células objetivo. Por ejemplo, la estabilidad de un ARNm y la eficiencia de su traducción pueden aumentarse mediante la incorporación de "reactivos estabilizadores" que forman complejos con el ARNm que tienen lugar de manera natural dentro de una célula (ver, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 5.677.124). La incorporación de un reactivo estabilizador se puede lograr, por ejemplo, combinando la poli A y una proteína con el ARNm a ser estabilizado *in vitro* antes de cargar o encapsular el ARNm dentro de un vehículo de transferencia. Los reactivos estabilizadores ejemplares incluyen una o más proteínas, péptidos, aptámeros, proteínas accesorias de traducción, proteínas de unión a ARNm y/o factores de iniciación de la traducción.

La estabilización de las composiciones también puede mejorarse mediante el uso de fracciones inhibitoras de la opsonización, que son típicamente polímeros hidrófilos grandes que están unidos química o físicamente al vehículo de transferencia (por ejemplo, mediante la intercalación de un anclaje soluble en lípidos en la misma membrana, o uniéndose directamente a grupos activos de lípidos de membrana). Estos polímeros hidrófilos inhibitorios de la opsonización forman una capa superficial protectora que disminuye significativamente la captación de los liposomas por el sistema de macrófagos-monocitos y el sistema retículo-endotelial (por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos 4.920.016). Los vehículos de transferencia modificados con fracciones de inhibición de la opsonización permanecen por tanto en la circulación mucho más tiempo que sus homólogos no modificados.

Cuando el ARN se hibrida con una molécula de ácido nucleico complementaria (por ejemplo, ADN o ARN), puede protegerse de las nucleasas. ((Krieg, et al. Melton. Methods in Enzymology. 1987; 155, 397-415). La estabilidad del ARNm hibridado se debe probablemente a la especificidad de la cadena sencilla inherente de la mayoría de las RNAsas. En algunas realizaciones, el reactivo estabilizador seleccionado para complejar un ARNm es una proteína eucariota (por ejemplo, una proteína de mamífero). En otra realización más, el ARNm puede modificarse por hibridación con una segunda molécula de ácido nucleico. Si una molécula de ARNm completa se hibridara con una molécula de ácido nucleico complementaria puede reducirse el inicio de la traducción. En algunas realizaciones, la región no traducida 5' y la región de inicio AUG de la molécula de ARNm pueden dejarse opcionalmente sin hibridar. Tras el inicio de la traducción, la actividad de desenrollado del complejo de ribosoma puede funcionar incluso en dúplex de alta afinidad para que la traducción pueda continuar. (Liebhaber. J. Mol. Biol. 1992; 226: 2-13; Monia, et al. J Biol Chem. 1993; 268: 14514-22).

Se entenderá que cualquiera de los métodos descritos anteriormente para mejorar la estabilidad del ARNm puede usarse solo o en combinación con uno o más de cualquier otro de los métodos y/o composiciones descritos anteriormente.

El ARNm de la presente invención puede combinarse opcionalmente con un gen informador (por ejemplo, secuencia arriba o secuencia abajo de la región codificante del ARNm) que, por ejemplo, facilita la determinación de la administración del ARNm a las células o tejidos objetivo. Los genes informadores adecuados pueden incluir, por ejemplo, ARNm de Proteína Fluorescente Verde (ARNm de GFP), ARNm de luciferasa de *Renilla* (ARNm de luciferasa), ARNm de Luciferasa de Luciérnaga, o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el ARNm de GFP se puede fusionar con un ARNm que codifica una proteína secretable para facilitar la confirmación de la localización del ARNm en las células objetivo que actuará como un depósito para la producción de proteínas.

### **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). En resumen, la IVT se realiza típicamente con una plantilla de ADN lineal o circular que contiene un promotor, una agrupación de trifosfatos de ribonucleótidos, un sistema de tampón que puede incluir DTT e iones de magnesio, y una ARN polimerasa apropiada (por ejemplo, ARN polimerasa T3, T7 o SP6), ADNasa I, pirofosfatasa y/o inhibidor de ARNasa. Las condiciones exactas variarán de acuerdo con la aplicación específica.

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

La secuencia(s) de ARNm deseada de acuerdo con la invención puede determinarse e incorporarse a una plantilla de ADN usando métodos estándar. Por ejemplo, partiendo de una secuencia de aminoácidos deseada (por ejemplo, una secuencia enzimática), se realiza una traducción inversa virtual basada en el código genético degenerado. Pueden usarse luego algoritmos de optimización para seleccionar los codones adecuados. Típicamente, el contenido de G/C puede optimizarse para lograr el contenido de G/C más alto posible por un lado, teniendo en cuenta la mejor manera posible la frecuencia de los ARNt de acuerdo con el uso del codón 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 se puede analizar una estructura secundaria para calcular las propiedades de estabilización y desestabilización o, respectivamente, las regiones del ARN.

### **Proteínas De Fusión Terapéuticas**

Las composiciones de la invención comprenden ARNm que codifica una Proteína de Fusión Terapéutica. Una Proteína de Fusión Terapéutica comprende una proteína terapéutica fusionada con un polipéptido capaz de unirse a un receptor Fc. La Proteína de Fusión Terapéutica puede comprender opcionalmente una secuencia enlazadora entre la proteína terapéutica y el polipéptido capaz de unirse a un receptor Fc. Tras la entrega de las composiciones de la invención a células objetivo, el ARNm se traduce para producir la Proteína de Fusión Terapéutica codificada, que se secreta y absorbe de nuevo por las células y se transporta al sistema circulatorio a través del receptor Fc.

### **Proteína Terapéutica**

La porción de proteína terapéutica de la Proteína de Fusión Terapéutica puede elegirse de cualquier proteína o polipéptido que pueda expresarse para proporcionar un efecto terapéutico, como se define adicionalmente en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la proteína terapéutica puede ser una proteína o enzima funcional que se secreta normalmente en el espacio extracelular. Por ejemplo, tales proteínas secretadas incluyen factores de coagulación, componentes de la vía del complemento, citoquinas, hormonas proteicas, componentes proteicos del suero y otros. En algunas realizaciones, la proteína terapéutica es eritropoyetina,  $\alpha$ 1-antitripsina, u hormona del crecimiento humana. En algunas realizaciones, la proteína terapéutica es una que normalmente no se secreta. En tales casos, el ARNm en las composiciones de la invención puede diseñarse para que comprenda una secuencia líder secretora operativamente ligada a la secuencia que codifica la Proteína de Fusión Terapéutica para dirigir la secreción de la proteína codificada. Las secuencias líder secretoras adecuadas se describen, por ejemplo, en la US 2008/0286834.

En algunas realizaciones, la proteína terapéutica en la Proteína de Fusión Terapéutica se elige de las proteínas secretadas enumeradas en la Tabla 1 para el tratamiento de enfermedades definidas en las reivindicaciones; por tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una proteína enumerada en la Tabla 1 (o un homólogo de las mismas, como se describe a continuación) para el tratamiento de enfermedades definidas en las reivindicaciones, 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 peroxidasa	PXDNL
A1L453	Serina proteasa 38	PRSS38
A1L4H1	Proteína SSC5D que contiene el dominio rico en cisteína del receptor del secuestrante 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
5	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
10	A6ND01	Receptor di folato probable delta	FOLR4
	A6NDD2	Similar a Beta-defensina 108B	
	A6NE02	Proteína 17 que contiene el dominio BTB/POZ	BTBD17
	A6NEF6	Hormona de crecimiento 1	GH1
15	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	
20	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
25	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 coriogonadotropina	CGB1
	A6NMZ7	Cadena de colágeno alfa-6 (VI)	COL6A6
30	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
35	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
40	A8TX70	Cadena de colágeno alfa-5 (VI)	COL6A5
	BOZBE8	Péptido natriurético	NPPA
	B1A4G9	Somatotropina	GH1
45	B1A4H2	HCG1749481, isoforma CRA_d	CSH1
	B1A4H9	Somatomamotropina hormona coriónica	CSH2
	B1AJZ6	Proteína Wnt	WNT4
	B1AKI9	Isthmin-1	ISM1
50	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
55	B4DJF9	Proteínas Wnt	WNT4
	B4DUL4	Similar a SEC11 1 (S. cerevisiae), isoforma CRA_d	Sec1111
	B5MCC8	Proteínas Wnt	WNT10B
	B8A595	Proteínas Wnt	WNT7B
60	B8A597	Proteínas Wnt	WNT7B
	B8A598	Proteínas Wnt	WNT7B
	B9A064	Polipéptido 5 similar a inmunoglobulina lambda	IGLL5
	C9J3H3	Proteínas Wnt	WNT10B
65	C9J8I8	Proteínas Wnt	WNT5A

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	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
10	C9JU12	Proteínas Wnt	WNT2
	D6RF47	Proteínas Wnt	WNT8A
	D6RF94	Proteínas Wnt	WNT8A
	E2RYF7	Proteína PBMUCL2	HCG22
15	E5RFR1	PENK (114-133)	PENK
	E7EML9	Serina proteasa 44	PRSS44
	E7EPC3	Proteínas Wnt	WNT9B
	E7EVP0	Nociceptina	PNOC
20	E9PD02	Factor de crecimiento I similar a insulina	IGF1
	E9PH60	Proteínas Wnt	WNT16
	E9PJL6	Proteínas Wnt	WNT11
25	F5GYM2	Proteínas Wnt	WNT5B
	F5H034	Proteínas Wnt	WNT5B
	F5H364	Proteínas Wnt	WNT5B
	F5H7Q6	Proteínas Wnt	WNT5B
30	F8WCM5	Proteína INS-IGF2	INS-IGF2
	F8WDR1	Proteínas Wnt	WNT2
	H0Y663	Proteínas Wnt	WNT4
	H0YK72	Subunidad catalítica del complejo señal peptidasa SEC11A	SEC11A
35	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
40	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
45	H9KV56	Subunidad beta de coriagonadotropina variante 2	CGB2
	I3L0L8	Proteínas Wnt	WNT9B
	J3KNZ1	Subunidad beta de coriagonadotropina variante 1	CGB1
	J3KP00	Subunidad beta de coriagonadotropina	CGB7
50	J3QT02	Subunidad beta de coriagonadotropina variante 1	CGB1
	O00175	Quimiocina de motivo C-C 24	CCL24
	O00182	Galectina-9	LGALS9
55	O00187	Serina proteasa de lectina de unión a manano 2	MASP2
	O00230	Cortistatina	CORT
	O00253	Proteína relacionada con el aguti	AGRP
	O00270	Receptor del ácido 12-(S)-hidroxi-5,8,10,14-eicosatetraenoico	GPR31
	O00292	Factor de determinación izquierda-derecha 2	LEFTY2
60	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
65	O00339	Matrilin-2	MATN2

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	O00391	Sulfhidril oxidasa 1	QSOX1
	O00468	Agrin	AGRN
	O00515	Ladinin-1	LAD1
10	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
15	O00622	Proteína CYR61	CYR61
	O00626	MDC (5-69)	CCL22
	O00634	Netrin-3	NTN3
	O00744	Proteína Wnt-10b	WNT10B
20	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
25	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
30	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
35	O14793	Factor de crecimiento/diferenciación 8	de MSTN
	O14904	Proteína Wnt-9a	WNT9A
	O14905	Proteína Wnt-9b	WNT9B
	O14944	Proepiregulina	EREG
40	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 metaloproteinasas con motivos de trombospondina 3	ADAMTS3
45	O15123	Angiopoyetina-2	ANGPT2
	O15130	Neuropéptido FF	NPFF
	O15197	Receptor 6 tipo B de efrina	EPHB6
	O15204	ADAM DEC1	ADAMDEC1
50	O15230	Subunidad de laminina alfa-5	LAMA5
	O15232	Matrilin-3	MATN3
	O15240	Péptido 1 regulador neuroendocrino	VEGF
	O15263	Beta-defensina 4A	DEFB4A
55	O15335	Condroadherina	CHAD
	O15393	Cadena catalítica de proteasa transmembrana serina 2	TMPRSS2
	O15444	Quimiocina motivo C-C 25	CCL25
	O15467	Quimiocina motivo C-C 16	CCL16
60	O15496	Fosfolipasa secretora A2 de grupo 10	PLA2G10
	O15520	Factor de crecimiento de fibroblastos 10	FGF10
	O15537	Retinoschisin	RS1
65	O43157	Plexin-B1	PLXNB1

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	O43184	Desintegrina y proteína 12 que contiene el dominio metaloproteinasa	ADAM12
	O43240	Calicreína-10	KLK10
	O43278	Inhibidor de proteasa tipo Kunitz 1	SPINT1
10	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
15	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
20	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
25	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
30	O43927	Quimiocina motivo C-X-C 13	CXCL13
	O60218	Aldo-ceto reductasa familia 1 miembro B10	AKR1B10
	O60235	Proteasa transmembrana serina 11D	TMPRSS11D
35	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
40	O60542	Persefina	PSPN
	O60565	Gremlin-1	GREM1
	O60575	Kazal inhibidor de serina proteasa -tipo 4	SPINK4
	O60676	Cistatina-8	CST8
45	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
50	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
55	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 de la capa intermedia de cartilago	CILP
60	O75354	Ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 6	ENTPD6
	O75386	Proteína 3 relacionada con Tubby	TULP3
	O75398	Homólogo del factor 1 de autorregulación epidérmico deformado	DEAF1
65	O75443	Alfa-tectorin	TECTA

continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	O75445	Usherin	USH2A
	O75462	Factor 1 similar al receptor de citoquinas	CRLF1
	O75487	Glipicano-4	GPC4
10	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
15	O75629	Proteína CREG1	CREG1
	O75636	Ficolin-3	FCN3
	O75711	Proteína 1 sensible a Scrapie	SCRG1
	O75715	Glutación peroxidasa secretora de epidídimo	GPX5
20	O75718	Proteína asociada al cartílago	CRTAP
	O75829	Proteína condrosurfactante	LECT1
	O75830	Serpina I2	SERPINI2
	O75882	Atractina	ATRN
25	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
30	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
35	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
40	O94919	Proteína 1 que contiene dominio de endonucleasa	ENDOD1
	O94964	Forma N-terminal	SOGA1
	O95025	Semaforina-3D	SEMA3D
	O95084	Serina proteasa 23	PRSS23
45	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
50	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
55	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
60	O95445	Apolipoproteína m	APOM
	O95450	Desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 2.	ADAMTS2
	O95460	Matrilin-4	MATN4
	O95467	Tetrapéptido LHAL	GNAS
65	O95631	Netrin-1	NTN1

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	O95633	Proteína 3 relacionada con la folistatina	FSTL3
	O95711	Antígeno Linfocítico 86	LY86
	O95715	Quimiocina 14 de motivo C-X-C	CXCL14
10	O95750	Factor de crecimiento de fibroblastos 19	FGF19
	O95760	Interleucina-33	IL33
	O95813	Cerberus	CER1
	O95841	Proteína 1 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL1
15	O95897	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
20	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
25	O95994	Homólogo de proteína 2 de gradiente anterior	AGR2
	O95998	Proteína de unión a interleucina-18	IL18BP
	O96009	Napsina-A	NAPSA
	O96014	Proteína Wnt-11	WNT11
30	P00450	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
35	P00709	Alfa-lactoalbúmina	LALBA
	P00734	Protrombina	F2
	P00738	Cadena beta de haptoglobina	HP
	P00739	Proteína relacionada con la haptoglobina	HPR
40	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
45	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
50	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
55	P01008	Antitrombina III	SERPINC1
	P01009	Alfa-1-antitripsina	SERPINA1
	P01011	Alpha-1-antichymotrypsin His-Pro-less	SERPINA3
	P01019	Angiotensina-1	AGT
60	P01023	Alfa-2-macroglobulina	A2M
	P01024	Proteína estimulante de la acilación	C3
	P01031	Cadena beta del complemento C5	C5
	P01033	Inhibidor de metaloproteinasa 1	TIMP1
65	P01034	Cistatina-C	CST3

(continuación)

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

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	P01584	Interleucina-1 beta	IL-1B
	P01588	Eritropoyetina	EPO
	P01591	Cadena J de inmunoglobulina	IGJ
10	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
15	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
20	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
25	P02647	Apolipoproteína A-I	APOA1
	P02649	Apolipoproteína E	APOE
	P02652	Apolipoproteína A-II	APOA2
	P02654	Apolipoproteína CI	APOC1
30	P02655	Apolipoproteína C-II	APOC2
	P02656	Apolipoproteína C-III	APOC3
	P02671	Cadena alfa de fibrinógeno	FGA
	P02675	Fibrinopéptido B	FGB
35	P02679	Cadena gamma de fibrinógeno	FGG
	P02741	Proteína C-reactiva	CRP
	P02743	Componente P de amiloide sérico (1-203)	APCS
40	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
45	P02750	Alfa-2-glicoproteína rica en leucina	LRG1
	P02751	UGI-Y2	FN1
	P02753	Proteína de unión al retinol 4	RBP4
50	P02760	Tripstatina	AMBP
	P02763	Glicoproteína 1 de ácido alfa-1	ORM1
	P02765	Cadena A de Alfa-2-HS-glicoproteína	AHSG
	P02766	Transtiretina	TTR
55	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
60	P02776	Factor plaquetario 4	PF4
	P02778	CXCL10 (1-73)	CXCL10
	P02786	Proteína 1 del receptor de transferrina	TFRC
	P02787	Serotransferrina	TF
65	P02788	Lactoferrina-C	LTF

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	P02790	Hemopexina	HPX
	P02808	Estaterina	Estiba
	P02810	Fosoproteína 1/2 rica en prolina ácida salival	pRH2
10	P02812	Proteína 2 salival rica en prolina salival básica	PRB2
	P02814	Péptido D1A	SMR3B
	P02818	Osteocalcina	BGLAP
	P03950	Angiogenina	ANG
15	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
20	P03973	Antileucoproteinasas	SLPI
	P04003	Cadena alfa de proteína de unión a C4b	C4BPA
	P04004	Somatomedina-B	VTN
	P04054	Fosfolipasa A2	PLA2G1B
25	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
30	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
35	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
40	P04280	Proteína 1 rica en prolina salival básica	PRB1
	P04628	Protooncogén Wnt-1	WNT1
	P04745	Alfa-amilasa 1	AMY1A
	P04746	Alfa-amilasa pancreática	AMY2A
45	P04808	Prorelaxina H1	RLN1
	P05000	Interferon omega-1	IFNW1
	P05013	Interferón alfa-6	IFNA6
50	P05014	Interferón alfa-4	IFNA4
	P05015	Interferón alfa-16	IFNA16
	P05019	Factor I de crecimiento similar a insulina	IGF1
	P05060	Péptido GAWK	CHGB
55	P05090	Apolipoproteína d	APOD
	P05109	Proteína S100-A8	S100A8
	P05111	Cadena alfa de inhibina	INHA
	P05112	Interleucina-4	IL4
	P05113	Interleucina-5	IL5
60	P05120	Inhibidor del activador de plasminógeno 2	SERPINB2
	P05121	Inhibidor del activador de plasminógeno 1	SERPINE1
	P05154	Inhibidor de la serina proteasa de plasma	SERPINA5
65	P05155	Inhibidor de la proteasa de plasma C1	SERPING1

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	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
10	P05230	Factor de crecimiento de fibroblastos 1	FGF1
	P05231	Interleucina-6	IL6
	P05305	Endotelina-1 grande	EDN1
	P05408	Péptido C-terminal	SCG5
15	P05451	Litostatina-1-alfa	REG1A
	P05452	Tetranectina	CLEC3B
	P05543	Globulina de unión a tiroxina	SERPINA7
	P05814	Beta-caseína	CSN2
20	P05997	Cadena de colágeno alfa-2 (V)	COL5A2
	P06276	Colinesterasa	BCHE
	P06307	Colecistocinina-12	CCK
	P06396	Gelsolina	GSN
25	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
30	P06744	Glucosa-6-fosfato isomerasa	GPI
	P06850	Corticoliberina	CRH
	P06858	Lipoproteína lipasa	LPL
	P06881	Péptido 1 relacionado con el gen de calcitonina	CALCA
35	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
40	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
45	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
50	P07492	Neuromedina-c	GRP
	P07498	Kappa-caseína	CSN3
	P07585	Decorina	DCN
55	P07911	Uromodulina	UMOD
	P07942	Laminina subunidad beta-1	LAMB1
	P07988	Proteína B asociada al surfactante pulmonar	SFTPB
	P07998	Ribonucleasa pancreática	RNASE1
60	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
65	P08218	Miembro 2B de la familia de elastasa tipo quimotripsina	CELA2B

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	P08253	Colagenasa tipo IV de 72 kDa	MMP2
	P08254	Estromelisina-1	MMP3
	P08294	Superóxido dismutasa extracelular [Cu-Zn]	SOD3
10	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
15	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
20	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
25	P08949	Neuromedina-B-32	NMB
	P08F94	Fibrocistina	PKHD1
	P09038	Factor de crecimiento de fibroblastos 2	FGF2
	P09228	Cistatina-SA	CST2
30	P09237	Matrilisina	MMP7
	P09238	Estromelisina-2	MMP10
	P09341	Proteína alfa regulada por el crecimiento	CXCL1
	P09382	Galectina-1	LGALS1
35	P09466	Glicodelina	PAEPS
	P09486	SPARC	SPARC
	P09529	cadena B de beta inhibina	INHBB
	P09544	Proteína Wnt-2	WNT2
40	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
45	P0C091	Proteína 3 de la matriz extracelular relacionada con FRAS1	FREM3
	P0C0L4	C4d-A	C4A
	P0C0L5	Cadena C4-B alfa del complemento	C4B
50	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
55	P0CG01	Gastroquina 3	GKN3P
	P0CG36	Proteína 1B de la familiar críptica	CFC1B
	P0CG37	Proteína críptica	CFC1
	P0CJ68	Proteína similar a la humanina 1	MTRNR2L1
60	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
65	P0CJ73	Proteína similar a la humanina 6	MTRNR2L6

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	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
10	P0DJD7	Pepsina A-4	PGA4
	P0DJD8	Pepsina A-3	PGA3
	P0DJD9	Pepsina A-5	PGA5
	P0DJI8	Proteína amiloide A	SAA1
15	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
20	P10145	MDNCF-a	IL8
	P10147	MIP-1-alfa (4-69)	CCL3
	P10163	Péptido P-D	PRB4
	P10451	Osteopontina	SPP1
25	P10599	Tiorredoxina	TXN
	P10600	Factor de crecimiento transformante beta-3	TGFB3
	P10643	Componente C7 del complemento	C7
	P10645	Vasostatina-2	CHGA
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	P12259	Factor de coagulación V	F5
	P12272	PTHrP [1-36]	PTHLH
	P12273	Proteína inducible por prolactina	PIP
65	P12544	Granzima A	GZMA

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	P12643	Proteína morfogenética ósea 2	BMP2
	P12644	Proteína morfogenética ósea 4	BMP4
	P12645	Proteína morfogenética ósea 3	BMP3
10	P12724	Proteína catiónica de eosinófila	RNASE3
	P12821	Enzima convertidora de angiotensina, forma soluble.	AS
	P12838	Defensina de neutrófilos 4	DEFA4
	P12872	Motilina	MLN
15	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
20	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
25	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
30	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
35	P14174	Factor inhibidor de la migración de macrófagos	MIF
	P14207	Receptor de folato beta	FOLR2
	P14222	Perforina-1	PRF1
	P14543	Nidogen-1	NID1
40	P14555	Fosfolipasa A2, asociada a membrana.	PLA2G2A
	P14625	Endoplasmína	HSP90B1
	P14735	Enzima degradante de insulina	IDE
	P14778	Receptor tipo 1 de interleucina, forma soluble	IL1R1
45	P14780	Metaloproteinasa 9 de matriz de 82 kDa	MMP9
	P15018	Factor inhibidor de la leucemia	LIF
	P15085	Carboxipeptidasa A1	CPA1
50	P15086	Carboxipeptidasa B	CPB1
	P15151	Receptor de poliovirus	PVR
	P15169	Cadena catalítica de la carboxipeptidasa N	CPN1
	P15248	Interleucina-9	IL9
55	P15291	N-acetilactosamina sintasa	B4GALT1
	P15309	PAPf39	ACPP
	P15328	Receptor alfa de folato	FOLR1
	P15374	Ubiquitina carboxilo terminal hidrolasa isozima L3	UCHL3
60	P15502	Elastina	ELN
	P15509	Subunidad alfa del receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	CSF2RA
	P15515	Histatina-1	HTN1
65	P15516	His3- (31-51) -péptido	HTN3

continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	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
10	P15941	Subunidad beta de Mucin-1	MUC1
	P16035	Inhibidor de metaloproteinasa 2	TIMP2
	P16112	Proteína 2 del núcleo agregano	ACAN
	P16233	Triacilglicerol lipasa pancreática	PNLIP
15	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
20	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
25	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
30	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
35	P18510	Proteína antagonista del receptor de interleucina 1	IL1RN
	P18827	Sindecán-1	SDC1
	P19021	Monooxigenasa de alfa-hidroxilación de peptidilglicina	PAM
40	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
45	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
50	P19876	Quimiocina 3 motivo C-X-C	CXCL3
	P19883	Folistatina	FST
	P19957	Elafina	PI3
	P19961	Alfa-amilasa 2B	AMY2B
55	P20061	Transcobalamina-1	TCN1
	P20062	Transcobalamina-2	TCN2
	P20142	Gastricsina	PGC
	P20155	Kazal-tipo 2 inhibidor de serina proteasa	SPINK2
60	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
65	P20396	Tiroliberina	TRH

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	P20742	Proteína de la zona de embarazo	PZP
	P20774	Mimecan	OGN
	P20783	Neurotrofina-3	NTF3
10	P20800	Endotelina-2	EDN2
	P20809	Interleucina-11	IL11
	P20827	Efrina-A1	EFNA1
	P20849	Cadena de colágeno alfa-1(IX)	COL9A1
15	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
20	P21583	Kit ligando	KITLG
	P21741	Midquina	MDK
	P21754	Proteína 3 de unión a espermatozoides de zona pelúcida	ZP3
	P21781	Factor de crecimiento de fibroblastos 7	FGF7
25	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
30	P21941	Proteína de la matriz del cartílago	MATN1
	P22003	Proteína morfogenética ósea 5	BMP5
	P22004	Proteína morfogenética ósea 6	BMP6
	P22079	Lactoperoxidasa	LPO
35	P22105	Tenascina-X	TNXB
	P22301	Interleucina-10	IL10
	P22303	Acetilcolinesterasa	ACHE
	P22352	Glutathion peroxidasa 3	GPX3
40	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
45	P22749	Granulisina	GNLY
	P22792	Subunidad 2 de carboxipeptidasa N	CPN2
	P22891	Proteína Z dependiente de la vitamina K	PROZ
50	P22894	Colagenasa de neutrófilos	MMP8
	P23142	Fibulin-1	FBLN1
	P23280	Anhidrasa carbónica 6	CA6
	P23352	Anosmina-1	KAL1
55	P23435	Cerebelina-1	CBLN1
	P23560	Factor neurotrófico derivado del cerebro	BDNF
	P23582	Péptido natriurético tipo C	NPPC
	P23946	Quimasa	CMA1
60	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
65	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
5	P24593	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 5	IGFBP5
	P24821	Tenascina	TNC
	P24855	Desoxirribonucleasa-1	DNASE1
10	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
15	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
20	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
25	P27658	Vastatina	COL8A1
	P27797	Calreticulina	CALR
	P27918	Properdina	CFP
	P28039	Aciloxiacil hidrolasa	AOAH
30	P28300	Proteína-lisina 6-oxidasa	LOX
	P28325	Cistatina D	CST5
	P28799	Granulina-1	GRN
	P29122	Proprotein subtilisina/kexin tipo 6 de proproteína convertasa	PCSK6
35	P29279	Factor de crecimiento del tejido conectivo	CTGF
	P29320	Receptor 3 de efrina tipo A	EPHA3
	P29400	Cadena de colágeno alfa-5 (IV)	COL4A5
40	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
45	P30990	Neurotensina/neuromedina N	NTS
	P31025	Lipocalina-1	LCN1
	P31151	Proteína S100-A7	S100A7
50	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
55	P32881	Interferón alfa-8	IFNA8
	P34096	Ribonucleasa 4	RNASE4
	P34130	Neurotrofina-4	NTF4
	P34820	Proteína morfogenética ósea 8B	BMP8B
60	P35030	Tripsina-3	PRSS3
	P35052	Glipican-1 secretado	GPC1
	P35070	Betacelulina	BTC
	P35225	Interleucina-13	IL13
65	P35247	Proteína D asociada a surfactante pulmonar	SFTPD

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	P35318	ADM	ADM
	P35542	Proteína amiloide A-4 sérica	SAA4
	P35555	Fibrilina-1	FBN1
	P35556	Fibrilina-2	FBN2
10	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
15	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
20	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
25	P39900	Metalooelastasa de macrófagos	MMP12
	P39905	Factor neurotrófico derivado de la línea celular glial	GDNF
	P40225	Trombopoyetina	THPO
30	P40967	M-alfa	PMEL
	P41159	Leptina	LEP
	P41221	Proteína Wnt-5a	WNT5A
	P41222	Prostaglandina-H2 D-isomerasa	PTGDS
35	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
40	P42830	ENA-78 (9-78)	CXCL5
	P43026	Factor de crecimiento/diferenciación 5	GDF5
	P43251	Biotinidasa	BTD
	P43652	Afamina	AFM
45	P45452	Colagenasa 3	MMP13
	P47710	Casoxina-D	CSN1S1
	P47929	Galectina-7	LGALS7B
	P47972	Pentraxina-2 neuronal	NPTX2
50	P47989	Xantina oxidasa	XDH
	P47992	Linfotactina	XCL1
	P48023	Miembro 6 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral, forma de membrana	FASLG
55	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
60	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
65	P48745	Homólogo de proteína NOV	NOV

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	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
10	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	Caliceína-7	KLK7
15	P49863	Granzima k	GZMK
	P49908	Selenoproteína P	SEPP1
	P49913	Proteína antibacteriana FALL-39	CAMP
	P50607	Homólogo de proteínas Tubby	TUB
20	P51124	Granzima m	GZMM
	P51512	Metaloproteinasa de matriz 16	MMP16
	P51654	Glipicano-3	GPC3
25	P51671	Eotaxina	CCL11
	P51884	Lumican	LUM
	P51888	Prolargina	PRELP
	P52798	Efrina-A4	EFNA4
30	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
35	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
40	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
45	P55081	Proteína asociada a microfibrillas 1	MFAP1
	P55083	Glicoproteína asociada a microfibrillas 4	MFAP4
	P55107	Proteína morfogénica ósea 3B	GDF10
	P55145	Factor neurotrófico derivado de astrocitos mesencefálicos	MANF
50	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
55	P55789	Sulfhidril oxidasa ALR ligada a FAD	GFER
	P56703	Protooncogén Wnt-3	WNT3
	P56704	Proteína Wnt-3a	WNT3A
	P56705	Proteína Wnt-4	WNT4
60	P56706	Proteína Wnt-7b	WNT7B
	P56730	Neurotripsina	PRSS12
	P56851	Proteína secretora del epidídimo E3-beta	EDDM3B
65	P56975	Neuregulina-3	NRG3

continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	P58062	Kazal inhibidor de serina proteasa -tipo 7	SPINK7
	P58215	Homólogo 3 de Lisil oxidasa	LOXL3
	P58294	Proquineticina-1	PROK1
	P58335	Receptor de toxina del ántrax 2	ANTXR2
10	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
15	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
20	P59827	Miembro 4 de la familia B que contiene pliegues BPI	BPIFB4
	P59861	Beta-defensina 131	DEFB131
	P60022	Beta-defensina 1	DEFB1
25	P60153	Proteína 9 similar a la ribonucleasa inactiva	RNASE9
	P60827	Preteína 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
30	P61109	Proteína regulada por andrógenos en el riñón	KAP
	P61278	Somatostatina-14	SST
	P61366	Osteocrina	OSTN
	P61626	Lisozima c	LYZ
35	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
40	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
45	P78333	Glipican Secretado-5	GPC5
	P78380	Receptor de lipoproteínas de baja densidad oxidadas 1	OLR1
	P78423	Fractalkine procesado	CX3CL1
	P78509	Reelina	RELN
50	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
55	P80162	Quimiocina 6 motivo C-X-C	CXCL6
	P80188	Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos	LCN2
	P80303	Nucleobindin-2	NUCB2
	P80511	Calcitermina	S100A12
60	P81172	Hepcidina-25	HEMP
	P81277	Péptido de liberación de prolactina	PRLH
	P81534	Beta-defensina 103	DEFB103A
65	P81605	Dermidina	DCD

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	P82279	Homólogo 1 de porciones de proteínas	CRB1
	P82987	Proteína 3 similar a ADAMTS	ADAMTSL3
	P83105	Serina proteasa HTRA4	HTRA4
10	P83110	Serina proteasa HTRA3	HTRA3
	P83859	Neuropéptido orexigénico QRFP	QRFP
	P98088	Mucin-5AC	MUC5AC
	P98095	Fibulina-2	FBLN2
15	P98160	Proteína de núcleo proteoglicano de heparán sulfato específico de membrana basal	HSPG2
	P98173	Proteína FAM3A	FAM3A
	Q00604	Norrin	NDP
	Q00796	Sorbitol deshidrogenasa	SORDO
20	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
25	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
30	Q02383	Semenogelina-2	SEMG2
	Q02388	Cadena de colágeno alfa-1 (VII)	COL7A1
	Q02505	Mucina-3A	MUC3A
	Q02509	Otoconin-90	OC90
35	Q02747	Guanilina	GUCA2A
	Q02763	Receptor de angiopoyetina-1	TEK
	Q02817	Mucin-2	MUC2
	Q02985	Preteína 3 relacionada con el factor H del complemento	CFHR3
40	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
45	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
50	Q04900	Proteína de núcleo de sialomucina 24	CD164
	Q05315	Eosinófilos lisosofolipasa	CVX
	Q05707	Cadena de colágeno alfa-1 (XIV)	COL14A1
	Q05996	Proteína 2 de unión a espermatozoos de la zona pelúcida procesada	ZP2
55	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
60	Q07325	Quimiocina 8 motivo C-X-C motivo 9	CXCL9
	Q07507	Dermatopontina	DPT
	Q075Z2	Agglutinante de homólogo 1 de proteína espermática	BSPH1
	Q07654	Factor de trébol 3	TFF3
65	Q07699	Subunidad de canal de sodio beta-1	SCN1B

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	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
10	Q08629	Testican-1	SPOCK1
	Q08648	Antígeno 11B asociado a esperma	SPAG11B
	Q08830	Proteína 1 similar a fibrinógeno	FGL1
15	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
20	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 esperma 4 de zona pelúcida	ZP4
25	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
30	Q13093	Factor de activación plaquetaria acetilhidrolasa	PLA2G7
	Q13103	Fosfoproteína secretada 24	SPP2
	Q13162	Peroxiredoxina-4	PRDX4
	Q13201	Glucoproteína plaquetaria la *	MMRN1
35	Q13214	Semaforina-3B	SEMA3B
	Q13219	Pappalisina-1	PAPPA
	Q13231	Quitotriosidasa-1	CHIT1
	Q13253	Noggin	NOG
40	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
45	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
50	Q13443	Preoteína 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
55	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
60	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
65	Q14118	Distroglicano	DAG1

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	Q14314	Fibroleucina	FGL2
	Q14393	Proteína 6 específica de detención del crecimiento	GAS6
	Q14406	Similar a la hormona 1 de somatomammotropina coriónica	CSHL1
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	Q15485	Ficolin-2	FCN2
	Q15517	Corneodesmosina	CDSN
	Q15582	Proteína ig-h3 inducida por el factor beta de crecimiento transformante	TGFBI
50	Q15661	Triptasa alfa/beta-1	TPSAB1
	Q15726	Metastina	KISS1
	Q15782	Proteína 2 similar a Quitinasa-3	CHI3L2
	Q15828	Cistatina-M	CST6
55	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
60	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
65	Q16610	Proteína 1 de matriz extracelular	ECM1

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	Q16619	Cardiotrofina-1	CTF1
	Q16623	Sintaxina-1a	STX1A
	Q16627	HCC-1(9-74)	CCL14
	Q16651	Cadena ligera de protasina	PRSS8
10	P16661	Péptido 2 de C-activación de ciclasa de guanilato	GUCA2B
	P16663	CCL15(29-92)	CCL15
	Q16674	Proteína reguladora del crecimiento derivada del melanoma	MIA
	Q16769	Glutaminil-péptido ciclotransferasa	QPCT
15	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
20	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
25	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
30	Q2MKA7	R-espondina-1	RSPO1
	Q2MV58	Tectónica-1	TCTN1
	Q2TAL6	Brorin	VWC2
	Q2UY09	Cadena de colágeno alfa-1 (XXVIII)	COL28A1
35	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
40	Q30KQ1	Beta-defensina 133	DEFB133
	Q30KQ2	Beta-defensina 130	DEFB130
	Q30KQ4	Beta-defensina 116	DEFB116
	Q30KQ5	Beta-defensina 115	DEFB115
45	Q30KQ6	Beta-defensina 114	DEFB114
	Q30KQ7	Beta-defensina 113	DEFB113
	Q30KQ8	Beta-defensina 112	DEFB112
	Q30KQ9	Beta-defensina 110	DEFB110
50	Q30KR1	Beta-defensina 109	DEFB109P1
	P32P28	Prolil 3-hidroxilasa 1	LEPRE1
	Q3B7J2	Proteína 2 que contiene el dominio de la glucosa-fructosa oxidoreductasa	GFOD2
	Q3SY79	Proteínas Wnt	WNT3A
55	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
60	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
65	Q4QY38	Beta-defensina 134	DEFB134

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	Q4VAJ4	Proteínas Wnt	WNT10B
	Q4W5P6	Proteína TMEM155	TMEM155
	Q4ZHG4	Proteína 1 que contiene dominio de fibronectina tipo III	FNDC1
10	Q53H76	Fosfolipasa A1 miembro A	PLA1A
	Q53RD9	Fibulin-7	FBLN7
	Q53S33	Proteína 3 similar a Bola	BOLA3
	Q5BLP8	Proteína similar a neuropéptido C4orf48	C4orf48
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	Q5T4F7	Proteína 5 relacionada con frizzled secretada	SFRP5
	Q5T4W7	Artemina	ARTN
	Q5T7M4	Proteína FAM132A	FAM132A
	Q5TEH8	Proteínas Wnt	WNT2B
45	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
50	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
55	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
60	Q5VYY2	Miembro M de la lipasa	LIPM
	Q5W186	Cistatina-9	CST9
	Q5W5W9	Proteína 18 específica endocrina regulada	RESP18
	Q5XG92	Carboxilesterasa 4A	CES4A
65	Q63HQ2	Pikachurina	EGFLAM

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	Q641Q3	Proteína similar a la meteorina	METRNL
	Q66K79	Carboxipeptidasa Z	CPZ
	Q685J3	Mucin-17	MUC17
10	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
15	Q6BAA4	similar a receptor Fc B	FCRLB
	Q6E0U4	Dermokina	DMKN
	Q6EMK4	Vasorina	VASN
	Q6FHJ7	Proteína 4 relacionada con frizzled secretada	SFRP4
20	Q6GPI1	Cadena B de quimotripsina B2	CTRB2
	Q6GTS8	Probable carboxipeptidasa PM20D1	PM20D1
	Q6H9L7	Isthmin-2	ISM2
	Q6IE36	Homólogo 2 de ovostatina	OVOS2
25	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
30	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
35	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
40	Q6NUJ1	Similar a saposina A	PSAPL1
	Q6P093	Similar a deacetilasa arilacetamida 2	AADA2L2
	Q6P4A8	Similar a Fosfolipasa B 1	PLBD1
	Q6P5S2	UPF0762 proteína C6orf58	C6orf58
45	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
50	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
55	Q6SPF0	Aterina	SAMD1
	Q6UDR6	Inhibidor de proteasa 4 tipo Kunitz	SPINT4
	Q6URK8	Proteína expresada en testículos, próstata y placenta.	TEPP
	Q6UW01	Cerebelina-3	CBLN3
60	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
65	Q6UW88	Epigen	EPGN

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	Q6UWE3	Proteína 2 similar a colipasa	CLPSL2
	Q6UWF7	Miembro 4 de la familia NXPE	NXPE4
	Q6UWF9	Proteína FAM180A	FAM180A
10	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
15	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
20	Q6UWT2	Adropina	ENHO
	Q6UWU2	Proteína similar a beta-galactosidasa-1	GLB1L
	Q6UWW0	Lipocalina-15	LCN15
	Q6UWX4	Proteína 2 similar a HHIP	HHIPL2
25	Q6UWY0	Arilsulfatasa K	ARSK
	Q6UWY2	Serina proteasa 57	PRSS57
	Q6UWY5	Proteína 1 similar a olfactomedina	OLFML1
	Q6UX06	Olfactomedina-4	OLFM4
30	Q6UX07	Miembro 13 de la familia SDR de deshidrogenasa/reductasa	DHRS13
	Q6UX39	amelotina	AMTN
	Q6UX46	Proteína FAM150B	FAM150B
	Q6UX73	UPF0764 proteína C16orf89	C16orf89
35	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
40	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
45	Q6UXI7	Vitrina	VIT
	Q6UX19	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
50	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
55	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
60	Q6WN34	Proteína 2 similar a Chordin	CHRDL2
	Q6WR10	Miembro 10 de la superfamilia de inmunoglobulina	IGSF10
	Q6X4U4	Proteína 1 que contiene el dominio de esclerostina	SOSTDC1
65	Q6X784	Proteína 2 de unión a zona pelúcida	ZPBP2

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	Q6XE38	Miembro 4 de la familia 1D de secretoglobina	SCGB1D4
	Q6XPR3	Repetina	RPTN
	Q6XZB0	Miembro de lipasa I	LIP1
10	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
15	Q6ZRP7	Sulfhidril oxidasa 2	QSOX2
	Q6ZWJ8	Proteína similar a Kielin/Chordin	KCP
	Q75N90	Fibrilina-3	FBN3
	Q765I0	Urotensina-2B	UTS2D
20	Q76B58	Proteína FAM5C	FAM5C
	Q76LX8	Desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 13	ADAMTS13
	Q76M96	Proteína 80 que contiene el dominio de superhélice	CCDC80
	Q7L1S5	Sulfotransferasa 9 de Carbohidratos	CHST9
25	Q7L513	Similar a receptor Fc A	FCRLA
	Q7L8A9	Vasohibina-1	VASH1
	Q7RTM1	Otopetrina-1	OTOP1
	Q7RTW8	Otoancorin	OTOA
30	Q7RTY5	Serina proteasa 48	PRSS48
	Q7RTY7	Ovocimasa-1	OVCH1
	Q7RTZ1	Ovocimasa-2	OVCH2
	Q7Z304	Proteína 2 que contiene el dominio MAM	MAMDC2
35	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
40	Q7Z4W2	Proteína similar a la lisozima 2	LYZL2
	Q7Z5A4	Serina proteasa 42	PRSS42
	Q7Z5A7	Proteína FAM19A5	FAM19A5
	Q7Z5A8	Proteína FAM19A3	FAM19A3
45	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
50	Q7Z5L3	Proteína 2 similar a Complemento C1q 2	C1QL2
	Q7Z5L7	Podocan	PODN
	Q7Z5P4	17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 13	HSD17B13
	Q7Z5P9	Mucin-19	MUC19
55	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
60	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
65	Q86TH1	Proteína 2 similar a ADAMTS	ADAMTSL2

continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	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
10	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
15	Q86WN2	Interferon epsilon	IFNE
	Q86WS3	Proteína similar a específica de placenta 1	PLAC1L
	Q86X52	Condroitin sulfato sintasa 1	CHSY1
	Q86XP6	Gastroquina-2	GKN2
20	Q86XS5	Proteína 5 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL5
	Q86Y27	Antígeno 5 de melanoma B	BAGE5
	Q86Y28	Antígeno 4 de melanoma B	BAGE4
25	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
30	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
35	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
40	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
45	Q8IUX7	Proteína 1 de unión al potenciador de adipocitos	AEBP1
	Q8IUX8	Proteína 6 similar al factor de crecimiento epidérmico	EGFL6
	Q8IVL8	Carboxipeptidasa O	CPO
50	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
55	Q8IWL1	Proteína A2 asociada al surfactante pulmonar	SFTPA2
	Q8IWL2	Proteína A1 asociada al surfactante pulmonar	SFTPA1
	Q8IWV2	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
60	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
65	Q8IYD9	Proteína 2 de susceptibilidad al adenoma de pulmón	LAS2

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	Q8IYP2	Serina proteasa 58	PRSS58
	Q8IYS5	Receptor similar a inmunoglobulina asociado a osteoclastos	OSCAR
	Q8IZC6	Cadena de colágeno alfa-1 (XXVII)	COL27A1
10	Q8IZJ3	Proteína 8 que contiene el dominio alfa-2-macroglobulina similar a C3 y PZP	CPAMD8
	Q8IZN7	Beta-defensina 107	DEFB107B
	Q8NOV4	Miembro 2 de la familia LGI de repetición rico en leucina	LGI2
	Q8N104	Beta-defensina 106	DEFB106B
15	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
20	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
25	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
30	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
35	Q8N475	Proteína 5 relacionada con la folistatina	FSTL5
	Q8N4F0	Miembro 2 e la familia B que contiene pliegues BPI	BPIFB2
	Q8N4T0	Carboxipeptidasa A6	CPA6
	Q8N5W8	Proteína FAM24B	FAM24B
40	Q8N687	Beta-defensina 125	DEFB125
	Q8N688	Beta-defensina 123	DEFB123
	Q8N690	Beta-defensina 119	DEFB119
	Q8N6C5	Miembro 1 e la superfamilia de inmunoglobulinas	IGSF1
45	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
50	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
55	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 oxidasa	PCYOX1L
60	Q8NBP7	Proteína convertasa subtilisina/kexin tipo 9	PCSK9
	Q8NBQ5	Estradiol 17-beta-deshidrogenasa 11	HSD17B11
	Q8NBV8	Sinaptotagmina-8	SYT8
	Q8NCC3	Grupo XV fosfolipasa A2	PLA2G15
65	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
5	Q8NCW5	NAD(P)H-hidrato epimerasa	APOA1BP
	Q8NDA2	Hemicentina-2	HMCN2
	Q8NDX9	Proteína G5b del locus del complejo de linfocito antígeno 6	LY6G5B
10	Q8NDZ4	Proteína 1 deletada en autismo	C3orf58
	Q8NEB7	Proteína de unión a la acrosina	ACRBP
	Q8NES8	Beta-defensina 124	DEFB124
	Q8NET1	Beta-defensina 108B	DEFB108B
15	Q8NEX5	Proteína WFDC9	WFDC9
	Q8NEX6	Proteína WFDC11	WFDC11
	Q8NF86	Serina proteasa 33	PRSS33
	Q8NFM7	Receptor D de interleucina-17	IL17RD
20	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
25	Q8NG35	Beta-defensina 105	DEFB105B
	Q8NG41	Neuropéptido B-23	NPB
	Q8NHW6	Otospiralina	MUESTRA
	Q8NI99	Proteína 6 relacionada con la angiopoyetina	ANGPTL6
30	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
35	Q8TAX7	Mucin-7	MUC7
	Q8TB22	Proteína 20 asociada a la espermatogénesis	SPATA20
	Q8TB73	Proteína NDNF	NDNF
	Q8TB96	Proteína inmunomoduladora de células T	ITFG1
40	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
45	Q8TD46	Receptor 1 de glicoproteína CD200 de superficie celular	CD200R1
	Q8TDE3	Ribonucleasa 8	RNASE8
	Q8TDF5	Proteína 1 similar a neuropilina y tolloide	NETO1
50	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
55	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
60	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
65	Q8WU66	Proteína TSPEAR	TSPEAR

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	Q8WUA8	Tsukushin	TSKU
	Q8WUF8	Proteína FAM172A	FAM172A
	Q8WUJ1	Neuferricina	CYB5D2
	Q8WUY1	UPF0670 proteína THEM6	THEM6
10	Q8WVN6	Proteína 1 secretada y de transmembrana	SECTM1
	Q8WVQ1	Nucleotidasa 1 activada por calcio soluble	CANT1
	Q8WWA0	Intelectina-1	ITLN1
	Q8WWG1	Neuregulina-4	NRG4
15	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
20	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
25	Q8WXD2	Secretogranina-3	SCG3
	Q8WXF3	Cadena de Relaxina-3 A	RLN3
	Q8WXI7	Mucin-16	MUC16
	Q8WXQ8	Carboxipeptidasa A5	CPA5
30	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
35	Q92520	Proteína FAM3C	FAM3C
	Q92563	Testican-2	SPOCK2
	Q92583	Quimocina 17 de motivo C-C	CCL17
	Q92626	Homólogo de peroxidasa	PXDN
40	Q92743	Serina proteasa HTRA1	HTRA1
	Q92752	Tenascina-R	TNR
	Q92765	Proteína 3 relacionada con frizzled secretada	FRZB
	Q92819	Hialuronan sintasa 2	HAS2
45	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
50	Q92874	similar a Desoxirribonucleasa 1 2	DNASE1L2
	Q92876	Caliceína-6	KLK6
	Q92913	Factor de crecimiento de fibroblastos 13	FGF13
	Q92954	Parte C-terminal de proteoglicano 4	PRG4
55	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
60	Q95460	Proteína génica relacionada con la clase I del complejo de histocompatibilidad principal	MR1
	Q969D9	Linfopoyetina del estroma tímico	TSLP
65	Q969E1	Péptido antimicrobiano 2 expresado en el hígado	LEAP2

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	Q969H8	UPF0556 proteína C19orf10	C19orf10
	Q969Y0	Miembro 3 de la familia NXPE	NXPE3
	Q96A54	Proteína 1 del receptor de adiponectina	ADIPOR1
10	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
15	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
20	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
25	Q96EE4	Proteína 126 que contiene el dominio de superhélice	CCDC126
	Q96GS6	Proteína FAM108A1 que contiene el dominio abhidrolasa	FAM108A1
	Q96GW7	Proteína de núcleo de brevican	BCAN
	Q96HF1	Proteína 2 relacionada con frizzled secretada	SFRP2
30	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
	Q96I18	Proteína 3 que contiene el dominio de homología de calponina y repetición rica en leucinas	LRCH3
35	Q96IY4	Carboxipeptidasa B2	CPB2
	Q96JB6	Homólogo 4 de Lisil oxidasa	LOXL4
	Q96JK4	Proteína 1 similar a HHIP	HHIPL1
	Q96KN2	Beta-ala-his dipeptidasa	CNDP1
40	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
45	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
50	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	WFIKKN1
	Q96NZ9	Proteína ácida rica en prolina 1	PRAP1
55	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
60	Q96PH6	Beta-defensina 118	DEFB118
	Q96PL1	Miembro 2 de la familia 3A de secretoglobina	SCGB3A2
	Q96PL2	Beta-tectorina	TECTB
65	Q96QH8	Proteína 5 asociada a acrosoma de esperma	SPACA5

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	Q96QR1	Miembro 1 de la familia 3A de secretoglobina	SCGB3A1
	Q96QU1	Protocadherina-15	PCDH15
	Q96QV1	Proteína que interactúa con Hedgehog	HHIP
10	Q96RW7	Hemicentina-1	HMCN1
	Q96S42	Homólogo nodal	NODAL
	Q96S86	Proteína 3 de enlace a hialuronano y proteoglicano	HAPLN3
	Q96SL4	Glutation peroxidasa 7	GPX7
15	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
20	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
25	Q99542	Metaloproteinasa 19 de matriz	MMP19
	Q99574	Neuroserpina	SERPINI1
	Q99584	Proteína S100-A13	S100A13
	Q99616	Quimiocina 13 motivo C-C	CCL13
30	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
35	Q99731	Quimiocina 19 Motivo C-C	CCL19
	Q99748	Neurturina	NRTN
	Q99935	Proteína 1 rica en prolina	PROL1
	Q99942	E3 ubiquitina-proteína ligasa RNF5	RNF5
40	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
45	Q99983	Osteomodulina	OMD
	Q99985	Semaforina-3C	SEMA3C
	Q99988	Factor crecimiento/diferenciación 15	GDF15
50	Q9BPW4	Apolipoproteína L4	APOL4
	Q9BQ08	Beta similar a resistina	RETNLB
	Q9BQ16	Testican-3	SPOCK3
	Q9BQ51	Ligando 2 de muerte celular programada 1	PDCD1LG2
55	Q9BQB4	Esclerostina	SOST
	Q9BQ14	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
60	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
65	Q9BSG5	Retbindina	RTBDN

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	Q9BT30	Dioxigenasa ABH7 dependiente de alfa-cetoglutarato probable	ALKBH7
	Q9BT56	Espexina	C12orf39
	Q9BT67	Proteína 1 que interactúa con la familia NEDD4	NDFIP1
10	Q9BTY2	Alfa-L-fucosidasa plasmática	FUCA2
	Q9BU40	Proteína 1 similar a Cordina	CHRD1
	Q9BUD6	Espondina-2	SPON2
	Q9BUN1	Proteína MENT	MENT
15	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
20	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
25	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
30	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
35	Q9BXS0	Cadena de colágeno alfa-1 (XXV)	COL25A1
	Q9BXX0	EMILIN-2	EMILIN2
	Q9BXY4	R-espondina-3	RSPO3
40	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
45	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
50	Q9BZ76	Similar a proteína 3 asociada a contactina	CNTNAP3
	Q9BZG9	Proteína 1 similar a Ly-6/neurotoxina	LYNX1
	Q9BZJ3	Triptasa delta	TPSD1
55	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
60	Q9C0B6	Proteína FAM5B	FAM5B
	Q9GZM7	Similar a antígeno de nefritis tubulointerstitial	TINAGL1
	Q9GZN4	Serina proteasa 4 específica del cerebro	PRSS22
65	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
5	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
10	Q9GZX9	Homólogo 1 de proteína de gastrulación torcida	TWSG1
	Q9GZZ7	Receptor alfa-4 de la familia GDNF	GFRA4
	Q9GZZ8	Lacritina de glicoproteína extracelular	LACRT
15	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
20	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
25	Q9H1M3	Beta-defensina 129	DEFB129
	Q9H1M4	Beta-defensina 127	DEFB127
	Q9H1Z8	Augurina	C2orf40
	Q9H239	Metaloproteinasa-28 de matriz	MMP28
30	Q9H2A7	Quimiocina 16 motivo C-X-C	CXCL16
	Q9H2A9	Sulfotransferasa 8 de carbohidratos	CHST8
	Q9H2R5	Calicreína-15	KLK15
	Q9H2X0	Cordina	CHRD
35	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
40	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
45	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
50	Q9H6B9	Epóxido hidrolasa 3	EPHX3
	Q9H6E4	Proteína 134 que contiene el dominio de superhélice	CCDC134
	Q9H741	UPF0454 proteína C12orf49	C12orf49
	Q9H772	Gremlin-2	GREM2
55	Q9H7Y0	Delecionada en proteína 1 relacionada con el autismo	CXorf36
	Q9H8L6	Multimerina-2	MMRN2
	Q9H9S5	Proteína relacionada con Fukutina	FKRP
60	Q9HAT2	Sialato O-acetilesterasa	SIAE
	Q9HB40	Serina carboxipeptidasa inducible por retinoides	SCPEP1
	Q9HB63	Netrin-4	NTN4
	Q9HBJ0	Proteína 1 específica de la placenta	PLAC1
65	Q9HC23	Prokineticina-2	PROK2

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	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
10	Q9HCB6	Espondina-1	SPON1
	Q9HCQ7	Neuropéptido NPSF	NPVF
	Q9HCT0	Factor de crecimiento de fibroblastos 22	FGF22
	Q9HD89	Resistina	DIR
15	Q9NNX1	Tuftelina	TUFT1
	Q9NNX6	Antígeno CD209	CD209
	Q9NP55	Miembro 1 de la familia A que contiene pliegues BPI	BPIFA1
	Q9NP70	Ameloblastina	AMBN
20	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
25	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
30	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
35	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
40	Q9NRC9	Otoraplina	OTOR
	Q9NRE1	Metaloproteinasa de la matriz 26	MMP26
	Q9NRJ3	Quimiocina 28 motivo C-C	CCL28
	Q9NRM1	Enamelina	ENAM
45	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
50	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
55	Q9NT22	EMILIN-3	EMILIN3
	Q9NTU7	Cerebelina-4	CBLN4
	Q9NVR0	Proteína 11 similar a Kelch	KLHL11
	Q9NWH7	Proteína 6 asociada a espermatogénesis	SPATA6
60	Q9NXC2	Proteína 1 que contiene el dominio de la glucosa-fructosa oxidorreductasa	GFOD1
	Q9NY56	Proteína de unión al olorizante 2a	OBP2A
	Q9NY84	Molécula vascular no inflamatoria 3	VNN3
	Q9NZ20	Fosfolipasa A2 secretora del Grupo 3	PLA2G3
65	Q9NZC2	Receptor de activación expresado en células mieloides 2	TREM2

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	Q9NZK5	Adenosina desaminasa CECR1	CECR1
	Q9NZK7	Fosfolipasa secretora A2 del grupo IIE	PLA2G2E
	Q9NZP8	Proteína similar al subcomponente C1r del complemento	C1RL
10	Q9NZV1	Proteína de la neurona motora 1 rica en cisteína	CRIM1
	Q9NZW4	Sialoproteína dentina	DSPP
	Q9P0G3	Calicreína-14	KLK14
	Q9P0W0	Interferón kappa	IFNK
15	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 metaloproteinasas con motivos de trombospondina 9.	ADAMTS9
20	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
25	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
30	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
35	Q9UBX5	Fibulina-5	FBLN5
	Q9UBX7	Calicreína-11	KLK11
	Q9UEF7	Cloto	KL
	Q9UFP1	Proteína FAM198A	FAM198A
40	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
45	Q9UHF1	Proteína 7 similar al factor de crecimiento epidérmico	EGFL7
	Q9UHG2	ProSAAS	PCSK1N
	Q9UH18	Desintegrina A y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 1	ADAMTS1
50	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
55	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
60	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
65	Q9UKJ1	Receptor alfa tipo similar a inmunoglobulina emparejada	PILRA

(continuación)

	ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen
5	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
10	Q9UKQ9	Calicreína-9	KLK9
	Q9UKR0	Calicreína-12	KLK12
	Q9UKR3	Calicreína-13	KLK13
	Q9UKU9	Proteína relacionada con la angiopoyetina 2	ANGPTL2
15	Q9UKZ9	Potenciador 2 de procolágeno C-endopeptidasa	PCOLCE2
	Q9UL52	Cadena no catalítica de proteasa serina 11E de transmembrana	TMPRSS11E
	Q9ULC0	Endomucina	EMCN
	Q9ULI3	Homólogo 1 de proteína HEG	HEG1
20	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
25	Q9UM22	Proteína 1 relacionada con endimina 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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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 transmembrana	TMED7
	Q9Y3E2	Proteína 1 similar a Bola	BOLA1
60	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
65	Q9Y512	Protocadherina alfa-10	PCDHA10

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la Proteína	Nombre del Gen	
5	Q9Y513	Protocadherina alfa-1	PCDHA1
	Q9Y5K2	Calicreína-4	KLK4
	Q9Y5L2	Proteína asociada a la gota de lípidos inducible por hipoxia	HILPDA
10	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
15	Q9Y5X9	Lipasa endotelial	LIPG
	Q9Y625	Glipicano-6 secretado	GPC6
	Q9Y646	Carboxipeptidasa Q	CPQ
	Q9Y6C2	EMILIN-1	EMILIN1
20	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
25	Q9Y6N6	Subunidad gamma-3 de laminina	LAMC3
	Q9Y6R7	Proteína de unión a IgGfc	FCGBP
	Q9Y6Y9	Antígeno de linfocitos 96	LY96
	Q9Y6Z7	Collectina-10	COLEC10

30 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 Proteína de Fusión Terapéutica, en donde la proteína terapéutica codificada se elige de homólogos de mamíferos u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de las proteínas secretadas enumeradas en la Tabla 1 para el tratamiento de las enfermedades definidas en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, los homólogos de mamífero 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.

45 En algunas realizaciones, la proteína terapéutica se elige de las proteínas secretadas supuestas enumeradas en la Tabla 2; por tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una Proteína de Fusión Terapéutica, en donde la proteína terapéutica codificada es una enumerada en la Tabla 2 (o un homólogo de la misma, como se trata a continuación) para tratar enfermedades definidas en las reivindicaciones, junto con otros componentes expuestos en la presente.

50 **Tabla 2: Proteínas secretadas supuestas.**

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen	
55	A6NGW2	Proteína similar a estereocilina supuesta	STRCP1
	A6NIE9	Serina proteasa 29 Supuesta	PRSS29P
60	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
65	A8MXU0	beta-defensina 108a supuesta	DEFB108P1

(continuación)

ID de Uniprot	Nombre de la proteína	Nombre del gen	
5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	Q9UKY3	Carboxilesterasa inactiva 4 supuesta	CES1P1

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 de Fusión Terapéutica, en donde la proteína terapéutica se elige de homólogos de mamíferos u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de una proteína enumerada en la Tabla 2 para el tratamiento de enfermedades definidas en las reivindicaciones. 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, la proteína terapéutica se elige de las proteínas lisosomales y relacionadas enumeradas en la Tabla 3; por tanto, las composiciones de la invención pueden comprender un ARNm que codifica una Proteína de Fusión Terapéutica, en donde la proteína terapéutica es una enumerada en la Tabla 3 (o un homólogo de las mismas, como se trata más adelante) para el tratamiento de enfermedades definidas en las reivindicaciones, junto con otros componentes expuestos en la presente

**Tabla 3:** Proteínas lisosomales y relacionadas.

	α-fucosidasa
	α-galactosidasa
55	α-glucosidasa
	α-iduronidasa
	α-manosidasa
	α-N-acetilgalactosammidasa (α-galactosidasa B)
60	β-galactosidasa
	β-glucuronidasa
	β-hexosaminidasa
65	β-manosidasa

(continuación)

	3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) liasa
	3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
5	3-O-sulfogalactosol cerebroside sulfatasa (arilsulfatasa A)
	acetil-CoA transferasa
	alfa-glucosidasa ácida
10	ceramidasa ácida
	lipasa ácida
	fosfatasa ácida
	esfingomielinasa ácida
15	alfa-galactosidasa A
	arilsulfatasa A
	beta-galactosidasa
	beta-glucocerebrosidasa
20	beta-hexosaminidasa
	biotinidasa
	catepsina A
	catepsina K
25	CLN3
	CLN5
	CLN6
	CLN8
30	CLN9
	transportador de cistina (cistinosina)
	Subunidad beta3A de proteína citosólica del complejo adaptador proteína-3, AP3
	enzima generadora de formilglicina (FGE)
35	galactocerebrosidasa
	galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT)
	galactosa 6-sulfato sulfatasa (también conocida como N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa)
	glucocerebrosidasa
40	glucuronato sulfatasa
	glucuronidasa
	enzimas de escisión de glicoproteínas
	enzimas de escisión de glicosaminoglicanos
45	glicosilasparaginasa (aspartilglucosaminidasa)
	GM2-AP
	Heparina-alfa-glucosaminida N-acetiltransferasa (HGSNAT, TMEM76)
	Heparan sulfatasa
50	hexosaminidasa A proteasas lisosomales metilmalonil-CoA mutasa
	hialuronidasa
	Iduronato sulfatasa
55	LAMP-2
	α-manosidasa lisosomal
	p40 lisosomal(C2orf18)
	Dominio de la superfamilia de facilitadores principal que contiene 8 proteínas (MFSD8 o CLN7)
60	N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa
	N-acetil glucosamina 6-sulfatasa
	N-acetil glucosaminidasa
65	N-acetilglucosamina-1-fosfato transferasa

(continuación)

	NPC1
	NPC2
5	palmitoil-proteína tioesterasa
	palmitoil-proteína tioesterasa (CLN1)
	Saposina A (proteína activadora de esfingolípido A)
	Saposina B (proteína activadora de esfingolípido B)
10	Saposina C (proteína activadora del esfingolípido C)
	Saposina D (proteína activadora de esfingolípido D)
	transportador de ácido siálico (sialina)
	sialidasa
15	sialina
	sulfatasa
	Proteína transmembrana 74 (TMEM74)
	tripeptidil-peptidasa
20	tripeptidil-peptidasa I (CLN2)
	UDP-N-acetilglucosamina-fosfotransferasa

La información sobre las proteínas lisosómicas está disponible en Lubke et al., "Proteomics of the Lysosome", *Biochim Biophys Acta*. (2009) 1793: 625-635. En algunas realizaciones, las proteínas enumeradas en la Tabla 3 y codificadas por el 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 de la invención proporcionan la administración de uno o más ARNm que codifican una Proteína de Fusión Terapéutica, en donde la proteína terapéutica elegida de homólogos de mamíferos u homólogos de un animal de interés veterinario o industrial de una proteína enumerada en la Tabla 3 para el tratamiento de las enfermedades definidas en las reivindicaciones. 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, la proteína terapéutica es eritropoyetina,  $\alpha$ -galactosidasa, receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR), Factor VIII, Factor IX,  $\alpha$ -L-iduronidasa, iduronato sulfatasa, heparina-N-sulfatasa,  $\alpha$ -N-acetilglucosaminidasa, galactosa 6-sulfatasa, lipasa de ácido lisosomal, arilsulfatasa-A, IL-12, IL-23,  $\alpha$ -galactosidasa, eritropoyetina (EPO),  $\alpha$ -1-antitripsina (A1AT), folistatina, glucocerebrosidasa, interferón- $\beta$ , hemoglobina, colágeno tipo 4 (COL4A5), arginosuccinato sintasa (AS), metilmalonil-coA mutasa (MCM), propionil-coA carboxilasa (PCC), fenilalanina hidroxilasa (PAH), apolipoproteína E (APOE), glucosa-6-fosfatasa (G6P), hormona de crecimiento humana (hGH), urato oxidasa, o factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF).

#### 45 **Polipéptidos Capaces de Unirse a un Receptor Fc**

Las Proteínas de Fusión Terapéuticas de la invención comprenden una proteína terapéutica fusionada con un polipéptido capaz de unirse a un receptor Fc. En algunas realizaciones, el polipéptido capaz de unirse a un receptor Fc comprende una porción de una región constante de inmunoglobulina que incluye un fragmento Fc. Un fragmento Fc puede comprender los dominios CH2 y CH3 de una inmunoglobulina y la región bisagra de la inmunoglobulina. La inmunoglobulina puede ser IgG, IgM, IgA, IgD o IgE. En ciertas realizaciones, el polipéptido capaz de unirse a un receptor Fc comprende un fragmento Fc de una IgG1, una IgG2, una IgG3 o una IgG4. En una realización, la inmunoglobulina es un fragmento Fc de una IgG1. En una realización, la inmunoglobulina es un fragmento Fc de una IgG2.

La porción de una región constante de inmunoglobulina puede incluir una variante de Fc. "Variante de Fc" se refiere a un polipéptido o secuencia de aminoácidos que se modifica a partir de un Fc nativo pero que aún comprende un sitio de unión para un receptor Fc, como, por ejemplo, el FcRn. (Ver, por ejemplo, WO 97/34631). "Fc nativo" se refiere a un Fc que no se ha modificado. La WO 96/32478 describe variantes de Fc ejemplares, así como la interacción con un receptor Fc. Por tanto, el término "variante de Fc" incluye un polipéptido o secuencia de aminoácidos que se humaniza a partir de un Fc nativo no humano. Además, un Fc nativo comprende sitios que pueden y/o deben eliminarse ya que proporcionan características estructurales o actividad biológica que no se requieren para las moléculas de fusión de la presente invención. Por tanto, la variante de Fc puede comprender un polipéptido o secuencia de aminoácidos que carece de uno o más sitios Fc nativos o residuos que afectan o están involucrados en (1) la formación de enlaces disulfuro, (2) incompatibilidad con una célula objetivo (3) heterogeneidad

N-terminal tras la expresión en una célula objetivo, (4) glicosilación, (5) interacción con el complemento, (6) unión a un receptor Fc distinto de FcRn, o (7) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

5 En algunas realizaciones, el polipéptido capaz de unirse a un receptor Fc se une al receptor Fc neonatal, FcRn. El FcRn es activo en el tejido epitelial adulto y se expresa en la luz de los intestinos, las vías respiratorias pulmonares, las superficies nasales, las superficies vaginales, las superficies de colon y rectales (Patente de Estados Unidos 6.485.726). Las proteínas quiméricas compuestas de los compañeros de unión a FcRn (por ejemplo, fragmentos de IgG-Fc) pueden ser efectivamente transportadas a través de las barreras epiteliales por FcRn, proporcionando de este modo un medio no invasivo para administrar la proteína terapéutica deseada.  
10 Adicionalmente, las Proteínas de Fusión Terapéutica que comprenden un compañero de unión a FcRn serán endocitadas por células que expresan el FcRn. Pero en lugar de marcarse para la degradación, las proteínas unidas al FcRn se reciclan nuevamente en circulación, aumentando la vida media in vivo de estas proteínas.

15 Por tanto, en algunas realizaciones, el polipéptido capaz de unirse a un receptor Fc es un compañero de unión a FcRn. Un compañero de unión a FcRn es cualquier polipéptido, péptido o secuencia de aminoácidos que se une específicamente al receptor FcRn con el consiguiente transporte activo por el receptor FcRn del compañero de unión a FcRn y cualquier proteína terapéutica asociada. El receptor FcRn se ha aislado de varias especies de mamíferos, incluyendo los humanos. Las secuencias de FcRn humano, FcRn de rata y FcRn de ratón son conocidas (Story et al. 1994, J. Exp. Med. 180:2377). El receptor FcRn se une a IgG (pero no a otras clases de inmunoglobulinas como IgA, IgM, IgD e IgE) a un pH relativamente bajo, transporta activamente la IgG transcelularmente en una dirección luminal a serosal, y luego libera la IgG a un pH relativamente más alto al encontrado en los fluidos intersticiales. Se expresa en tejido epitelial adulto (Patentes de Estados Unidos 6.030.613 y 6.086.875) incluyendo epitelio pulmonar e intestinal (Israel et al. 1997, Immunology 92:69) epitelio tubular proximal renal (Kobayashi et al. 2002, Am. J. Physiol. Renal Physiol. 282:F358) así como epitelio nasal, superficies vaginales, y superficies de árboles biliares.  
25

Los compañeros de unión a FcRn útiles en las Proteínas de Fusión Terapéutica en las composiciones de la invención pueden abarcar cualquier polipéptido, péptido o secuencia de aminoácidos que pueda unirse específicamente por el receptor FcRn, incluyendo la IgG completa, el fragmento Fc de IgG, y otros fragmentos que incluyen la región de unión completa del receptor FcRn. La región de la porción Fc de IgG que se une al receptor FcRn se ha descrito en base a la cristalografía de rayos X (Burmeister et al. 1994, Nature 372:379). El área de contacto principal de Fc con FcRn está cerca de la unión de los dominios CH2 y CH3. Los contactos Fc-FcRn están todos dentro de una sola cadena pesada de Ig. Los compañeros de unión a FcRn incluyen IgG completa, el fragmento Fc de IgG y otros fragmentos de IgG que incluyen la región de unión completa de FcRn. Los sitios de contacto principales incluyen los residuos de aminoácidos 248, 250-257, 272, 285, 288, 290-291, 308-311 y 314 del dominio CH2 y los residuos de aminoácidos 385-387, 428 y 433-436 del dominio CH3. Las referencias hechas a la numeración de aminoácidos de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulina, o regiones, se basan todos en Kabat et al. 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Public Health, Bethesda, MD-  
30

40 La región Fc de IgG se puede modificar de acuerdo con procedimientos bien reconocidos, como mutagénesis dirigida al sitio y similares, para producir fragmentos de IgG o Fc modificados o porciones de los mismos que se unirán por FcRn. Tales modificaciones incluyen modificaciones alejadas de los sitios de contacto de FcRn, así como modificaciones dentro de los sitios de contacto que preservan o incluso mejoran la unión con FcRn. Por ejemplo, los siguientes residuos de aminoácidos individuales en IgG1 Fc (Fcy1) humana pueden sustituirse sin una pérdida significativa de la afinidad de unión de Fc por FcRn: P238A, S239A, K246A, K248A, D249A, M252A, T256A, E258A, T260A, D265A, S267A, H268A, E269A, D270A, E272A, L274A, N276A, Y278A, D280A, V282A, E283A, H285A, N286A, T289A, K290A, R292A, E293A, E294A, Q295A, Y296F, N297A, S298A, Y300F, R301A, V303A, V305A, T307A, L309A, Q311A, D312A, N315A, K317A, E318A, K320A, K322A, S324A, K326A, A327Q, P329A, A330Q, A330S, P331A, P331S, E333A, K334A, T335A, S337A, K338A, K340A, Q342A, R344A, E345A, Q347A, R355A, E356A, M358A, T359A, K360A, N361A, Q362A, Y373A, S375A, D376A, A378Q, E380A, E382A, S383A, N384A, Q386A, E388A, N389A, N390A, Y391F, K392A, L398A, S400A, D401A, D413A, K414A, R416A, Q418A, Q419A, N421A, V422A, S424A, E430A, N434A, T437A, Q438A, K439A, S440A, S444A, y K447A, donde, por ejemplo, P238A representa prolina de tipo salvaje sustituida por alanina en la posición número 238. Además de la alanina, otros aminoácidos pueden ser sustituidos por aminoácidos del tipo salvaje en las posiciones especificadas anteriormente. Las mutaciones pueden introducirse individualmente en Fc, dando lugar a más de cien compañeros de unión a FcRn distintas de la Fc nativa. Adicionalmente, combinaciones de dos, tres, o más de estar mutaciones individuales pueden introducirse juntas, dando lugar a cientos más de compañeros de unión a FcRn.  
55

Ciertas de las mutaciones anteriores pueden conferir nueva funcionalidad al compañero de unión a FcRn. Por ejemplo, una realización incorpora N297A, eliminando un sitio de N-glicosilación altamente conservado. El efecto de esta mutación es reducir la inmunogenicidad, mejorando de este modo la vida media en circulación del compañero de unión a FcRn, y haciendo que el compañero de unión a FcRn sea incapaz de unirse a FcyRI, FcyRIIA, FcyRIIB y FcyRIIIA, sin comprometer la afinidad para FcRn (Routledge et al. 1995, Transplantation 60:847; Friend et al. 1999, Transplantation 68:1632; Shields et al. 1995, J. Biol. Chem. 276:6591). Adicionalmente, por lo menos tres receptores gamma Fc humanos parecen reconocer un sitio de unión en IgG dentro de la región bisagra  
60  
65

inferior, generalmente los aminoácidos 234-237. Por lo tanto, otro ejemplo de nueva funcionalidad y disminución de la inmunogenicidad potencial puede surgir de las mutaciones de esta región, como por ejemplo reemplazando los aminoácidos 233-236 de IgG1 humana "ELLG" a la secuencia correspondiente de IgG2 "PVA" (con una delección de aminoácidos). Se ha demostrado que FcγRI, FcγRII y FcγRIII, que median varias funciones efectoras no se unirán a IgG1 cuando se hayan introducido tales mutaciones (Ward y Ghetie 1995, Therapeutic Immunology 2:77 y Armour et al. 1999, Eur. J. Immunol. 29: 2613). Como un ejemplo adicional de la nueva funcionalidad que surge de las mutaciones descritas anteriormente, la afinidad por FcRn puede incrementarse más allá de la del tipo salvaje en algunos casos. Esta afinidad aumentada puede reflejar una tasa "on" aumentada, una tasa "off" disminuida o una tasa "on" y una tasa "off" disminuidas. Las mutaciones que se cree que imparten una afinidad aumentada para FcRn incluyen T256A, T307A, E380A, y N434A (Shields et al. 2001, J. Biol. Chem. 276: 6591).

En una realización, el compañero de unión a FcRn es un polipéptido que incluye la secuencia PKNSSMISNTP y opcionalmente que incluye además una secuencia seleccionada de HQSLGTQ, HQNLSDGK, HQNISDQK, o VISSLGQ (Ver, Patente de Estados Unidos 5.739.277).

#### Conectores Opcionales

La Proteína de Fusión Terapéutica codificada por el ARNm en las composiciones de la invención puede comprender opcionalmente una o más secuencias conectoras. En ciertas realizaciones, el conector puede comprender 1-5 aminoácidos, 1-10 aminoácidos, 1-15 aminoácidos, 1-20 aminoácidos, 10-50 aminoácidos, 50-100 aminoácidos o 100-200 aminoácidos. En una realización, el conector puede comprender solamente residuos de glicina. En otras realizaciones, el conector puede comprender la secuencia (GGG)<sub>n</sub>, en donde n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10. Los ejemplos de conectores adecuados incluyen, pero no están limitados a, GGGSGGSGGS, GGSGGSGGSGGSGGSGG, GGSGGSGGSGGSGGSGGSGG. En algunas realizaciones, el conector está codificado por la secuencia ccc aag agc ugu gac aag acc cac acc ugc ccu ccg ugu ccc.

#### Vehículo de Transferencia

La administración del ARNm en las composiciones de la invención se facilita por la inclusión de un portador adecuado. En ciertas realizaciones, el portador se selecciona en base a su capacidad para facilitar la transfección de una célula objetivo con uno o más ARNm. Como se usa en la presente, los términos "transfecto" o "transfección" significan la introducción intracelular de un ARNm que codifica una Proteína de Fusión Terapéutica en una célula, y preferiblemente en una célula objetivo. El ARNm introducido puede mantenerse de forma estable o transitoria en la célula objetivo. El término "eficiencia de transfección" se refiere a la cantidad relativa de ARNm captada por la célula objetivo que se somete a transfección. En la práctica, la eficiencia de la transfección puede estimarse por la cantidad de un producto de ácido nucleico informado expresado por las células objetivo después de la transfección. EL ARNm en las composiciones de la invención se introduce en las células objetivo con vehículo de transferencia.

En ciertas realizaciones, los portadores empleados en las composiciones de la invención pueden comprender una vesícula liposomal, pero también se divulgan en la presente otros medios para facilitar la transferencia de un ARNm a células y/o tejidos objetivo. Las realizaciones preferidas incluyen composiciones con altas eficacias de transfección y, en particular, aquellas composiciones que minimizan los efectos adversos que están mediados por la transfección de células no objetivo. Las composiciones de la presente invención que demuestran eficacias de transfección altas mejoran la probabilidad de que se administren las dosificaciones apropiadas del ARNm a la célula objetivo, a la vez que minimizan los efectos adversos sistémicos potenciales. En una realización de la presente invención, los vehículos de transferencia de la presente invención son capaces de administrar secuencias de ARNm grande (por ejemplo, ARNm de un tamaño que varía de 0,2 kilobases (kb) a 10 kb o más, por ejemplo, ARNm de un tamaño mayor de o igual a 0,2 kb, 0,5 kb, 1 kb, 1,5 kb, 2 kb, 3 kb, 4 kb, o 4,5 kb, y o que tiene un tamaño de hasta 5 kb, 5,5 kb, 6 kb, 7 kb, 8 kb, 9 kb, o 10 kb).

El ARNm puede formularse con uno o más reactivos aceptables, que proporcionan un vehículo para administrar dicho ARNm a células objetivo. Los reactivos apropiados se seleccionan generalmente con respecto a una serie de factores, que incluyen, entre otras cosas, las propiedades biológicas o químicas del ARNm, la vía de administración pretendida, el entorno biológico previsto al que se expondrá dicho ARNm y las propiedades específicas de las células objetivo pretendidas. En algunas realizaciones, los vehículos de transferencia, como los liposomas, encapsulan el ARNm sin comprometer la actividad biológica. En algunas realizaciones, el vehículo de transferencia demuestra una unión preferencial y/o sustancial a una célula objetivo con respecto a las células no objetivo. En una realización preferida, el vehículo de transferencia administra sus contenidos a la célula objetivo de tal manera que el ARNm se administra al compartimento subcelular apropiado, como el citoplasma.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención emplean un portador polimérico solo o en combinación con otros portadores, concretamente, polietilenimina (PEI), por ejemplo, PEI ramificado (25 kDa). Alternativamente, el portador es una nanopartícula lipídica.

#### Nanopartículas Lipídicas

En ciertas realizaciones, el vehículo de transferencia en las composiciones de la invención es un vehículo de transferencia liposomal, por ejemplo, una nanopartícula lipídica o una nanopartícula lipidoide. En una realización, el vehículo de transferencia puede seleccionarse y/o prepararse para optimizar la administración del ARNm a una célula objetivo.

Se sabe que las nanopartículas lipídicas liposomales son particularmente para su uso como vehículos de transferencia de compuestos diagnósticos 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 acuoso interior secuestrado de un medio exterior por una membrana de una o más bicapas. Las membranas bicapa de los liposomas están formadas típicamente por moléculas anfífilas, como los 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 formarse por polímeros anfífilos y surfactantes (por ejemplo, polimerosomas, niosomas, etc.).

En el contexto de la presente invención, un vehículo de transferencia liposomal sirve típicamente para transportar el ARNm a la célula objetivo. Para los propósitos de la presente invención, los vehículos de transferencia liposomal se preparan para contener ARNm que codifica una Proteína de Fusión Terapéutica. El proceso de incorporación del ARNm deseado en un liposoma se denomina "carga" y se describe en Lasic, et al., FEBS Lett., 312: 255-258, 1992. Los ácidos nucleicos incorporados en liposomas pueden estar total o parcialmente localizados en el espacio interior del liposoma, dentro de la membrana de bicapa del liposoma, o asociados con la superficie exterior de la membrana del liposoma. La incorporación de un ácido nucleico en liposomas también se denomina en la presente "encapsulación", en donde el ácido nucleico está completamente contenido 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 sustancias químicas que degradan los ácidos nucleicos y/o sistemas o receptores que provocan la excreción rápida de ácidos nucleicos. Por consiguiente, en una realización preferida 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 alcance la célula objetivo y/o puede permitir preferentemente que el ARNm encapsulado alcance la célula objetivo, o alternativamente, limitar la administración de dicho ARNm a otros sitios o células donde la presencia del ARNm administrado puede ser inútil o indeseable. Además, incorporar el ARNm en un vehículo de transferencia, como por ejemplo, un liposoma catiónico, también facilita la administración de tal ARNm en la célula objetivo.

Idealmente, los vehículos de transferencia liposomal se preparan para encapsular el ARNm que codifica una Proteína de Fusión Terapéutica de tal manera que las composiciones demuestren alta eficacia de transfección y estabilidad mejorada. Aunque los liposomas pueden facilitar la introducción de ácidos nucleicos en las células objetivo, la adición de policationes (por ejemplo, poli-L-lisina y protamina), como un copolímero puede facilitar, y en algunos casos mejorar notablemente, la eficiencia de transfección de varios tipos de liposomas catiónicos por 2-28 veces en una serie de líneas celulares tanto *in vitro* como *in vivo*. (Ver N.J. Caplen, et al., Gene Ther. 1995; 2: 603; S. Li, et al., Gene Ther. 1997; 4, 891). Por tanto, en ciertas realizaciones de la presente invención, el vehículo de transferencia se formula como una nanopartícula lipídica.

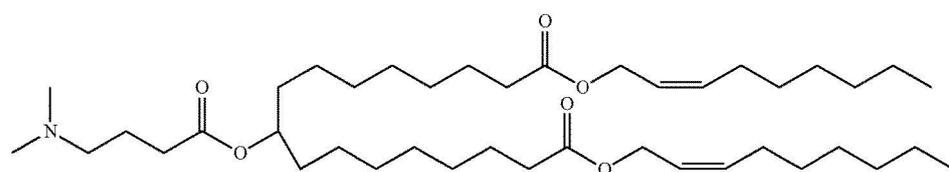
En ciertas realizaciones, el ARNm que codifica una Proteína de Fusión Terapéutica se combina con una mezcla de lípidos multi-componentes de proporciones variables que emplean uno o más lípidos catiónicos, lípidos no catiónicos, lípidos auxiliares y lípidos PEG-modificados o PEGilados diseñados para encapsular varios materiales a base de ácidos nucleicos. Como se usa en la presente, la frase "lípidos catiónicos" se refiere a cualquiera de una serie de especies de lípidos que llevan una carga positiva neta a un pH seleccionado, como el pH fisiológico. Varios lípidos catiónicos se han descrito en la bibliografía, muchos de los cuales están comercialmente disponibles.

Los lípidos catiónicos pueden incluir, pero no están limitados a, ALNY-100 ((3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-amina)), DODAP (1,2-dioleil-3-dimetilamonio propano), HGT4003 (WO 2012/170889), 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), lipidoideos de aminoalcohol como los divulgados en la WO2010/053572, DOTAP (1,2-dioleil-3-trimetilamonio propano), DOTMA (1,2-di-O-octadecenil-3-trimetilamonio propano), DLinDMA (1,2-dilinoileiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano) (aminopropane)(Heyes, et al., J. Contr. Rel. 107:276-287(2005)), DLin-KC2-DMA (Semple, et al., Nature Biotech. 28:172-176 (2010)), C12-200 (Love, et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. 107:1864-1869(2010)).

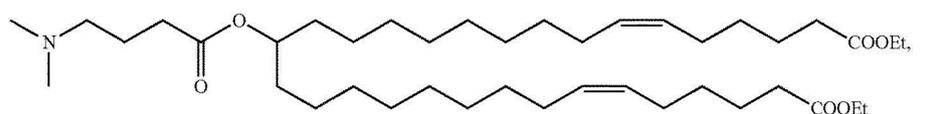
En algunas realizaciones, el DOTMA puede formularse solo o puede combinarse con el lípido neutro, DOPE (dioleoilfosfatidil-etanolamina), u otros lípidos catiónicos o no catiónicos en un vehículo de transferencia liposomal o una nanopartícula lipídica, y tales liposomas pueden usarse para mejorar la administración de ácidos nucleicos en las células objetivo. Otros lípidos catiónicos adecuados incluyen, por ejemplo, DOGS (5-carboxispermil glicinadioctadecilamida), DOSPA (2,3-dioleiloxi-N-[2(espermina-carboxamido)etil]-N,N-dimetil-1-propanaminio) (Behr

et al. 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), DOTAP (1,2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano). Los lípidos catiónicos contemplados también incluyen DSDMA (1,2-diesteariloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano, DODMA (1,2-dioleiloxi-N,N-dimetil-3-aminopropano), DLenDMA (1,2-dilinoleniloxi) N,N-dimetil-3-aminopropano), DODAC (cloruro de N-dioleil-N,N-dimetilamonio), DDAB (bromuro de N,N-diestearil-N,N-dimetilamonio), DMRIE bromuro de (N-(1,2-dimiristiloxiprop-3-il)-N,N-dimetil-N-hidroxiethyl amonio), CLinDMA (3-dimetilamino-2-(colest-5-en-3-beta-oxibutan-4-oxi)-1-(cis,cis-9,12-octadecadienoxi)propano), CpLinDMA (2-[5'-(colest-5-en-3-beta-oxi)-3'-oxapentoxi]-3-dimetil-1-(cis,cis-9',1'-2'-octadecadienoxi)propano), DMOBA (N,N-dimetil-3,4-dioleiloxibencilamina), DOcarbDAP (1,2-N,N-dioliilcarbamil-3-dimetilaminopropano), DLinDAP (2,3-dilinoleoiloxi-N,N-dimetilpropilamina), DLincarbDAP (1,2-dilinoleoilcarbamil-3-dimetilaminopropano, DLin-K-DMA (2,2-dilinoleil-4-dimetilaminometil-[1,3]-dioxolano), DLin-K-XTC2-DMA (2,2-dilinoleil-4)-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano), o mezclas de los mismos

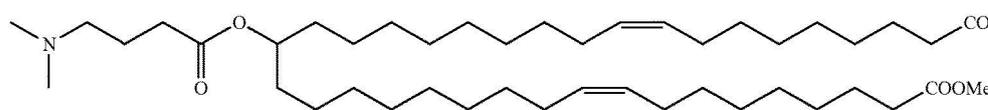
Los lípidos biodegradables específicos adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen:



Compuesto 1



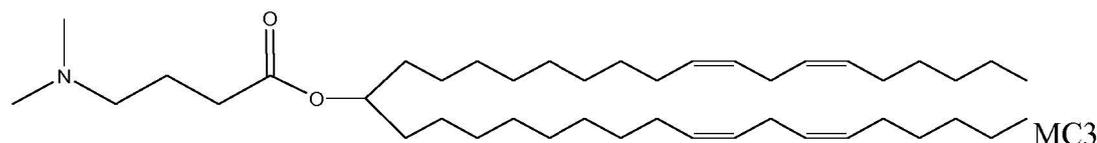
Compuesto 2



Compuesto 3

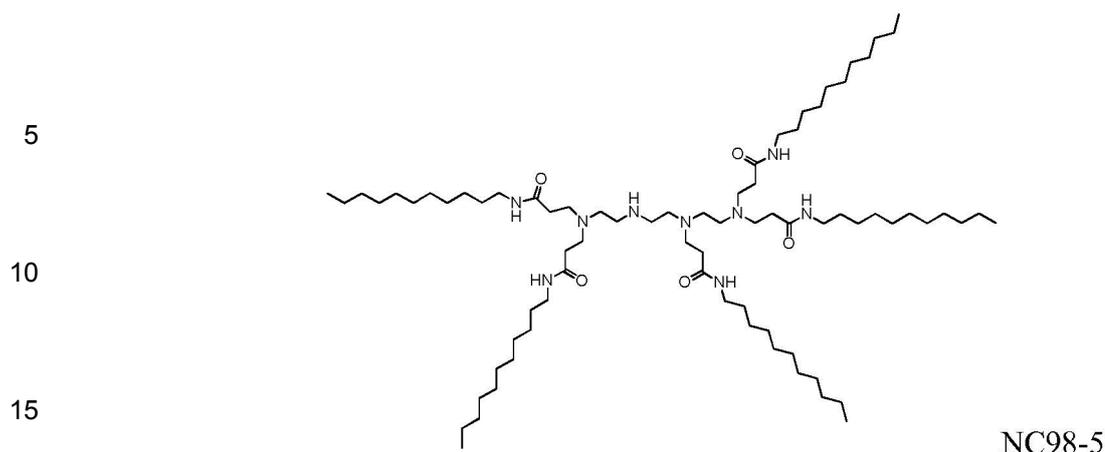
y sus sales.

Lípidos catiónicos específicos adicionales para su uso en las composiciones de la invención son XTC (2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano) y, MC3 (((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il 4-(dimetilamino)butanoato):



ambos de los cuales se describen en detalle en la US 20100267806.

Otro lípido catiónico que puede usarse en las composiciones de la invención es NC98-5 (4,7,13-tris(3-oxo-3-(undecilamino)propil)-N1,N16-diundecil-4,7,10,13-tetraazahexadecano-1,16-diamida):



20 que se describe en la WO06138380A2 .

25 Los lípidos auxiliares adecuados incluyen, pero no están limitados a, DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina), DPPC (1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina), 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 (2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo (1'-rac-glicerol), y colesterol. Se pueden usar lípidos catiónicos a base de colesterol, ya sea solos o en combinación con otros lípidos catiónicos o no catiónicos. Los lípidos catiónicos a base de colesterol adecuados incluyen, por ejemplo, DC-Chol (N,N-dimetil-N-etilcarboxamidocolesterol), 1,4-bis(3-N-oilamino-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 (3S, 10R, 13R, 17R)-10, 13-dimetil-17-((R)-6-metilheptan-2-il)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il 3 (1H-imidazol-4-il)propanoato) (WO/2011/068810).

35 Los lípidos no catiónicos también pueden usarse en las composiciones de la invención. Como se usa en la presente, la frase "lípidos no catiónicos" se refiere a cualquier lípido neutro, zwitteriónico o aniónico. "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 están limitados a, DSPC (diestearoilfosfatidilcolina), DOPC (dioleoilfosfatidilcolina), DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina), DOPG (dioleoilfosfatidilglicerol), DPPG (dipalmitoilfosfatidilglicerol), DOPE (dioleoilfosfatidiletanolamina), POPC (palmitoiloleoil-fosfatidilcolina), POPE (palmitoiloleoil-fosfatidiletanolamina), DOPE-mal (dioleoil-fosfatidiletanolamina) 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato), DDPE (dipalmitoil fosfatidil etanolamina), DMPE (dimiristoil-fosfoetanolamina), DSPE (distearoilfosfatidiletanolamina), SOPE (16-O-monometil PE, 16-O-dimetil PE, 18-1-trans PE, 1-stearoil-2-oleoil-fosfatidiletanolamina, colesterol o una mezcla de los mismos. Tales lípidos no catiónicos pueden usarse solos, pero se usan preferiblemente en combinación con otros excipientes, por ejemplo, lípidos catiónicos. Cuando se usan 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 total de lípidos presentes en el vehículo de transferencia.

45 Los fosfolípidos modificados con polietilenglicol (PEG) y los lípidos derivatizados para su uso en formulaciones de nanopartículas incluyen, pero no están limitados a, una cadena de poli(etilen)glicol de hasta 5 kDa de longitud unida covalentemente a un lípido con una cadena(s) de alquilo de C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> de longitud, ceramidas derivadas de DMG-PEG2K, PEG-DSG, PEG-DMG y PEG (PEG-CER), incluyendo N-octanoil-Esfingosina-1- [SuccinilMmetoxi Polietilenglicol) -2000], (ceramida C8 PEG-2000)). Se contempla el uso de lípidos PEG-modificados para usar las composiciones de la invención, ya sea solos o preferiblemente en combinación con otros lípidos que juntos comprenden el vehículo de transferencia (por ejemplo, una nanopartícula lipídica). 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 ácido lipídico-nucleico a la célula objetivo, (Klibanov et al. (1990) FEBS Letters, 268 (1): 235-237), o pueden seleccionarse para intercambiar rápidamente fuera de la formulación *in vivo* (ver Patente de Estado Unidos N° 5.885.613). Lípidos intercambiables particularmente útiles son PEG-ceramidas que tienen cadenas acilo más cortas (por ejemplo, C14 o C18). El fosfolípido modificado con PEG y los lípidos derivados 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 total de lípidos presentes en el vehículo de transferencia liposomal.

65 Además, varios reactivos están disponibles comercialmente para mejorar la eficacia de la transfección. Los ejemplos adecuados incluyen LIPOFECTIN (DOTMA:DOPE) (Invitrogen, Carlsbad, California), LIPOFECTAMINE

(DOSPA:DOPE) (Invitrogen), LIPOFECTAMINE2000. (Invitrogen), FUGENE, TRANSFECTAM (DOGS), Y EFECTENO.

5 Preferiblemente, el vehículo de transferencia (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) se prepara combinando múltiples componentes lipídicos y/o polímeros. Por ejemplo, un vehículo de transferencia puede comprender C12-200, DSPC, CHOL y DMG-PEG o MC3, DSPC, chol, y DMG-PEG o C12-200, DOPE, chol, DMG-PEG2K. 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 deseadas, las características del ARNm que se va a administrar. Por ejemplo, un vehículo de transferencia puede prepararse usando C12-200, DOPE, colesterol, DMG-PEG2K en una proporción molar de 40:30:25:5; o DODAP, DOPE, colesterol, DMG-PEG2K a una relación molar de 18:56:20:6; o HGT5000, DOPE, colesterol, DMG-PEG2K a una relación molar de 40:20:35:5; o HGT5001, DOPE, colesterol, DMG-PEG2K a una relación molar de 40:20:35:5; o XTC, DSPC, colesterol, PEG-DMG a una relación molar de 57,5:7,5:31,5:3,5 o una relación molar de 60:7,5:31:1,5; o MC3, DSPC, colesterol, PEG-DMG a una relación molar de 50:10:38,5:1,5 o una relación molar de 40:15:40:5; o MC3, DSPC, colesterol, PEG-DSG/GalNAc-PEGDSG a una relación molar de 50:10:35:4,5:0,5; o ALNY-100, DSPC, colesterol, PEG-DSG.

20 Las consideraciones adicionales incluyen, por ejemplo, la saturación de la cadena de alquilo, así como el tamaño, carga, pH, pKa, fusogenicidad y toxicidad de los lípidos seleccionados. Por tanto, las relaciones molares pueden ajustarse en consecuencia. Por ejemplo, en 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 lípidos PEG-modificados PEG en la nanopartícula lipídica puede ser mayor del 1%, mayor del 2%, mayor del 5%, mayor del 10%, o mayor del 20%.

30 En ciertas realizaciones preferidas, las nanopartículas lipídicas de la invención comprenden por lo menos uno de los siguientes lípidos catiónicos: XTC, MC3, NC98-5, ALNY-100, C12-200, DLin-KC2-DMA, DODAP, HGT4003, ICE, HGT5000, o HGT5001. En algunas realizaciones, el vehículo de transferencia comprende colesterol y/o un lípido PEG-modificado. En algunas realizaciones, los vehículos de transferencia comprenden DMG-PEG2K.

35 Los vehículos de transferencia liposomales para su uso en las composiciones de la invención pueden prepararse mediante varias técnicas que se conocen actualmente en la técnica. Las vesículas multilamelares (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 solvente apropiado y luego evaporando el disolvente para dejar una película capa en el interior del recipiente o por secado por pulverización. Luego se puede añadir una fase acuosa al recipiente con un movimiento de vórtice que da como resultado la formación de MLV. Las vesículas unilamelares (ULV) pueden entonces formarse por homogeneización, sonicación o extrusión de las vesículas multilamelares. Además, las vesículas unilamelares pueden formarse mediante técnicas de eliminación de detergentes.

45 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 liposomal catiónicos pueden asociarse con el ARNm mediante interacciones electrostáticas.

50 La selección del tamaño apropiado de un vehículo de transferencia liposomal debe tener en cuenta el sitio de la célula o tejido objetivo y en cierta medida la aplicación para la cual se está haciendo el liposoma. Generalmente, el tamaño del vehículo de transferencia está dentro del intervalo de aproximadamente 25 a 250 nm, preferiblemente menos de aproximadamente 250nm, 175nm, 150nm, 125nm, 100nm, 75nm, 50nm, 25nm o 10nm.

55 Una variedad de métodos alternativos conocidos en la técnica están disponibles para dimensionar una población de vehículos de transferencia liposomal. Uno de estos métodos de dimensionamiento se describe en la Patente de Estados Unidos 4.737.323. La sonicación de una suspensión de liposomas, ya sea por sonicación en baño o sonda, produce una reducción de tamaño progresiva hasta un ULV pequeño de menos de aproximadamente 0,05 micras de diámetro. La homogeneización es otro método que se basa en la energía de cizallamiento para fragmentar liposomas grandes en otros más pequeños. En un procedimiento de homogeneización típico, los MLV se recirculan a través de un homogeneizador de emulsión estándar hasta que se observan los tamaños de liposomas seleccionados, típicamente entre aproximadamente 0,1 y 0,5 micras. El tamaño de las vesículas liposómicas se puede determinar mediante dispersión de luz cuasi-eléctrica (QELS) como se describe en Bloomfield, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 10:421-450 (1981). El diámetro de los liposomas medio puede reducirse por sonicación de los liposomas formados. Los ciclos de sonicación intermitentes pueden alternarse con evaluación QELS para guiar la síntesis eficiente de liposomas.

**Células Objetivo**

5 Como se usa en la presente, el término "célula objetivo" se refiere a una célula o tejido al que se dirige o apunta una composición de la invención. Las células objetivo son células epiteliales encontradas en el pulmón, que contienen el receptor neonatal Fc.

10 Las células objetivo son deficientes en una proteína o enzima de interés. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención transfectan las células objetivo de manera discriminatoria (es decir, no transfectan células no objetivo). Las composiciones de la invención pueden prepararse para dirigirse preferentemente a células pulmonares.

15 En una realización, las composiciones de la invención facilitan la producción endógena de un sujeto de una o más proteínas y/o enzimas funcionales, y en particular la producción de proteínas y/o enzimas que demuestran menos inmunogenicidad en relación con sus contrapartidas preparadas de forma recombinante. Tras la distribución de tales composiciones a los tejidos objetivo y la posterior transfección de dichas células objetivo, el ARNm exógeno cargado en el vehículo de transferencia liposomal (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) puede traducirse *in vivo* para producir una proteína o enzima funcional codificada por el ARNm administrado de forma exógena (por ejemplo, una proteína o enzima para la que el sujeto es deficiente). Por consiguiente, las composiciones de la presente invención explotan la capacidad de un sujeto para traducir ARNm preparado de forma exógena o sintética para producir una proteína o enzima traducida de forma endógena, y de este modo producir (y cuando sea aplicable excretar) una proteína o enzima funcional. Las proteínas o enzimas expresadas o traducidas también pueden caracterizarse por la inclusión *in vivo* de modificaciones postraduccionales nativas que a menudo pueden estar ausentes en proteínas o enzimas preparadas de forma recombinante, reduciendo de este modo la inmunogenicidad de la proteína o enzima traducida.

25 La presente invención también contempla la orientación discriminatoria de células y tejidos objetivo por medios de selección tanto pasivos como activos. El fenómeno de la orientación pasiva explota los patrones de distribución naturales de un vehículo de transferencia *in vivo* sin depender del uso de excipientes o medios adicionales para mejorar el reconocimiento del vehículo de transferencia por las células objetivo.

30 Alternativamente, la presente invención contempla la orientación activa, que implica el uso de excipientes adicionales, referidos en la presente como "ligandos dirigidos" que pueden unirse (ya sea covalente o no covalentemente) al vehículo de transferencia para fomentar la localización de dicho vehículo de transferencia a ciertas células objetivo o tejidos objetivo. Por ejemplo, la orientación puede estar mediada por la inclusión de uno o más ligandos de orientación endógenos en o sobre el vehículo de transferencia para fomentar la distribución a las células o tejidos objetivo. El reconocimiento del ligando dirigido por los tejidos objetivo facilita activamente la distribución tisular y la captación celular del vehículo de transferencia y/o su contenido en las células y tejidos objetivo.

35 Como se proporciona en la presente, la composición puede comprender un ligando capaz de mejorar la afinidad de la composición a la célula objetivo. Los ligandos dirigidos pueden enlazarse a la bicapa exterior de la partícula lipídica durante la formulación o después de la formulación. Estos métodos son bien conocidos en la técnica. Además, algunas formulaciones de partículas lipídicas pueden emplear polímeros fusogénicos como PEAA, hemaglutinina y otros lipopéptidos (ver Solicitudes de Patente de Estados Unidos N° de Serie 08/835.281 y 40 60/083.294) y otras características útiles para la administración *in vivo* y/o intracelular. En algunas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención demuestran eficacias de transfección mejoradas y/o demuestran selectividad mejorada hacia células o tejidos objetivo de interés. Por lo tanto, se contemplan composiciones que comprenden uno o más ligandos (por ejemplo, péptidos, aptámeros, oligonucleótidos, una vitamina u otras moléculas) que son capaces de mejorar la afinidad de las composiciones y sus contenidos de ácido nucleico para las células o tejidos objetivo. Los ligandos adecuados pueden unirse o enlazarse opcionalmente a la superficie del vehículo de transferencia. En algunas realizaciones, el ligando dirigido puede abarcar la superficie de un vehículo de transferencia o estar encapsulado dentro del vehículo de transferencia.

45 Los ligandos adecuados se seleccionan en función de sus propiedades físicas, químicas o biológicas (por ejemplo, afinidad selectiva y/o reconocimiento de marcadores o características de la superficie celular objetivo). Los sitios objetivo específicos de la célula y su correspondiente ligando dirigido pueden variar ampliamente. Los ligandos dirigidos adecuados se seleccionan de tal manera que se exploten las características únicas de una célula objetivo, permitiendo por tanto que la composición discrimine entre células objetivo y no objetivo. La presentación de tales ligandos dirigidos que se han conjugado con fracciones presentes en el vehículo de transferencia (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) facilita, por lo tanto, el reconocimiento y la captación de las composiciones de la presente invención en células y tejidos objetivo. Los ejemplos de ligandos dirigidos adecuados incluyen uno o más péptidos, proteínas, aptámeros, vitaminas y oligonucleótidos.

60 **Métodos de administración y tratamiento.**

65

Como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a cualquier animal (por ejemplo, un mamífero), incluyendo, pero no limitado a, humanos, primates no humanos, roedores, y similares, a los que se administran las composiciones de la presente invención. Típicamente, los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en la presente en referencia a un sujeto humano.

Las composiciones de la invención proporcionan la administración de ARNm que codifica una Proteína de Fusión Terapéutica para tratar una serie de trastornos. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención son adecuadas para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con la deficiencia de proteínas y/o enzimas que son excretadas o secretadas por la célula objetivo al fluido extracelular circundante (por ejemplo, ARNm que codifica hormonas y neurotransmisores). La enfermedad implica un defecto o deficiencia en una proteína secretada (por ejemplo, enfermedad de Fabry o ELA). En ciertas realizaciones divulgadas, la enfermedad puede no estar provocada por un defecto o déficit en una proteína secretada, pero puede beneficiarse de proporcionando una proteína secretada. Por ejemplo, los síntomas de una enfermedad pueden mejorarse proporcionando las composiciones de la invención. Los trastornos para los cuales la presente invención es útil incluyen, pero no están limitados a, trastornos como la enfermedad de Pompe, enfermedad de Gaucher, beta-talasemia, enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; distrofias musculares (como por ejemplo, Duchenne y Becker); enfermedades de la hemofilia (como por ejemplo, hemofilia B (FIX), hemofilia A (FVIII)); atrofia muscular espinal relacionada con SMN1 (SMA); esclerosis lateral amiotrófica (ELA); galactosemia relacionada con GALT; trastornos relacionados con SLC3A1 incluyendo la cistinuria; trastornos relacionados con COL4A5 que incluyen el síndrome de Alport, deficiencias de galactocerebrosidasa, adrenoleucodistrofia y adrenomieloneuritis ligada a X, ataxia de Friedreich, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, esclerosis tuberosa relacionada con TSC1 y TSC2, síndrome de Sanfilippo B (MPS IIIB); cistinosis relacionada con CTNS; trastornos relacionados con FMR1 que incluyen el síndrome de X frágil, el síndrome de temblor/ataxia asociado con X frágil y el síndrome de insuficiencia ovárica prematura de X frágil; síndrome de Prader-Willi; telangiectasia hemorrágica hereditaria (AT); enfermedad de Niemann-Pick Tipo C1; las enfermedades relacionadas con las lipofuscinoses ceroides neuronales incluyendo Lipofuscinoses Neuronal Ceroide Juvenil (JNCL), la enfermedad de Batten juvenil, la enfermedad de Santavuori-Haltia, la enfermedad de Jansky-Bielschowsky y las deficiencias de PTT-1 y TPP1; ataxia infantil relacionada con EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4 y EIF2B5 con hipomielinización/desaparición de la materia blanca del sistema nervioso central; Ataxia Episódica Tipo 2 relacionada con CACNA1A y CACNB4; trastornos relacionados con MECP2, incluyendo el síndrome de Rett clásico, la encefalopatía neonatal grave relacionada con MECP2 y el 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 incluyendo el síndrome de Alpers-Huttenlocher, la neuropatía atáxica sensorial relacionada con POLG, la disartria y la oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante y recesiva con deleciones mitocondriales de ADN; hipoplasia suprarrenal ligada a X; agammaglobulinemia ligada a X; enfermedad de Wilson; y la enfermedad de Fabry. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan la administración in vivo de uno o más de alfa 1-antitripsina (A1AT), folistatina (por ejemplo, para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne o deficiencia de A1AT), ácido alfa-glucosidasa (GAA) (por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Pompe), glucocerebrosidasa (por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher), Interferón Beta (IFN- $\beta$ ), hemoglobina (por ejemplo, para el tratamiento de la beta-talasemia), Colágeno Tipo 4 (COL4A5) (por ejemplo, para el tratamiento del síndrome de Alport) y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse y dosificarse de acuerdo con la práctica médica actual, teniendo en cuenta el estado clínico del sujeto, el sitio y el método de administración, la programación de la administración, la edad, el sexo, el peso corporal del sujeto, y otros factores relevantes para los practicantes clínicos expertos en la técnica. La "cantidad eficaz" para los propósitos de la presente puede determinarse por las consideraciones relevantes que conocen los expertos las técnicas de investigación clínica experimental, farmacológica, clínica y médica. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es eficaz para lograr por lo menos cierta estabilización, mejora o eliminación de los síntomas y otros indicadores que se seleccionan como medidas apropiadas de progreso, regresión o mejora de la enfermedad por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una cantidad y régimen de dosificación eficaz es uno que provoca por lo menos la producción de proteínas transitoria

La administración pulmonar por aerosolización o nebulización es particularmente preferida por sus características no invasivas y por la capacidad de la Proteína de Fusión Terapéutica de ser transportada fácilmente a través del epitelio pulmonar hacia el sistema circulatorio.

Los aerosoles que contienen composiciones de la presente invención se pueden inhalar (para administración nasal, traqueal o bronquial).

En una realización, las composiciones de la invención se formulan de tal manera que sean adecuadas para la liberación prolongada del ARNm contenido en las mismas. Tales composiciones de liberación prolongada pueden administrarse convenientemente a un sujeto a intervalos de dosificación prolongados. Por ejemplo, en una

realización, las composiciones de la presente invención se administran a un sujeto dos veces al día, diariamente o cada dos días. En una realización preferida, las composiciones de la presente invención se administran a un sujeto dos veces a la semana, una vez a la semana, cada diez días, cada dos semanas, cada tres semanas, o más preferiblemente cada cuatro semanas, una vez al mes, cada seis semanas, cada ocho semanas, cada dos meses, cada tres meses, cada cuatro meses, cada seis meses, cada ocho meses, cada nueve meses o anualmente. También se contemplan composiciones y vehículos liposómicos que se formulan para la administración de depósitos (por ejemplo, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intravítrea) para o administrar o liberar un ARNm durante periodos de tiempo prolongados. Preferiblemente, los medios de liberación prolongada empleados se combinan con modificaciones hechas al ARNm para mejorar la estabilidad.

También se contemplan en la presente composiciones farmacéuticas liofilizadas que comprenden una o más de las nanopartículas liposomales descritas en la presente y métodos relacionados para el uso de tales composiciones liofilizadas como se describe, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de PCT N° WO 2012/170889. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas liofilizadas de acuerdo con la invención pueden reconstituirse antes de la administración o pueden reconstituirse *in vivo*. Por ejemplo, una composición farmacéutica liofilizada puede formularse en una forma de dosificación apropiada y administrarse de tal manera que la forma de dosificación se rehidrate con el tiempo *in vivo* por los fluidos corporales del individuo.

#### Aparatos cargados con una composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención, tales como una composición basada en lípidos o basada en PEI catiónica que comprende un ARNm que codifica una Proteína de Fusión Terapéutica, se proporcionan dentro de un aparato para la administración al sistema respiratorio de un sujeto. El aparato puede ser, por ejemplo, un aparato de instilación, aerosolización o nebulización. Los aparatos adecuados incluyen, por ejemplo, un nebulizador de chorro PARI Boy, un nebulizador Aeroneb®/Lab, un microSprayer® o un nebulizador de malla EFlow. Alternativamente, pueden usarse inhaladores de polvo seco o aparatos de aerosolización como inhaladores portátiles.

Aunque se han descrito ciertos compuestos, composiciones de la presente invención con especificidad de acuerdo con ciertas realizaciones, los siguientes ejemplos sirven solo para ilustrar los compuestos de la invención y no se pretende que limiten la misma.

Debe entenderse que los artículos "un" y "una" como se usan en la presente en la especificación y en las reivindicaciones, a menos que se indique claramente lo contrario, incluyen los referentes plurales. Las descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, empleados, o son de otro modo relevantes para un producto o proceso dado a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otra manera del contexto.

Cuando los elementos se presentan como listas (por ejemplo, en el grupo de Markush o en un formato similar), debe entenderse que también se divulga cada subgrupo de los elementos, y cualquier elemento puede eliminarse del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando se hace referencia a la invención, o aspectos de la invención, que comprenden elementos, características, etc. particulares, ciertas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente de, tales elementos, características, etc. Para propósitos de simplicidad, esas realizaciones no se han expuesto específicamente en todos los casos con tantas palabras en la presente.

## EJEMPLOS

### **Ejemplo 1:** *Formulaciones de Nanopartículas de ARN Mensajero y Lípidos*

ARNm que codifican eritropoyetina humana - IgG Fc (SEQ ID NO: 3; FIG. 2A), alfa-galactosidasa - IgG Fc (SEQ ID NO: 4; FIG. 3), alfa-1 antitripsina humana - IgG Fc (SEQ ID NO: 5; FIG. 4), y el factor humano IX - IgG Fc (SEQ ID NO: 6; FIG. 5) se sintetizaron mediante transcripción *in vitro* a partir de una plantilla de ADN plasmídica que codifica la proteína de fusión, con la posterior adición de una estructura de caperuza 5' (Cap1) (Fechter & Brownlee, J. Gen. Virology 86: 1239-1249 (2005)) y una cola poli(A) 3' de aproximadamente 200 nucleótidos de longitud. La longitud de la cola poli(A) se determina mediante electroforesis en gel. Regiones no traducidas 5' y 3' como se definen por las SEQ ID NO 1 y 2 (FIG. 1A y la FIG. 1B) están presentes en cada constructo de ARNm.

*Formulación 1:* Se mezclan alícuotas de soluciones etanólicas de 50 mg/ml de C12-200, DOPE, Chol y DMG-PEG2K (40:30:25:5) 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 ARNm a partir de un stock de 1 mg/ml. La solución lipídica se inyecta rápidamente en la solución de ARNm acuosa 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.

*Formulación 2:* Se mezclan alícuotas de soluciones etanólicas de 50 mg/ml de DODAP, DOPE, colesterol y DMG-PEG2K (18:56:20:6) 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 ARNm a partir de un stock de 1 mg/ml. La solución lipídica se inyecta rápidamente en la solución de ARNm acuosa 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. Concentración final = 1,35 mg/ml de ARNm de EPO (encapsulado).  $Z_{ave} = 75,9$  nm ( $DV_{(50)} = 57,3$  nm;  $DV_{(90)} = 92,1$  nm).

*Formulación 3 :* Se mezclan alícuotas de soluciones etanólicas de 50 mg/ml de HGT4003, DOPE, colesterol y DMG-PEG2K (50:25:20:5) y se diluyen con etanol hasta un volumen final de 3 ml. Por separado, se prepara una solución acuosa tamponada (citrate 10 mM/NaCl 150 mM, pH 4,5) de ARNm a partir de un stock de 1 mg/ml. La solución lipídica se inyecta rápidamente en la solución de ARNm acuosa 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.

*Formulación 4 :* Se mezclan alícuotas de soluciones etanólicas de 50 mg/ml de ICE, DOPE y DMG-PEG2K (70:25:5) y se diluyen con etanol hasta un volumen final de 3 ml. Por separado, se prepara una solución acuosa tamponada (citrate 10 mM/NaCl 150 mM, pH 4,5) de ARNm a partir de un stock de 1 mg/ml. La solución lipídica se inyecta rápidamente en la solución de ARNm acuosa 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.

*Formulación 5 :* Se mezclan alícuotas de soluciones etanólicas de 50 mg/ml de HGT5000, DOPE, colesterol y DMG-PEG2K (40:20:35:5) y se diluyen con etanol hasta un volumen final de 3 ml. Por separado, se prepara una solución acuosa tamponada (citrate 10 mM/NaCl 150 mM, pH 4,5) de ARNm a partir de un stock de 1 mg/ml. La solución lipídica se inyecta rápidamente en la solución de ARNm acuosa 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. Concentración final = 1,82 mg/ml de ARNm de EPO (encapsulado).  $Z_{ave} = 105,6$  nm ( $DV_{(50)} = 53,7$  nm;  $DV_{(90)} = 157$  nm).

*Formulación 6 :* Se mezclan alícuotas de soluciones etanólicas de 50 mg/ml de HGT5001, DOPE, colesterol y DMG-PEG2K (40:20:35:5) y se diluyen con etanol hasta un volumen final de 3 ml. Por separado, se prepara una solución acuosa tamponada (citrate 10 mM/NaCl 150 mM, pH 4,5) de ARNm a partir de un stock de 1 mg/ml. La solución lipídica se inyecta rápidamente en la solución de ARNm acuosa 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.

#### **Ejemplo 2: Administración de ARNm y Muestras de Recolección para Análisis**

Los estudios se realizan usando o ratones BALB/C hembra o ratones KO (deficientes en proteínas terapéuticas). Las muestras se introducen mediante o instilación directa (MicroSprayer®) o nebulización (PARI Boy o Aeronex) de la dosis respectiva de ARNm de FFL encapsulado. Los ratones se sacrifican y se perfunden con solución salina en los puntos temporales designados.

*Administración intratraqueal.* Los materiales de prueba se administran mediante una única administración de aerosol intratraqueal mediante de Microsprayer™ (50 µl/animal) mientras que los animales se anestesian con inyección intraperitoneal de una mezcla de ketamina 50-100 mg/kg y xilacina 5-15 mg/kg.

*Administración de Nebulización (Aerosol).* Los materiales de prueba de FFL se administran a todos los animales mediante una sola inhalación de aerosol mediante un nebulizador Aeronex® Lab (volumen de dosis nominal de hasta 8 ml/grupo). El material de prueba se administra una caja que contiene el grupo de animales completo (n = 4) y se conecta al sistema de flujo de oxígeno y depurador.

*Eutanasia.* Los animales se someten a eutanasia por asfixia con CO<sub>2</sub> en los tiempos representativos después de la administración de la dosis (± 5%), seguidos de toracotomía y exsanguinaciones. La sangre completa (volumen máximo obtenible) se recoge mediante punción cardíaca.

*Perfusión.* Después de la exanguinación, los animales se someten a perfusión cardíaca con solución salina. Brevemente, la perfusión intracardíaca corporal completa se realiza mediante insertando una aguja de calibre 23/21 unida a una jeringuilla de 10 ml que contiene solución salina en la luz del ventrículo izquierdo para la perfusión. La aurícula derecha se corta para proporcionar una salida de drenaje para la perfusión. Se aplica una presión suave y constante al émbolo para perfundir al animal después de que la aguja se haya colocado en el corazón. El flujo adecuado de la solución de lavado se garantiza cuando el perfundido saliente fluye de forma transparente (sin sangre visible), indicando que el cuerpo está saturado de solución de lavado y el procedimiento ha finalizado.

*Recolección de tejidos.* Después de la perfusión, se recolectan el hígado, los pulmones (derecho e izquierdo) y el bazo de cada animal, se congelan instantáneamente y se almacenan a  $-80^{\circ}\text{C}$  o se almacenan en formalina tamponada neutra al 10% para su análisis.

5 *Aislamiento de suero para análisis.* Se extrae sangre completa (volumen máximo obtenible) de animales sometidos a eutanasia por asfixia con  $\text{CO}_2$  48 horas después de la administración de la dosis ( $\pm 5\%$ ), seguido de toracotomía y extracción de sangre cardíaca terminal mediante punción cardíaca en animales sacrificados en tubos separadores de suero, que se pueden coagular a temperatura ambiente durante por lo menos 30 minutos, se centrifuga a  $22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a 9300 g durante 10 minutos y se extrae el suero. Para las recolecciones de sangre  
10 provisionales, se recolectan aproximadamente 40-50  $\mu\text{l}$  de sangre completa mediante punción de la vena facial o corte de cola. Las muestras recolectadas de animales sin tratamiento se usan como referencia para la comparación con los animales de estudio.

15 **Ejemplo 3: Análisis de Ensayo de Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA)**

*ELISA EPO:* La cuantificación de la proteína EPO se realiza siguiendo los procedimientos informados para el kit ELISA EPO humano (Quantikine IVD, R&D Systems, N° de catálogo Dep-00). Los controles positivos son proteína eritropoyetina humana recombinante ultrapura y de grado de cultivo de tejidos (R&D Systems, N° de catálogo 286-EP y 287-TC, respectivamente). La detección se monitoriza mediante absorción (450 nm) en un instrumento Molecular Device Flex Station.  
20

*ELISA GLA:* Se siguen los procedimientos ELISA estándar empleando IgG anti-alfa-galactosidasa G-188 de oveja como el anticuerpo de captura con IgG TK-88 anti-alfa-galactosidasa de conejo como anticuerpo secundario (detección) (Shire Human Genetic Therapies). La IgG anti-conejo de cabra conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) se usa para la activación de la solución de sustrato de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB). La reacción se inactiva usando 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  después de 20 minutos. La detección se monitoriza mediante absorción (450 nm) en un instrumento Molecular Device Flex Station. El suero de ratón no tratado y la proteína alfa-galactosidasa humana se usan como controles negativos y positivos, respectivamente.  
25

*ELISA FIX:* La cuantificación de la proteína FIX se realiza siguiendo los procedimientos informados para el kit ELISA FIX humano (AssayMax, Assay Pro, N° de catálogo EF1009-1).  
30

*ELISA A1AT:* La cuantificación de la proteína A1AT se realiza siguiendo los procedimientos informados para el kit ELISA A1AT humano (Innovative Research, N° de catálogo IRAPKT015).  
35

*Análisis de transferencia Western (EPO):* las muestras también se pueden analizar mediante transferencia Western. Por ejemplo, los análisis de transferencia Western de la proteína de fusión de EPO se realizan usando un anticuerpo anti-hEPO (R&D Systems N° MAB2871) y una proteína de EPO humana ultrapura (R&D Systems N° 286-EP) como control.  
40

*Resultados:* Los resultados demostrarán que la administración de ARNm que codifica las Proteínas de Fusión Terapéuticas da como resultado la producción de proteínas in vivo y la administración de niveles significativos de proteína terapéutica en el sistema circulatorio. Dicho efecto de depósito puede lograrse en múltiples sitios dentro del cuerpo (es decir, pulmón, hígado, riñón, bazo y músculo).  
45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad que es el resultado de una deficiencia en una proteína, en donde la composición comprende (a) por lo menos una molécula de ARNm, por lo menos una porción de la cual codifica una proteína de fusión que comprende una proteína terapéutica y un polipéptido capaz de unirse a un receptor Fc; y (b) un vehículo de administración, en donde el vehículo de administración es polietilenimina (PEI) o una nanopartícula lipídica, en donde la composición se administra al sujeto mediante suministro pulmonar, y la enfermedad:
- (a) se selecciona de un trastorno de almacenamiento lisosomal, un trastorno metabólico del ciclo de la urea, enfermedad de Pompe, enfermedad de Gaucher, beta-talasemia, enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; distrofias musculares (como por ejemplo, Duchenne y Becker); enfermedades de la hemofilia (como por ejemplo, hemofilia B, hemofilia A, atrofia muscular espinal relacionada con SMN1 (SMA), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), galactosemia relacionada con GALT, trastornos relacionados con SLC3A1 incluyendo cistinuria, trastornos relacionados con COL4A5 incluyendo síndrome de Alport deficiencias de galactocerebrosidasa, adrenoleucodistrofia y adrenomieloneuropatía ligada a X; ataxia de Friedreich; enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher; esclerosis tuberosa relacionada con TSC1 y TSC2; síndrome de Sanfilippo bB (MPS IIIB); cistinosis relacionada con el CTNS; trastornos relacionados con FMR1 que incluyen Síndrome X frágil, Síndrome de temblor/ataxia asociado con X frágil y Síndrome de insuficiencia ovárica prematura X frágil; Síndrome de Prader-Willi; telangiectasia hemorrágica hereditaria (AT); enfermedad de Niemann-Pick Tipo C1; las enfermedades relacionadas con lipofuscinosis ceroides neuronales incluyendo la lipofuscinosis ceroide neuronal juvenil (JNCL), la enfermedad de Batten juvenil, la enfermedad de Santavuori-Haltia, la enfermedad de Jansky-Bielschowsky y deficiencias de PTT-1 y TPP1; ataxia infantil relacionada con EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4 y EIF2B5 con hipomielinización/desaparición de la materia blanca del sistema nervioso central; Ataxia Episódica Tipo 2 relacionada con CACNA1A y CACNB4; trastornos relacionados con MECP2, incluyendo el síndrome de Rett clásico, encefalopatía neonatal grave relacionada con MECP2 y el 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 incluyendo síndrome de Alpers-Huttenlocher, neuropatía atáxica sensorial relacionada con POLG, disartria y oftalmoparesia, y oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante y recesiva con deleciones de ADN mitocondriales; hipoplasia adrenal ligada a X; agammaglobulinemia ligada a X; enfermedad de Wilson; y enfermedad de Fabry, o
- (b) es el resultado de una deficiencia en una proteína seleccionada de  $\alpha$ -galactosidasa, eritropoyetina (EPO),  $\alpha$ -1-antitripsina (A1AT), folistatina, glucocerebrosidasa, interferón- $\beta$ , hemoglobina, colágeno tipo 4 (COL4A5), receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL), Factor VIII, Factor IX,  $\alpha$ -L-iduronidasa, iduronato sulfatasa, heparina-N-sulfatasa,  $\alpha$ -N-acetilglucosaminidasa, galactosa-6-sulfatasa, ácido lisosomal lipasa, arilsulfatasa-A, factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), factor de crecimiento endotelial antivascular (VEGF), interleucina 12 (IL-12), interleucina 23 (IL-23), arginosuccinato sintasa (AS), metilmalonil-coA mutasa (MCM), propionil-coA carboxilasa (PCC), fenilalanina hidroxilasa (PAH), apolipoproteína E (APOE), glucosa-6-fosfatasa (G6P), hormona del crecimiento humano (hGH) y urato oxidasa.
2. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polipéptido capaz de unirse a un receptor Fc es (a) un péptido de unión a FcRn, o (b) un dominio Fc de inmunoglobulina, opcionalmente en donde el dominio Fc de inmunoglobulina es de IgG, opcionalmente en donde el receptor Fc es el receptor Fc neonatal, FcRn.
3. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que la molécula de ARNm comprende
- (i) una región no traducida 5', opcionalmente en la que una región no traducida 5' es de CMV IE1; y/o
- (ii) una estructura Cap1 o una caperuza m7GpppG; y/o
- (iii) una región no traducida 3', opcionalmente en la que la región no traducida 3' es de hGH; y/o
- (iv) comprende una cola poli A; y/o
- (v) uno o más nucleósidos modificados, opcionalmente en donde los nucleósidos modificados se seleccionan de pseudouridina, 5-metilcitidina, 2'-O-metiluridina, 5-metiluridina, 2-tio-uridina, 5-metilcitosina, isocitosina, pseudoisocitosina, 5- bromouracilo, 5-propiniluracilo, 6-aminopurina, 2-aminopurina, inosina, diaminopurina, 2-cloro-6-aminopurina, citosina, 4'-tio-adenosina, 4'-tio-guanosina, 4'-tio-citidina, 4'-tio-uridina, 4'-tio-5-metilcitidina, 4'-tio-pseudouridina y 2,4'-ditiouridina.
4. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la molécula de ARNm se ha modificado para reducir o eliminar motivos CpG, secuencias repetidas, secuencias invertidas, secuencias promotoras crípticas, y para asegurar un contenido de GC menor que el contenido de GC de la secuencia de tipo salvaje.
5. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicha composición es una composición que contiene aerosoles.

6. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la PEI tiene un peso molecular de entre 20 y 30 kD.
- 5 7. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en la que la nanopartícula lipídica comprende:
- 10 (i) uno o más lípidos catiónicos, opcionalmente en donde el uno o más lípidos catiónicos se seleccionan de: C12-200, XTC, MC3, NC98-5, DLinDMA, HGT5001cis, HGT5001trans, HGT5000, HGT4003, DLinKC2DMA, ALNY100, ICE, DOTAP, DODAP, DOTMA; y/o
- (ii) uno o más lípidos no catiónicos; y/o
- (iii) uno o más lípidos PEG-modificados; y/o
- (iv) un colesterol; y/o
- 15 (vii) un lípido escindible;
- opcionalmente, en la que la nanopartícula lipídica comprende un lípido catiónico, un lípido neutro, colesterol y un lípido PEG-modificado.
- 20 8. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la nanopartícula lipídica comprende:
- (i) C12-200;
- (ii) DLinKC2DMA, CHOL, DOPE y DMG-PEG-2000; o
- (iii) C12-200, DOPE, CHOL y DMG-PEG-2000.
- 25 9. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el vehículo de administración comprende una nanopartícula lipídica o una nanopartícula lipidoide, en la que la proteína terapéutica es una proteína lisosomal elegida de las proteínas enumeradas en la Tabla 3.
- 30 10. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que dicha composición está liofilizada o es una composición liofilizada reconstituida.
- 35 11. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proteína terapéutica es una enzima anormalmente deficiente en un individuo con un trastorno de almacenamiento lisosomal.
- 40 12. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se administra mediante nebulización, aerosolización o instilación.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

**A**

**Secuencia 5' CMV**

XCAGAU CGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUC CAUAGAAGACACCGGGA  
CCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUC CCGUGCCAA  
GAGUGACUCACCGUCCUUGACACG (SEQ ID NO:1)

**B**

**Secuencia 3' hGH**

CGGGUGGCAUCCCUGUGACCCCUC CCGAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCAC  
UCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUC (SEQ ID NO:2)

**FIG. 1**

A

ARNm de Fusión Eritropoyetina Humana (EPO) IgG-Fc

```

AUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCUGGCUGUGGGCUUCUCCUGUCCUUGCUGUCGCUCUCCU
CUGGGCCUCCAGUCCUGGGCGCCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAG
AGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGC
AGCUUGAAUGAGAAUAUCACUGUCCAGACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGG
AUGGAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGSCAGGGCCUGGCCUUGCUGUCGGAAGCU
GUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUUCUCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUG
CAUGUGGAUAAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCGAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCUCUGCGA
GCCCAGAAGGAAGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUC
ACUGCUGACACUUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCAAUUUCCUCCGGGAAAGCUG
AAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAcccaagagcugugacaagacc
cacaccugcccuccgugucccGCCCCGAGCUGCUGGGCGGCCCCAGCGUGUCCUUGUUC
CCCCCAAGCCCAAGGACACCCUGAUGAUCAGCCGCACCCCCGAGGUGACCUGCGUGGGUG
GUGGACGUGAGCCACGAGGACCCCGAGGUGAAGUUAACUGGUACGUGGACGGCGUGGGAG
GUGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGCGAGGAGCAGUACAACAGCACCUCACCGUGGGUG
AGCGUGCUGACCUGCUGCACCAGGACUGGCUGAACGGCAAGGAGUACAAGUGCAAGGUG
AGCAACAAGGCCUUGCCCCGCCCCCAUCGAGAAGACCAUCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCC
CGCGAGCCCCAGGUGUACACCCUGCCCCCAGCCGCGACGAGCUGACCAAGAACCAGGUG
AGCCUGACCUGCCUGGUGAAGGGCUUCUACCCCAGCGACAUCGCCGUGGAGUGGGGAGAGC
AACGGCCAGCCGAGAACAACUACAAGACCACCCCCCCCGUGCUGGACAGCGACGGCAGC
UUCUUCUUGUACAGCAAGCUGACCUGGACAAGAGCCCGUGGCAGCAGGGCAACGUGUUC
AGCUGCAGCGUGAUGCACGAGGCCUUGCACAACCACUACACCCAGAAGAGCCUGAGCCUG
AGCCCCGGCAAGUGA (SEQ ID NO: 3)
    
```

B

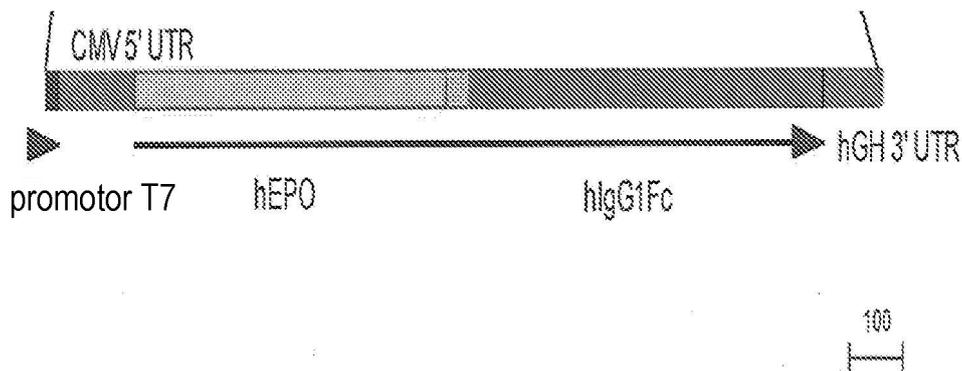


FIG. 2

ARNm de Fusión alfa-galactosidasa humana (GLA) IgG-FC

AUGCAGCUGAGGAACCCAGAACUACAUCUGGGCUGCGCGCUUGCGCUUCGCUUCCUG  
 GCCCUUGUUCUGGGACAUCUCCUGGGGCUAGAGCACUGGACAAUGGAUUGGCAAGG  
 ACGCCUACCAUGGGCUGGCUGCACUGGGAGCGCUUCAUGUGCAACCUUGACUGCCAG  
 GAAGAGCCAGAUUCCUGCAUCAGUGAGAAGCUCUUCAUGGAGAUGGCAGAGCUC AUG  
 GUCUCAGAAGGCUGGAAGGAUGCAGGUUAUGAGUACCUCUGCAUUGAUGACUGUUGG  
 AUGGCUCCCCAAAGAGAUUCAGAAGGCAGACUUCAGGCAGACCCUCAGCGCUUCCU  
 CAUGGGAUUCGCCAGCUAGCUAAUUAUGUUCACAGCAAAGGACUGAAGCUAGGGAUU  
 UAUGCAGAUUGUUGGAAUAAAACCUGCGCAGGCUUCCUUGGGAGUUUUGGAUACUAC  
 GACAUUGAUGCCCAGACCUUUGCUGACUGGGGAGUAGAUCUGCUAAAAUUUGAUGGU  
 UGUUACUGUGACAGUUUGGAAAAUUUGGCAGAUGGUUAUAAGCACAUUGUCCUUGGCC  
 CUGAAUAGGACUGGCAGAAGCAUUGUGUACUCCUGUGAGUGGCCUCUUUAUUGUGG  
 CCCUUCAAAGCCCAAUUAUACAGAAAUCCGACAGUACUGCAAUCACUGGGCAAU  
 UUUGCUGACAUUGAUGAUUCCUGGAAAAGUAUAAAGAGUAUCUUGGACUGGACAUUCU  
 UUAACCAGGAGAGAAUUGUUGAUGUUGCUGGACCAGGGGGUUGGAAUGACCCAGAU  
 AUGUUAGUGAUUGGCAACUUUGGCCUCAGCUGGAAUCAGCAAGUAACUCAGAUGGCC  
 CUCUGGCCUAUCAUGGCUGCUCCUUUAUUC AUGUCUAAUGACCUCGACACAUCAGC  
 CCUCAAGCCAAAGCUCUCCUUCAGGAUAAGGACGUAUUUGCCAUCAAUCAGGACCCC  
 UUGGGCAAGCAAGGGUACCAGCUUAGACAGGGAGACAACUUUGAAGUGUGGGAAACGA  
 CCUCUCUCAGGCUUAGCCUGGGCUGUAGCUAUGAUAACCGGCAGGAGAUUGGUGGA  
 CCUCGCUCUUAUACCAUCGCAGUUGCUUCCUUGGGUAAAGGAGUGGCCUGUAAUCCU  
 GCCUGCUUCAUCACACAGCUCUCCUCCUGUGAAAAGGAAGCUAGGGUUCUAUGAAUGG  
 ACUUCAAGGUUAAGAAGUCACAUAUAAUCCACAGGCACUGUUUUGCUUCAGCUAGAA  
 AAUACAAUGCAGAUGUCAUUAUAAAGACUUACUUUAAcccaagagcugugacaagacc  
 acaccugcccucgugucccGCCCCGAGCUGCUGGGCGGCCCCAGCGUGUUCUUGUUC  
 CCCCCAAGCCCAAGGACACCCUGAUGAUCAGCCGCACCCCCGAGGUGACCUGCGUGGUGG  
 UGGACGUGAGCCACGAGGACCCCGAGGUGAAGUUCAACUGGUACGUGGACGGCGUGGAGG  
 UGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGCGAGGAGCAGUACAACAGCACCUACCGCGUGGUGA  
 GCGUGCUGACCSUGCUGCACCAGGACUGGCUGAACGGCAAGGAGUACAAGUGCAAGGUGA  
 GCAACAAGGCCUUGCCCCGCCCAUCGAGAAGACCAUCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCC  
 GCGAGCCCCAGGUGUACACCCUGCCCCCAGCCGCGACGAGCUGACCAAGAACCAGGUGA  
 GCCUGACCUGCCUGGUGAAGGGCUUCUACCCAGCGACAUCGCCGUGGAGUGGGAGAGCA  
 ACGGCCAGCCCAGAAACAACUACAAGACCACCCCCCGUGCUGGACAGCGACGGCAGCU  
 UCUUCCUGUACAGCAAGCUGACCGUGGACAAGAGCCGCGUGGCAGCAGGGCAACGUGUUA  
 GCUGCAGCGUGAUGCACGAGGCCUGCACAACCACUACACCCAGAAGAGCCUGAGCCUGA  
 GCCCCGGCAAGUGA (SEQ ID NO:4)

Figura 3

ARNm de Fusión alfa-1 antitripsina humana (A1AT) IgG-Fc

AUGCCGUCUUCUGUCUCGUGGGGCAUCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCUGCCUGGUC  
CCUGUCUCCCUGGCUGAGGAUCCCCAGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGAUACAUCC  
CACCAUGAUCAGGAUCACCCAACCUUCAACAAGAUACCCCCAACCCUGGCUGAGUUC  
GCCUUCAGCCUAUACCGCCAGCUGGCACACCAGUCCAACAGCACCAUAUCUUCUUC  
UCCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUGCAAUGCUCUCCCUGGGGACCAAGGCUGAC  
ACUCACGAUGAAAUCCUGGAGGGCCUGAAUUUCAACCUCACGGAGAUUCCGGAGGCU  
CAGAUCCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCUCCGUACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAG  
CUCCAGCUGACCACCGGCAAUGGCCUGUUCUCAGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGAU  
AAGUUUUUGGAGGAUGUUAAAAAGUUGUACCACUCAGAAGCCUUCACUGUCAACUUC  
GGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAACGAUUACGUGGAGAAGGGUACUCAA  
GGGAAAUAUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGACAGAGACACAGUUUUUGCUCUGGUG  
AAUUAUCAUCUUCUUAAAAGGCAAAUGGGAGAGACCCUUGAAGUCAAGGACACCGAG  
GAAGAGGACUCCACGUGGACCAGGUGACCACCGUGAAGGUGCCUAUGAUGAAGCGU  
UUAGGCAUGUUAAACAUCCAGCACUGUAAGAAGCUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUG  
AAUUAACCUGGGCAAUGCCACCGCCAUCUUCUUCUCCUGCCUGAUGAGGGGAAACUACAG  
CACCUGGAAAUAUGAACUCACCCACGAUAUCAUCACCAAGUUCUGGAAAUAUGAAGAC  
AGAAGGUCUGCCAGCUUACAUUUACCCAAACUGUCCAUAUACUGGAACCUAUGAUCUG  
AAGAGCGUCCUGGGUCAACUGGGCAUCACUAAGGUCUUCAGCAAUGGGGCUGACCUC  
UCCGGGGUCACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCAAGGCCGUGCAUAAGGCUGUG  
CUGACCAUCGACGAGAAAGGGACUGAAGCUGCUGGGGCCAUGUUUUAGAGGCCAUA  
CCCAUGUCUAUCCCCCCCCGAGGUC AAGUUCAACAAACCCUUGUCUUCUAAAUGAUU  
GAACAAAUAACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCACCCAAAAA  
UAAcccaagagcugugacaagaccacaccugcccucgugucceGCCCCGAGCUGCUG  
GGCGGCCCCAGCGUGUUCUGUUCUCCCCCAAGCCCAAGGACACCCUGAUGAUCAGCCGC  
ACCCCGAGGUGACCUGCGUGGUGGUGGACGUGAGCCACGAGGACCCCGAGGUGAAGUUC  
AACUGGUACGUGGACCGCGUGGAGGUGCAACAACGCCAAGACCAAGCCCCGCGAGGAGCAG  
UACAACAGCACCUACCGCGUGGUGAGCGUGCUGACCUGCUGCACCAGGACUGGCUGAAC  
GGCAAGGAGUACAAGUGCAAGGUGAGCAACAAGGCCUUGCCCGCCCCAUCGAGAAGACC  
AUCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAGGUGUACACCCUGCCCCCAGCCGC  
GACGAGCUGACCAAGAACCAGGUGAGCCUGACCUGCCUGGUGAAGGGCUUCUACCCACGC  
GACAUCGCCGUGGAGUGGGAGAGCAACGGCCAGCCCSAGAACAACUACAAGACCACCCCC  
CCCGUGCUGGACAGCGACGGCAGCUUCUUCUGUACAGCAAGCUGACCUGGACAAGAGC  
CGCUGGCAGCAGGGCAACGUGUUCAGCUGCAGCGUGAUGCACGAGGCCUUGCACAACCAC  
UACACCCAGAAGAGCCUGAGCCUGAGCCCCGGCAAGUGA (SEQ ID NO:5)

FIG. 4

ARNm de Factor Humano IX (FIX)

AUGCAGCGCGUGAACAU GAUCAUGGCAGAAUCACCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUU  
 UUAGGAUAUCUACUCAGUGCUGAAUGUACAGUUUUUCUUGAUCAUGAAAACGCCAAC  
 AAAAUUCUGAGGCGGAGAAGGAGGUAAUUAUCAGGUAAAUUGGAAGAGUUUGUUCAA  
 GGAACCUUGAGAGAGAAUGUAUGGAAGAAAAGUGUAGUUUUGAAGAAGCACGAGAA  
 GUUUUUGAAAACACUGAAAGAACAACUGAAUUUUGGAAGCAGUAUGUUGAUGGAGAU  
 CAGUGUGAGUCCAAUCCAUGUUUAAAUGCCGGCAGUUGCAAGGAUGACAUUAAUUC  
 UAUGAAUGUUGGUGUCCCUUUGGAUUUGAAGGAAAAGAACUGUGAAUUAGAUGUAACA  
 UGUAACAUUAAGAAUGGCAGAU GCGAGCAGUUUUGUAAAAUAGUGCUGAUAAACAAG  
 GUGGUUUGCUCUCCUGUACUGAGGGAUUUCGACUUGCAGAAAACCAGAAGUCCUGUGAA  
 CCAGCAGUGCCAUUUCUUGUGGAAGAGUUUCUGUUUCACAAAACUUCUAAGCUCACC  
 CGUGCUGAGGCUGUUUUUCCUGAUGUGGACU AUGUAAAUUCUACUGAAGCUGAAACC  
 AUUUUUGGAUAAACAUCAUCUCAAAAGCACCCAAUCAUUUAAUGACUUCACUCGGGUUGUU  
 GGUGGAGAAGAUGCCAAACCAGGUCAAUUCUUUGGCAGGUUGUUUUGAAUGGUAAA  
 GUUGAUGCAUUCUGUGGAGGCUCUAUCGUUAAUGAAAAUUGGAUUGUAACUGCUGCC  
 CACUGUGUUGAAACUGGUGUUAAAAUACAGUUGUCGCGAGGUGAACAUAAUUAUGAG  
 GAGACAGAACAUAACAGAGCAAAAAGCGAAAUGUGAUUCGAAUUAUUCUCACCACAAC  
 UACAAUGCAGCUAUUAAUAAGUACAACCAUGACA UUGCCCUUCUGGAACUGGACGAA  
 CCCUUAGUGCUAAAACAGCUACGUUACACCUAUUUGCAUUGCUGACAAGGAAUACACG  
 AACAUUCUCCUCAAAUUUGGAUCUGGCUAUGUAAGUGGCUGGGGAAGAGUCUCCAC  
 AAAGGGAGAU CAGCUUUAGUUCUUCAGUACCUUAGAGUUC CACUUGUUGACCGAGCC  
 ACAUGUCUUCGAUCUACAAAGUUCACCAUCUAUAACAACAUGUUCUGUGCUGGCUUC  
 CAUGAAGGAGGUAGAGAUUCAUGUCAAGGAGAUAGUGGGGGACCCCAUGUUACUGAA  
 GUGGAAGGGACCAGUUUCUUAACUGGAAUUAUAGCUGGGGUGAAGAGUGUGCAAUG  
 AAAGGCAAAUAUGGAUUAUUAACCAAGGUAUCCCGGUAUGUCAACUGGAUUAAGGAA  
 AAAACAAAGCUCACUUA *Acccaagagcugugacaagacccacaccugcccucgugucc*  
*cGCCCCGAGCUGCUGGGCGGCCCCAGCGUGUCCUGUUCUUUUUUUAGCCCAAGCCAAAGGACAC*  
*CCUGAUGAUCAGCCGCACCCCGAGGUGACCUGCGUGGUGGUGGACGUGAGCCACGAGGA*  
*CCCCGAGGUGAAGUUAACUGGUACGUGGACGGCGUGGAGGUGCACAACGCCAAGACCAA*  
*GCCCCGCGAGGAGCAGUACAACAGCACCUACCGCGUGGUGAGCGUGCUGACCGUGCUGCA*  
*CCAGGACUGGCUGAACGGCAAGGAGUACAAGUGCAAGGUGAGCAACAAGGCCCUGCCCGC*  
*CCCCAUCGAGAAGACCAUCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAGGUGUACAC*  
*CCUGCCCCCCAGCCGCGACGAGCUGACCAAGAACCAGGUGAGCCUGACCUGCCUGGUGAA*  
*GGGCUUCUACCCCAGCGACAUCGCCGUGGAGUGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAAACAA*  
*CUACAAGACCACCCCCCGUGCUGGACAGCGACGGCAGCUUCUUCUGUACAGCAAGCU*  
*GACCGUGGACAAGAGCCGUGGACGAGGGCAACGUGUUCAGCUGCAGCGUGAUGCACGA*  
*GGCCCUGCACAACCACUACACCCAGAAGAGCCUGAGCCUGAGCCCCGGCAAGUGA (SEQ*  
 ID NO:6)

FIG. 5

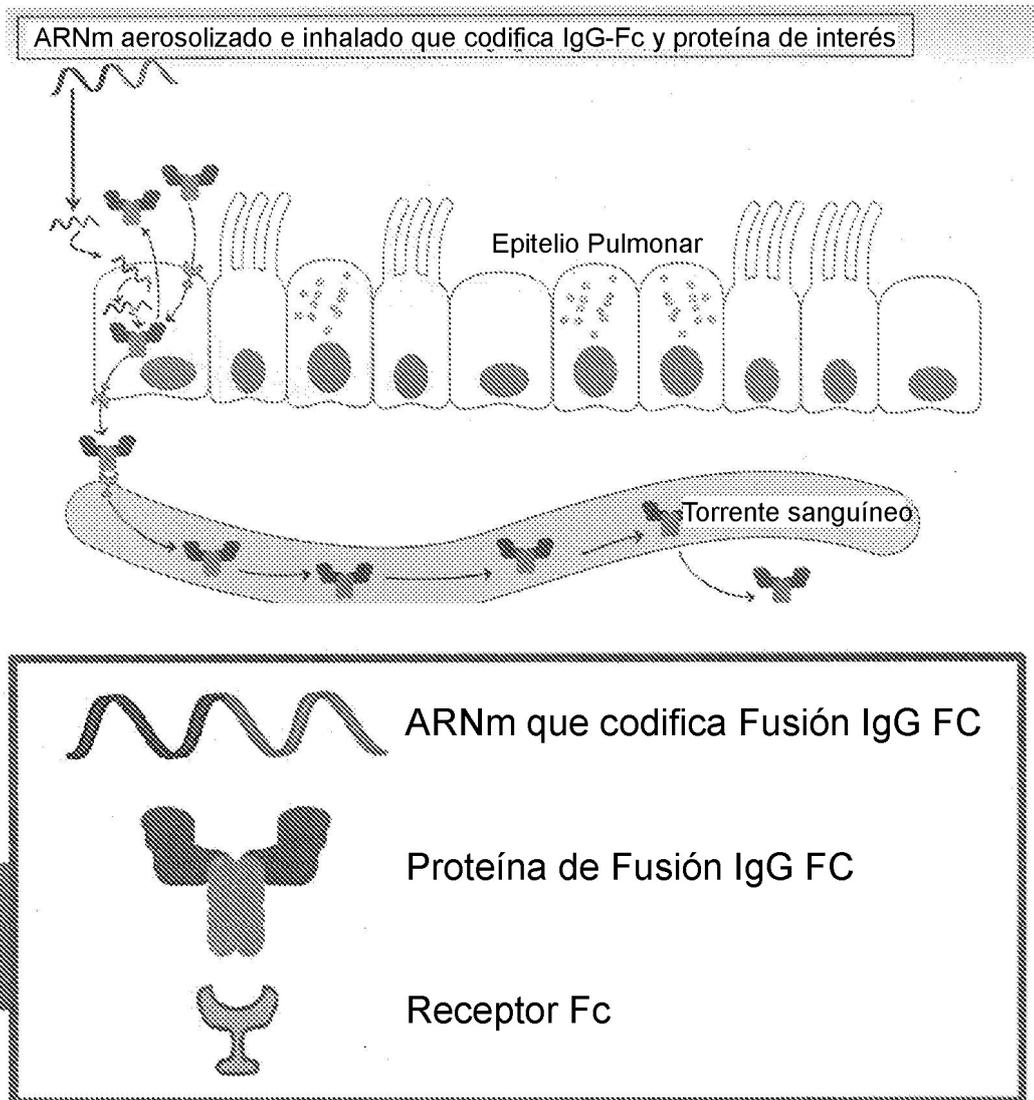


FIG. 6