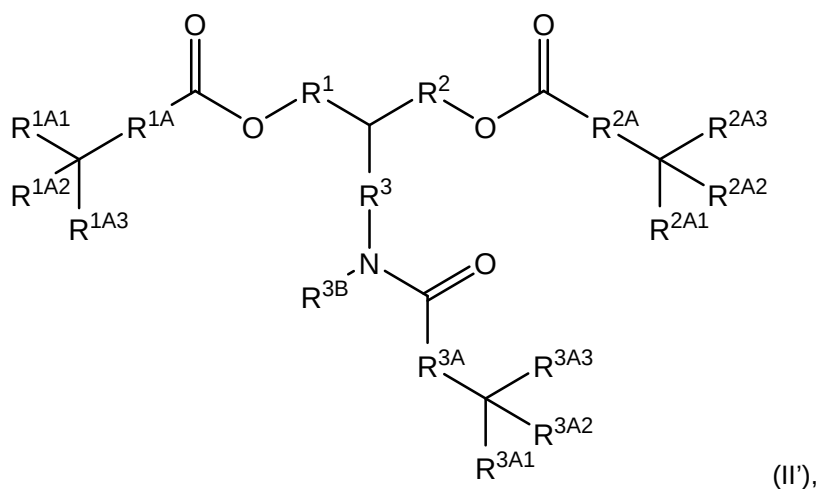


REIVINDICACIONES

1. Una nanopartícula lipídica (NPL) para el suministro dirigido de uno o más ácidos nucleicos a una célula madre hematopoyética (CMH), en donde la NPL comprende:

- (a) un conjugado de lípido-anticuerpo que comprende el compuesto de Fórmula (I):
[Lípido] – [conector opcional] – [anticuerpo] (I),
en donde el anticuerpo se une a CD105 y/o CD117;
- (b) un lípido catiónico ionizable que comprende:
 - i. un compuesto de Fórmula (II'):



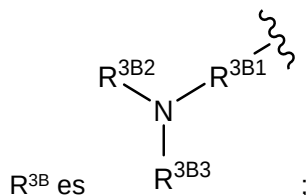
o una de sus sales, en donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno de forma independiente un enlace o alquileo C_{1-3} ;

R^{1A} , R^{2A} y R^{3A} son cada uno de forma independiente un enlace o alquileo C_{1-10} ;

R^{1A1} , R^{1A2} , R^{1A3} , R^{2A1} , R^{2A2} , R^{2A3} , R^{3A1} , R^{3A2} y R^{3A3} son cada uno de forma independiente H, alquilo C_{1-20} , alqueno C_{1-20} , $-(CH_2)_{0-10}C(O)OR^{a1}$ o $-(CH_2)_{0-10}OC(O)R^{a2}$;

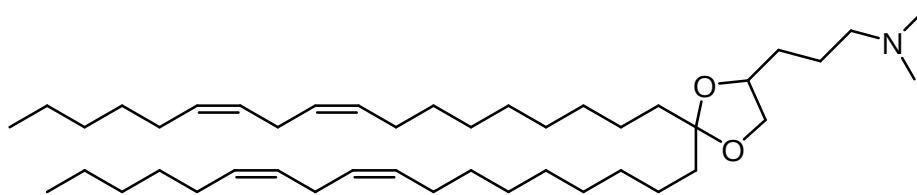
R^{a1} y R^{a2} son cada uno de forma independiente alquilo C_{1-20} o alqueno C_{1-20} ;



R^{3B1} es alquileo C_{1-6} ; y

R^{3B2} y R^{3B3} son cada uno de forma independiente H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en -OH y -O-(alquilo C_{1-6}); o

- ii. un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una de sus

sales; y

(c) uno o más ácidos nucleicos dispuestos en la NPL.

2. La NPL de la reivindicación 1, en donde la NPL comprende dos conjugados de lípido-anticuerpo que comprenden el compuesto de Fórmula (I), en donde el primer conjugado de lípido-anticuerpo y el segundo conjugado de lípido-anticuerpo son iguales o diferentes.

3. La NPL de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo y una región variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo, en donde:

(a) el anticuerpo se une a CD117, y en donde

(i) la VH comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de FTFSNYAMS (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2) y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de AKGPPTYHTNYYYMDV (SEQ ID NO: 3), y

(ii) la VL comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AASSLQS (SEQ ID NO: 5) y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQTNSFPYT (SEQ ID NO: 6);

(b) el anticuerpo se une a CD117, y en donde

(i) la VH comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de FTFSDADMD (SEQ ID NO: 10), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de RTRNKAGSYTTEYAASVKG (SEQ ID NO: 11) y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de AREPKYWIDFDL (SEQ ID NO: 12), y

(ii) la VL comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 13), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AASSLQS (SEQ ID NO: 14) y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQSYIAPYT (SEQ ID NO: 15); o

(c) el anticuerpo se une a CD105, y en donde

(i) la VH comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DAWMD (SEQ ID NO: 19), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de EIRSKASNHATYYAESVKG (SEQ ID NO: 20) y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de WRRFFDS (SEQ ID NO: 21), y

(ii) la VL comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASSSVSYM (SEQ ID NO: 22), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de

ATSNLAS (SEQ ID NO: 23) y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQWSSNPLT (SEQ ID NO: 24).

4. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo se une a CD117 y comprende una región variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo y una región variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo, en donde

(a) la VH comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de FTFSNYAMS (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2) y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de AKGPPTYHTNYYYMDV (SEQ ID NO: 3), y

(b) la VL comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AASSLQS (SEQ ID NO: 5) y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQTNSFPYT (SEQ ID NO: 6).

5. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo se une a CD117 y comprende una región variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo y una región variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo, en donde

(a) la VH comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de FTFSADAMD (SEQ ID NO: 10), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de RTRNKAGSYTTEYAASVKG (SEQ ID NO: 11) y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de AREPKYWIDFDL (SEQ ID NO: 12), y

(b) la VL comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 13), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AASSLQS (SEQ ID NO: 14) y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQSYIAPYT (SEQ ID NO: 15).

6. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo se une a CD105 y comprende una región variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo y una región variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo, en donde

(a) la VH comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DAWMD (SEQ ID NO: 19), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de EIRSKASNHATYYAESVKG (SEQ ID NO: 20) y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de WRRFFDS (SEQ ID NO: 21), y

(b) la VL comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASSSVSYM (SEQ ID NO: 22), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de ATSNLAS (SEQ ID NO: 23) y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQWSSNPLT (SEQ ID NO: 24).

7. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo y una región variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo, en donde

(a) el anticuerpo se une a CD117, y en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8;

(b) el anticuerpo se une a CD117, y en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17; o

(c) el anticuerpo se une a CD105, y en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26.

8. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo se une a CD117 y comprende una región variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo y una región variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

9. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo se une a CD117 y comprende una región variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo y una región variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

10. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo se une a CD105 y comprende una región variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo y una región variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26.

11. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el anticuerpo comprende un fragmento Fab, F(ab')₂, Fab'-SH, Fv, scFv o dominio variable único de inmunoglobulina.

12. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el anticuerpo comprende un Fab.

13. La NPL de la reivindicación 12, en donde el Fab comprende un dominio de cadena pesada y un dominio de cadena ligera, y en donde

(a) los dominios de cadena pesada y cadena ligera del Fab comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 9 y 38 o tienen al menos un 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 99.5 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 9 y 38;

(b) los dominios de cadena pesada y cadena ligera del Fab comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 18 y 39 o tienen al menos un 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o

99.5 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 18 y 39; o

(c) los dominios de cadena pesada y cadena ligera del Fab comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 27 y 40 o tienen al menos un 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 99.5 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 27 y 40.

14. La NPL de la reivindicación 12, en donde el Fab comprende un dominio de cadena pesada y un dominio de cadena ligera, y en donde los dominios de cadena pesada y cadena ligera del Fab comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 9 y 38 o tienen al menos un 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 99.5 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 9 y 38.

15. La NPL de la reivindicación 12, en donde el Fab comprende un dominio de cadena pesada y un dominio de cadena ligera, y en donde los dominios de cadena pesada y cadena ligera del Fab comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 18 y 39 o tienen al menos un 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 99.5 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 18 y 39.

16. La NPL de la reivindicación 12, en donde el Fab comprende un dominio de cadena pesada y un dominio de cadena ligera, y en donde los dominios de cadena pesada y cadena ligera del Fab comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 27 y 40 o tienen al menos un 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 99.5 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 27 y 40.

17. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 12-16, en donde el Fab comprende un dominio de cadena pesada y un dominio de cadena ligera y en donde el dominio de cadena pesada, el dominio de la cadena ligera o ambos comprenden un resto de cisteína en el extremo C.

18. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el anticuerpo comprende un dominio Fc.

19. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 11-18, en donde el Fab carece del enlace disulfuro intercatenario natural en el extremo C.

20. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 11-19, en donde el Fab está diseñado para reemplazar una o ambas cisteínas en la cadena ligera constante natural y la cadena pesada constante natural que forman el disulfuro intercatenario natural con un aminoácido distinto de cisteína, para eliminar de este modo el enlace disulfuro intercatenario natural en el Fab.

21. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 11-20, en donde el Fab comprende un fragmento de cadena pesada que comprende la sustitución C233S y un fragmento de cadena ligera que comprende la sustitución C214S, numeración según Kabat.

22. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 11-21, en donde el Fab tiene un enlace disulfuro intercatenario no natural.

23. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 11-22, en donde el Fab tiene un enlace disulfuro intercatenario interno diseñado.

24. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 11-23, en donde el Fab comprende la sustitución F174C en el fragmento de cadena pesada y la sustitución S176C en el fragmento de cadena ligera, numeración según Kabat.

25. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 11-24, en donde el Fab comprende una cisteína en el extremo C del fragmento de cadena pesada o ligera.

26. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 11-25, en donde el Fab comprende además uno o más aminoácidos entre el fragmento de cadena pesada del Fab y la cisteína C-terminal.

27. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable único de inmunoglobulina (ISV).

28. La NPL de la reivindicación 27, en donde el dominio ISV es un dominio ISV de Nanobody®.

29. La NPL de la reivindicación 27 o 28, en donde el dominio variable único de inmunoglobulina comprende una cisteína en el extremo C.

30. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 27-29, en donde el anticuerpo comprende dos o más dominios VHH.

31. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 27-30, en donde el dominio variable único de inmunoglobulina comprende un dominio VHH y comprende además un espaciador que comprende uno o más aminoácidos entre el dominio VHH y la cisteína C-terminal.

32. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 27-31, en donde los dos o más dominios VHH están unidos por un espaciador aminoacídico.

33. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 27-32, en donde el anticuerpo comprende un primer dominio VHH unido a un dominio CH1 de anticuerpo y un segundo dominio VHH unido a un dominio constante de cadena ligera de anticuerpo.

34. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 27-33, en donde el dominio CH1 de anticuerpo y el dominio constante de cadena ligera de anticuerpo están unidos por uno o más enlaces disulfuro.

35. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 27-34, en donde el dominio CH1 comprende las sustituciones F174C y C233S y el dominio constante de cadena ligera comprende las sustituciones S176C y C214S, numeración según Kabat.

36. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en donde el anticuerpo comprende un espaciador o conector de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos AAA o con una secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEQ ID NO: 45-60.

37. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde el anticuerpo comprende un anticuerpo biespecífico.

38. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en donde el o los ácidos nucleicos son ADN o ARN.

39. La NPL de la reivindicación 38, en donde el ARN es un ARNm.

40. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en donde el o los ácidos nucleicos comprenden un ARNm que codifica una nucleasa dirigida, un editor de bases químicas, un editor de calidad o un editor epigenómico.

41. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde el o los ácidos nucleicos comprenden un ARNm que codifica una nucleasa dirigida.

42. La NPL de la reivindicación 41, en donde la nucleasa dirigida es una nucleasa asociada a CRISPR (Cas), una nucleasa de dedos de zinc (ZFN), una nucleasa efectora de tipo activador transcripcional (TALEN) o una megaTAL.

43. La NPL de la reivindicación 41 o la reivindicación 42, en donde la nucleasa dirigida es una nucleasa Cas, ZFN, TALEN o megaTAL que comprende una secuencia de aminoácidos que confiere unión a una secuencia de nucleótidos diana.

44. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde el o los ácidos nucleicos comprenden

(a) un ARNm que codifica una nucleasa asociada a CRISPR (Cas) o un editor de bases químicas; y

(b) un ARN guía (ARNg) que comprende una secuencia de nucleótidos que confiere unión a una secuencia de nucleótidos diana.

45. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde el o los ácidos nucleicos comprenden

(a) un ARNm que codifica un editor de calidad; y

(b) un ARN guía de edición de calidad (ARNgec) que comprende una secuencia de nucleótidos que confiere unión a una secuencia de nucleótidos diana.

46. La NPL de la reivindicación 44 o la reivindicación 45, en donde la nucleasa Cas es una enzima Cas de tipo II o de tipo V, o una variante de la misma.

47. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 44-46, en donde la nucleasa Cas es una enzima Cas9, una enzima Cas12, una enzima CasX, una enzima Cas14 o una variante de las mismas.

48. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 44-47, en donde el ARNg o ARNgec comprende una secuencia que tiene al menos un 80 % de identidad con al menos 15 nucleótidos consecutivos de la secuencia de nucleótidos diana.

49. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-48, en donde el o los ácidos nucleicos comprenden además un ácido nucleico molde donante que comprende una secuencia que tiene al menos un 80 % de identidad con al menos 15 nucleótidos consecutivos de la secuencia de nucleótidos diana.

50. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-49, en donde la secuencia de nucleótidos diana comprende al menos 15 nucleótidos consecutivos y está ubicada dentro de

- a) una región codificante de un gen;
- b) una región intrónica asociada a un gen;
- c) una región exónica asociada a un gen;
- d) una región 5' no traducible asociada a un gen; o
- e) una región 3' no traducible asociada a un gen;

en donde el gen se selecciona del grupo que consiste en *HBB*, *HBG1*, *HBG2*, *HBA1*, *HBA2*, *HBD*, *BCL11A*, *BACH2*, *KLF1*, *LRF*, *ADA*, *DCLREIC*, *IL2RG*, *RAG1*, *RAG2*, *JAK3*, *BTX*, *WAS*, *F8*, *F9*, *F11*, *F10*, *PKLR*, *RPS19*, *CYBA*, *CYBB*, *NCF1*, *NCF1B*, *NCF1C*, *NCF2*, *NCF4*, *ELANE*, *ABCD1*, *ARSA*, *FXN*, *GBA*, *IDS*, *IDUA*, *TCIRG*, *AICDA*, *UNG*, *CD40*, *CD40LG*, *FOXP3*, *IL4*, *IL10*, *IL13*, *IL7R*, *PRF1*, *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRACA2*, *FANCD2*, *MPL*, *CCR5*, *CXCR4*, *F5*, *F2*, antitrombina III y proteína C.

51. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-50, en donde la secuencia de nucleótidos diana está dentro de una región reguladora, opcionalmente una región potenciadora o una región represora, de un gen seleccionado del grupo que consiste en *HBB*, *HBG1*, *HBG2*, *HBA1*, *HBA2*, *HBD*, *BCL11A*, *BACH2*, *KLF1*, *LRF*, *ADA*, *DCLREIC*, *IL2RG*, *RAG1*, *RAG2*, *JAK3*, *BTX*, *WAS*, *F8*, *F9*, *F11*, *F10*, *PKLR*, *RPS19*, *CYBA*, *CYBB*, *NCF1*, *NCF1B*, *NCF1C*, *NCF2*, *NCF4*, *ELANE*, *ABCD1*, *ARSA*, *FXN*, *GBA*, *IDS*, *IDUA*, *TCIRG*, *AICDA*, *UNG*, *CD40*, *CD40LG*, *FOXP3*, *IL4*, *IL10*, *IL13*, *IL7R*, *PRF1*, *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRACA2*, *FANCD2*, *MPL*, *CCR5*, *CXCR4*, *F5*, *F2*, antitrombina III y proteína C.

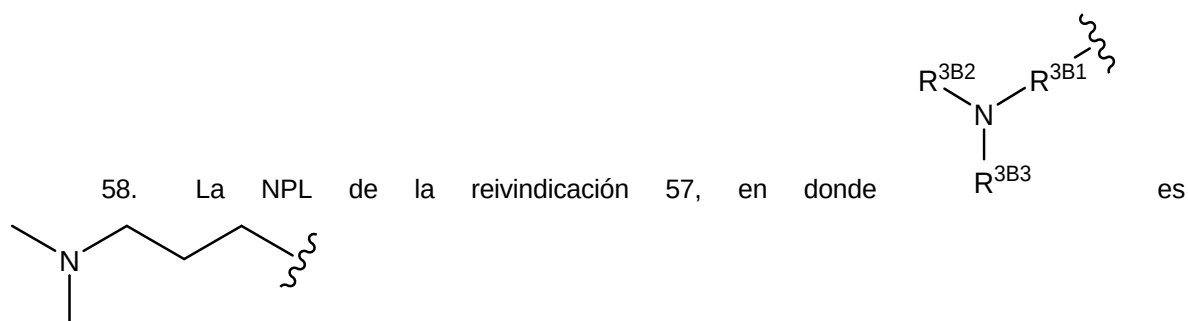
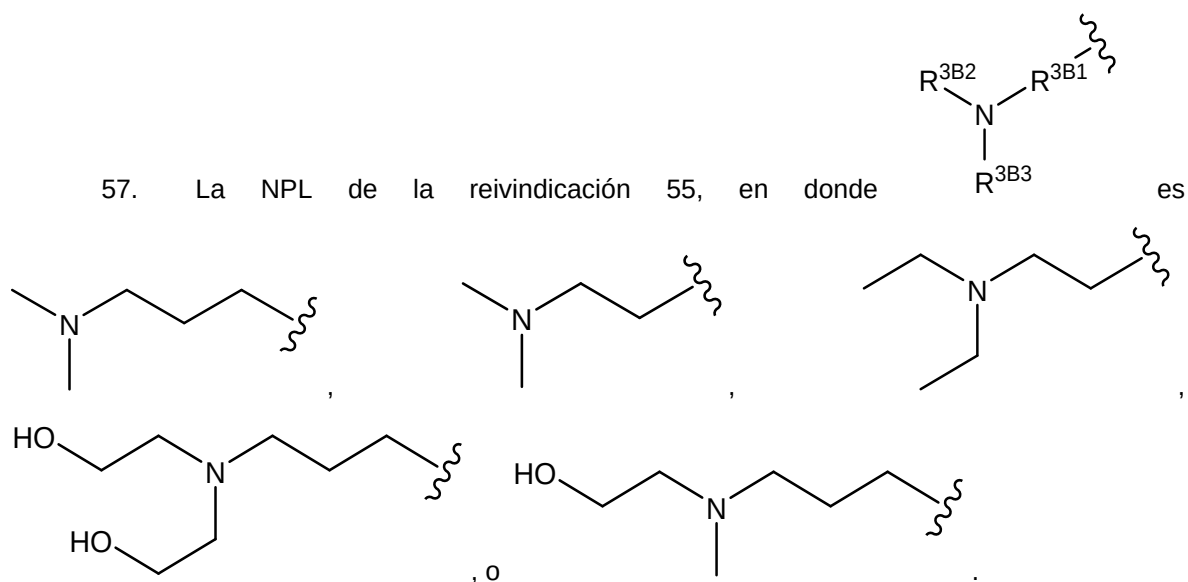
52. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-51, en donde la secuencia de nucleótidos diana está dentro del potenciador eritroide de *BCL11A*.

53. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-52, en donde el lípido catiónico ionizable comprende un compuesto de Fórmula (II').

54. La NPL de la reivindicación 53, en donde R^{3B2} y R^{3B3} son cada uno de forma independiente H o alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en -OH y -O-(alquilo C_{1-6}).

55. La NPL de la reivindicación 53 o la reivindicación 54, en donde R^{3B2} y R^{3B3} son cada uno de forma independiente metilo o etilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

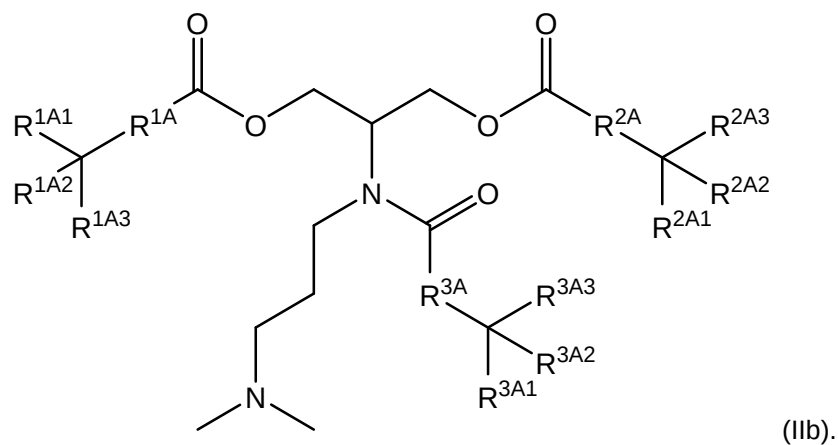
56. La NPL de la reivindicación 55, en donde R^{3B2} y R^{3B3} son cada uno metilo sin sustituir.



59. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 5-58, en donde R^1 , R^2 y R^3 son cada uno de forma independiente un enlace o metileno.

60. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 53-59, en donde R^1 y R^2 son cada uno metileno y R^3 es un enlace.

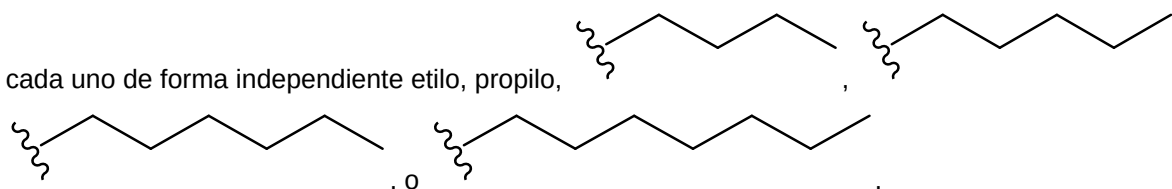
61. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 53-60, en donde el lípido catiónico ionizable es un compuesto de Fórmula (IIb):



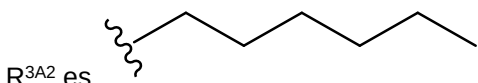
70. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 53-69, en donde R^{3A1} , R^{3A2} y R^{3A3} son cada uno de forma independiente H, alquilo C_{1-15} , $-(CH_2)_{0-4}C(O)OCH(\text{alquilo } C_{1-5})(\text{alquilo } C_{1-10})$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)CH(\text{alquilo } C_{1-5})(\text{alquilo } C_{1-10})$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OCH_2(\text{alquilo } C_{1-10})$ o $-(CH_2)_{0-4}OC(O)CH_2(\text{alquilo } C_{1-10})$.

71. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 53-70, en donde R^{3A1} y R^{3A2} son cada uno de forma independiente alquilo C_{1-15} ; y R^{3A3} es H.

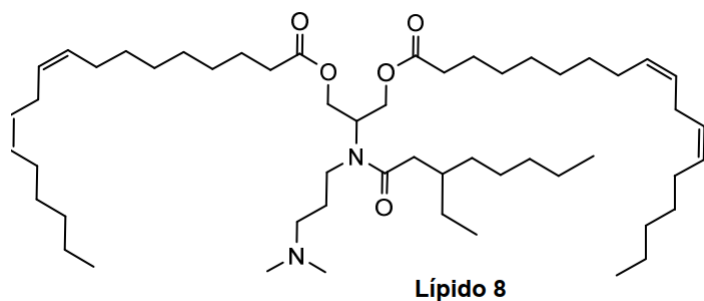
72. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 53-71, en donde R^{3A1} y R^{3A2} son cada uno de forma independiente etilo, propilo,



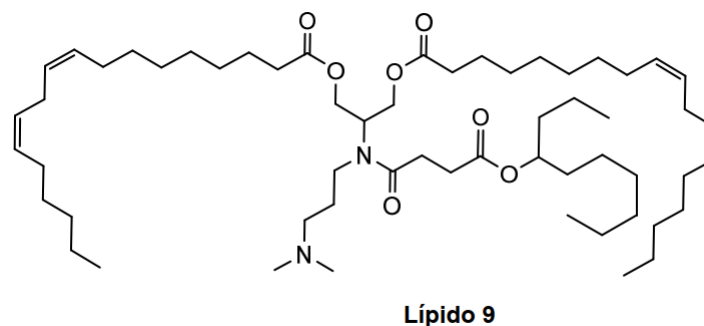
73. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 53-72, en donde R^{3A1} es propilo y R^{3A2} es



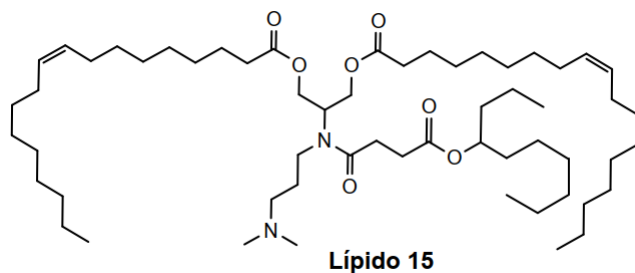
74. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 53-73, en donde el lípido catiónico ionizable es



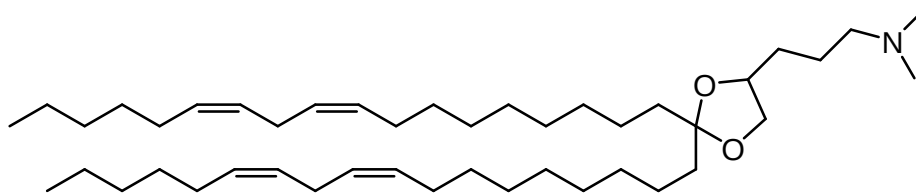
75. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 53-73, en donde el lípido catiónico ionizable es



76. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 53-73, en donde el lípido catiónico ionizable es



77. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 53-73, en donde el lípido catiónico ionizable comprende el compuesto que tiene la estructura



78. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-77, en donde el anticuerpo está acoplado covalentemente a un lípido en la NPL mediante un conector que contiene polietilenglicol (PEG).

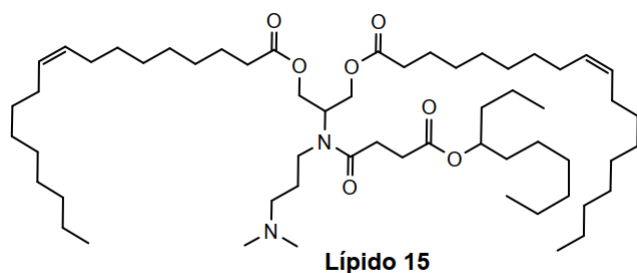
79. La NPL de la reivindicación 78, en donde el lípido acoplado covalentemente al anticuerpo a través de un conector que contiene PEG es diestearoilglicerol (DSG), diestearoilfosfatidiletanolamina (DSPE), dimiristoil-fosfatidiletanolamina (DMPE), diestearoil-glicerofosfoglicerol (DSPG), dimiristoil-glicerol (DMG), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dipalmitoilglicerol (DPG) o ceramida.

80. La NPL de la reivindicación 78 y la reivindicación 79, en donde el PEG es PEG 2000 o PEG 3400.

81. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-80, en donde el conjugado de lípido y anticuerpo comprende [DSPE]-[PEG(2000)-maleimida]-[Fab anti-hCD117], en donde el [DSPE]-[PEG(2000)-maleimida] está conjugado con el Fab anti-hCD117 mediante acoplamiento covalente entre el grupo maleimida y una cisteína C-terminal en la cadena pesada (HC) del Fab anti-hCD117.

82. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-80, en donde el conjugado de lípido y anticuerpo comprende [DSPE]-[PEG(2000)-maleimida]-[Fab anti-hCD105], en donde el [DSPE]-[PEG(2000)-maleimida] está conjugado con el Fab anti-hCD105 mediante acoplamiento covalente entre el grupo maleimida y una cisteína C-terminal en la cadena pesada (HC) del Fab anti-hCD105.

83. La NPL de la reivindicación 81 u 82, en donde el lípido catiónico ionizable es



84. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 81-83, en donde la NPL comprende además DSPE-PEG(2000)-maleimida (terminada en cisteína) y DSPE-PEG-OCH₃.

85. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-84, en donde el conjugado de lípido-anticuerpo está presente en la NPL en un intervalo de 0.001 a 0.5 por ciento molar.

86. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-85, en donde el conjugado de lípido-anticuerpo está presente en la NPL en un intervalo de 0.002-0.2 por ciento molar.

87. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-86, en donde la NPL comprende además uno o más de un lípido estructural, un fosfolípido neutro y un PEG-lípido libre.

88. La NPL de la reivindicación 87, en donde el lípido estructural es un estero.

89. La NPL de la reivindicación 88, en donde el estero es colesterol.

90. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, en donde el lípido catiónico ionizable está presente en la NPL en un intervalo de 30-70 por ciento molar.

91. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-90, en donde el lípido catiónico ionizable está presente en la NPL en un intervalo de 40-60 por ciento molar.

92. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 88-91, en donde el estero está presente en la NPL en un intervalo de 20-70 por ciento molar.

93. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 88-92, en donde el estero está presente en la NPL en un intervalo de 30-50 por ciento molar.

94. La NPL de la reivindicación 87, en donde el fosfolípido neutro se selecciona del grupo que consiste en fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DSPE), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DOPC) y esfingomielina.

95. La NPL de la reivindicación 87 o la reivindicación 94, en donde el fosfolípido neutro está presente en la NPL en un intervalo de 5-15 por ciento molar.

96. La NPL de la reivindicación 87, en donde el PEG-lípido libre se selecciona del grupo que consiste en fosfatidiletanolaminas modificadas con PEG, ácidos fosfatídicos modificados con PEG, ceramidas modificadas con PEG, dialquilaminas modificadas con PEG, diacilglicerolés modificados con PEG y dialquiglicerolés modificados con PEG.

97. La NPL de la reivindicación 87 o la reivindicación 96, en donde el PEG-lípido libre comprende PEG-dioleoilglicerol (PEG-DOG), PEG-dimiristoil-glicerol (PEG-DMG), PEG-dipalmitoilglicerol (PEG-DPG), PEG-dilinoilglicerol-fosfatidil etanolamina (PEG-DLPE), PEG-dimiristoil-fosfatidiletanolamina (PEG-DMPE), PEG-dipalmitoilfosfatidiletanolamina (PEG-DPPE), PEG-diestearoilglicerol (PEG-DSG), N-palmitoil-esfingosina-1-{succinil[metoxi(polietilenglicol)]} (PEG-ceramida), PEG-diestearoil-glicerol-fosfoglicerol (PEG-DSPG), PEG-dioleoil-glicerofosfoetanolamina (PEG-DOPE), 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida, PEG-diestearoil-fosfatidiletanolamina (PEG-DSPE) o un derivado de los mismos.

98. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 87, 96 y 97, en donde el PEG-lípido libre comprende una diacilfosfatidiletanolamina que comprende una cadena de dipalmitoilo (C16) o una cadena de diestearoilo (C18) y opcionalmente el PEG-lípido libre comprende PEG-DPG y PEG-DMG.

99. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 87 y 96-98, en donde el PEG-lípido libre está presente en la NPL en un intervalo de 1-4 por ciento molar.

100. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 87 y 96-99, en donde el PEG-lípido libre comprende el mismo lípido que el del conjugado de lípido-anticuerpo o uno diferente.

101. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 87 y 96-100, en donde el PEG-lípido libre comprende un PEG que tiene un peso molecular de al menos 2000 daltons.

102. La NPL de la reivindicación 92, en donde el PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 3000 a 5000 daltons.

103. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-102, en donde la NPL tiene un diámetro medio en el intervalo de 50-200 nm.

104. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-103, en donde la NPL tiene un diámetro medio de aproximadamente 100 nm.

105. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-104, en donde la NPL tiene un índice de polidispersión en un intervalo de 0.05 a 1.

106. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-105, en donde la NPL tiene un potencial zeta de aproximadamente +10 mV a aproximadamente +30 mV a pH 5.

107. La NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-105, en donde la NPL tiene un potencial zeta de aproximadamente -30 mV a aproximadamente +5 mV a pH 7.4.

108. La NPL de cualquiera de las reivindicaciones 87-107, en donde la NPL comprende:

- (a) el lípido catiónico ionizable;
- (b) el conjugado de lípido-anticuerpo que comprende el compuesto de la siguiente fórmula:

[Lípido] - [conector opcional] - [anticuerpo],

en donde el anticuerpo se une a CD105 y/o CD117;

- (c) un esteroide u otro lípido estructural;
- (d) un fosfolípido neutro;

- (e) un lípido con polietilenglicol (PEG) libre; y
- (f) el o los ácidos nucleicos.

109. Un método para dirigir el suministro de un ácido nucleico a una célula madre hematopoyética (CMH), opcionalmente *ex vivo* o *in vivo* en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto la NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-108, en donde la NPL comprende el ácido nucleico.

110. El método de la reivindicación 109, en donde el método comprende además administrar al sujeto un agente de movilización de CMH y en donde la NPL se administra al sujeto por vía intravenosa.

111. El método de la reivindicación 110, en donde el agente de movilización de CMH se administra al sujeto antes, durante o antes y durante la administración de la NPL.

112. El método de la reivindicación 110 o la reivindicación 111, en donde el agente de movilización de CMH comprende plerixafor, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) o cualquier combinación de los mismos.

113. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 110-112, en donde el agente de movilización de CMH comprende plerixafor y G-CSF.

114. Un método para modificar genéticamente una célula madre hematopoyética (CMH), opcionalmente *ex vivo* o *in vivo* en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto la NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-108, en donde el o los ácidos nucleicos dispuestos en la NPL comprenden un ARNm que codifica una nucleasa dirigida, un editor de bases químicas, un editor de calidad o un editor epigenómico.

115. Un método para tratar una enfermedad en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto la NPL de una cualquiera de las reivindicaciones 1-108, en donde el o los ácidos nucleicos dispuestos en la NPL comprenden una secuencia, opcionalmente un ARNm, que codifica una nucleasa dirigida, un editor de bases químicas, un editor de calidad o un editor epigenómico.

116. El método de la reivindicación 114 o las reivindicaciones 115, en donde el método comprende además administrar al sujeto un agente de movilización de CMH y en donde la NPL se administra al sujeto por vía intravenosa.

117. El método de la reivindicación 116, en donde el agente de movilización de CMH se administra al sujeto antes, durante o antes y durante la administración de la NPL.

118. El método de la reivindicación 116 o la reivindicación 117, en donde el agente de movilización de CMH comprende plerixafor, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) o cualquier combinación de los mismos.

119. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 116-118, en donde el agente de movilización de CMH comprende plerixafor y G-CSF.

120. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 115-119, en donde la enfermedad es una hemopatía.

121. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 115-119, en donde la enfermedad es una hemoglobinopatía, una inmunodeficiencia primaria (IDP), una citopenia congénita, una hemofilia, una trombofilia, una metabolopatía congénita, una neuropatía o una enfermedad vírica.

122. El método de la reivindicación 121, en donde la enfermedad es una α -hemoglobinopatía o una β -hemoglobinopatía.

123. El método de la reivindicación 121 o la reivindicación 122, en donde la β -hemoglobinopatía es β -talasemia o enfermedad de células falciformes.

124. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 121-123, en donde la administración de las NPL da lugar a uno o más de:

- (a) inserción de un transgén *HBB*, o un fragmento del mismo, en al menos una CMH del sujeto;
- (b) aumento de la expresión de β -globina en el sujeto;
- (c) una mayor cantidad de hemoglobina $\alpha_2\beta_2$ de los adultos (HbA) en el sujeto;
- (d) inserción de un transgén *HBB1*, o un fragmento del mismo, en al menos una CMH del sujeto;
- (e) inserción de un transgén *HBB2*, o un fragmento del mismo, en al menos una CMH del sujeto;
- (f) aumento de la expresión de γ -globina en el sujeto;
- (g) una mayor cantidad de hemoglobina $\alpha_2\gamma_2$ fetal (HbF) en el sujeto;
- (h) alteración del gen *HBA1*, el gen *HBA2*, o una combinación de los mismos, en al menos una CMH del sujeto;
- (i) disminución de la expresión de α -globina en el sujeto; y
- (j) una menor cantidad de heterotetrámeros de α -globina α_4 en el sujeto.

125. El método de la reivindicación 121, en donde la enfermedad es una IDP.

126. El método de la reivindicación 125, en donde la IDP es una inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedad granulomatosa crónica, inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX), un síndrome de hiperIgM o agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.

127. El método de la reivindicación 126, en donde la IDP es una IDCG.

128. El método de la reivindicación 127, en donde la IDCG es Artemis-IDCG (ART-IDCG), IDCG con gen activador de recombinación (RAG-IDCG), IDCG ligada al cromosoma X (X-IDCG), IDCG con deficiencia de adenosina desaminasa, IDCG con deficiencia del receptor de interleucina 7 o JAK3 IDCG.

129. El método de la reivindicación 128, en donde la IDCG es ART-IDCG, y en donde la administración de la NPL da lugar a la inserción de un transgén *DCLREIC*, o un fragmento del mismo,

en al menos una CMH del sujeto; aumento de la expresión de la proteína Artemis funcional en el sujeto; o una combinación de los mismos.

130. El método de la reivindicación 128, en donde la IDCG es RAG-IDCG, y en donde la administración de la NPL da lugar a la inserción de un transgén *RAG1* o un transgén *RAG2*, o un fragmento del mismo, en al menos una CMH del sujeto; aumento de la expresión de proteína RAG1 funcional o proteína RAG2 en el sujeto; o una combinación de los mismos.

131. El método de la reivindicación 128, en donde la IDCG es X-IDCG, y en donde la administración de la NPL da lugar a la inserción de un transgén *IL2RG*, o un fragmento del mismo, en al menos una CMH del sujeto; aumento de la expresión de la proteína IL2RG funcional en el sujeto; o una combinación de los mismos.

132. El método de la reivindicación 125 o la reivindicación 126, en donde la IDP es el síndrome de Wiskott-Aldrich.

133. El método de la reivindicación 132, en donde la IDP es el síndrome de Wiskott-Aldrich, y en donde la administración de la NPL da lugar a la inserción de un transgén *WAS*, o un fragmento del mismo, en al menos una CMH del sujeto; aumento de la expresión de la proteína WASP funcional en el sujeto; o una combinación de los mismos.

134. El método de la reivindicación 125 o la reivindicación 126, en donde la IDP es una enfermedad granulomatosa crónica.

135. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 125, 126 y 134, en donde la IDP es una enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X.

136. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 125, 126 y 134, en donde la IDP es una enfermedad granulomatosa crónica, y en donde la administración de la NPL da lugar a uno o más de:

(a) inserción de un transgén *CYBA*, un transgén *CYBB*, un transgén *NCF1*, transgén *FNC2* o un transgén *NCF4*, o un fragmento de los mismos, en al menos una CMH del sujeto;

(b) introducción de una mutación puntual 676C>T en el gen *CYBB* de al menos una CMH en el sujeto;

(c) aumento de la expresión de la proteína CYBA funcional, proteína CYBB, proteína NCF1, proteína NCF2 o proteína NCF4 en el sujeto; y

(d) un aumento de la cantidad de complejo enzimático de NADPH oxidasa funcional en el sujeto.

137. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 125 y 126, en donde la IDP es IPEX.

138. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 125, 126 y 137, en donde la IDP es IPEX, y en donde la administración de la NPL da lugar a la inserción de un transgén *FOXP3*, o un fragmento del mismo, en al menos una CMH del sujeto; aumento de la expresión de la proteína FOXP3 funcional en el sujeto; o una combinación de los mismos.

139. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 125 y 126, en donde la IDP es el síndrome de hiperIgM.

140. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 125, 126 y 139, en donde la IDP es el síndrome de hiperIgM, y en donde la administración de la NPL da lugar a uno o más de:

(a) inserción de un transgén *AICDA*, un transgén *UNG*, transgén *CD40* o un transgén *CD40LG*, o un fragmento de los mismos, en al menos una CMH del sujeto;

(b) aumento de la expresión de la proteína AICDA funcional, proteína UNG, proteína CD40 o proteína CD40LG en el sujeto;

(c) una reducción de la cantidad de anticuerpos IgM en el sujeto; y

(d) un aumento de la cantidad de anticuerpos IgG, IgA o IgE en el sujeto.

141. El método de la reivindicación 121, en donde la enfermedad es una citopenia congénita.

142. El método de la reivindicación 141, en donde la citopenia congénita es anemia de Fanconia, síndrome de Shwachman-Diamond, anemia de Blackfan-Diamond, disqueratosis congénita, trombocitopenia amegacariocítica congénita o disgenesia reticular.

143. El método de la reivindicación 141 o la reivindicación 142, en donde la citopenia congénita es anemia de Fanconia, y en donde la administración de NPL da lugar a la inserción de uno o más genes *FANC*, o un fragmento de los mismos, en al menos una CMH en el sujeto; aumento de la expresión de una o más proteínas FANC funcionales en el sujeto; o una combinación de los mismos.

144. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 141-143, en donde la citopenia congénita es anemia de Fanconia, y en donde la administración de la NPL da inserción de un transgén *FANCA*, o un fragmento del mismo, en al menos una CMH del sujeto; aumento de la expresión de FANCA funcional en el sujeto; o una combinación de los mismos.

145. El método de la reivindicación 121, en donde la enfermedad es una hemofilia.

146. El método de la reivindicación 145, en donde la hemofilia es hemofilia A, hemofilia B o hemofilia C.

147. El método de la reivindicación 121, en donde la enfermedad es una hemofilia, y en donde la administración de NPL da lugar a:

(a) inserción de un transgén *F8*, un transgén *F9* o un *F11*, o un fragmento de los mismos, en al menos una CMH del sujeto;

(b) aumento de la expresión de la proteína del factor VIII funcional, proteína del factor IX o proteína del factor XI en el sujeto; y

(c) aumento de la coagulación sanguínea en el sujeto.

148. El método de la reivindicación 121, en donde la enfermedad es una trombofilia.

149. El método de la reivindicación 148, en donde la trombofilia es trombocitopenia amegacariocítica o deficiencia de factor X.

150. El método de la reivindicación 121, en donde la enfermedad es una trombofilia, y en donde la administración de NPL da lugar a uno o más de:

(a) inserción de un transgén *F5*, un transgén *F2*, un transgén que codifica antitrombina III, un transgén que codifica la proteína C o un transgén que codifica la proteína S, o un fragmento de los mismos, en al menos una CMH del sujeto;

(b) aumento de la expresión de la proteína del factor V funcional, proteína del factor II, proteína antitrombina III, proteína C o proteína S en el sujeto; y

(c) reducción de la coagulación sanguínea en el sujeto.

151. El método de la reivindicación 121, en donde la enfermedad es una metabolopatía congénita.

152. El método de la reivindicación 151, en donde la metabolopatía congénita es la fenilcetonuria (PKU), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), una enfermedad de almacenamiento lisosómico, un trastorno de almacenamiento del glucógeno, un trastorno peroxisómico, enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hurler, síndrome de Hunter, enfermedad de Wolman o deficiencia de piruvato cinasa.

153. El método de la reivindicación 152, en donde el trastorno peroxisómico es la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.

154. El método de la reivindicación 152, en donde la enfermedad por almacenamiento lisosómico es la leucodistrofia metacromática, mucopolisacaridosis I o mucopolisacaridosis II.

155. El método de la reivindicación 121, en donde la enfermedad es una neuropatía.

156. El método de la reivindicación 155, en donde la neuropatía es la ataxia de Friedrich.

157. El método de la reivindicación 121, en donde la enfermedad es una enfermedad vírica.

158. El método de la reivindicación 157, en donde la enfermedad vírica es el VIH/SIDA.

159. El método de la reivindicación 157 o la reivindicación 158, en donde la enfermedad vírica es VIH/SIDA, y en donde la administración de la NPL previene la infección por VIH, progresión del VIH/SIDA, o una combinación de los mismos.

160. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 109-159, en donde el o los ácidos nucleicos dispuestos en la NPL comprenden un ARNm que codifica una nucleasa dirigida.

161. El método de la reivindicación 160, en donde la nucleasa dirigida es una nucleasa asociada a CRISPR (Cas), una nucleasa de dedos de zinc (ZFN), una nucleasa efectora de tipo activador transcripcional (TALEN) o una megaTAL.

162. El método de la reivindicación 160 o la reivindicación 161, en donde la nucleasa dirigida es una nucleasa Cas, ZFN, TALEN o megaTAL que comprende una secuencia de aminoácidos que confiere unión a una secuencia de nucleótidos diana.

163. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 109-162, en donde el o los ácidos nucleicos dispuestos en la NPL comprenden:

(a) un ARNm que codifica una nucleasa asociada a CRISPR (Cas) o un editor de bases químicas; y

(b) un ARN guía (ARNg) que comprende una secuencia de nucleótidos que confiere unión a una secuencia de nucleótidos diana.

164. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 109-163, en donde el o los ácidos nucleicos dispuestos en la NPL comprenden:

(a) un ARNm que codifica un editor de calidad; y

(b) un ARN guía de edición de calidad (ARNgec) que comprende una secuencia de nucleótidos que confiere unión a una secuencia de nucleótidos diana.

165. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 161-164, en donde la nucleasa Cas es una enzima Cas de tipo II o de tipo V, o una variante de la misma.

166. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 161-165, en donde la nucleasa Cas es una enzima Cas9, una enzima Cas12, una enzima CasX o una enzima Cas 14, o una variante de las mismas.

167. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 109-166, en donde el ARNg o ARNgec comprende una secuencia que tiene al menos un 80 % de identidad con al menos 15 nucleótidos consecutivos de la secuencia de nucleótidos diana.

168. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 109-167, en donde el o los ácidos nucleicos dispuestos en la NPL comprenden además un ácido nucleico molde donante que comprende una secuencia que tiene al menos un 80 % de identidad con al menos 15 nucleótidos consecutivos de la secuencia de nucleótidos diana.

169. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 162-168, en donde la secuencia de nucleótidos diana comprende al menos 15 nucleótidos consecutivos y está ubicada dentro de

a) una región codificante de un gen;

b) una región intrónica asociada a un gen;

c) una región exónica asociada a un gen;

d) una región 5' no traducible asociada a un gen; o

e) una región 3' no traducible asociada a un gen;

en donde el gen se selecciona del grupo que consiste en *HBB*, *HBG1*, *HBG2*, *HBA1*, *HBA2*, *HBD*, *BCL11A*, *BACH2*, *KLF1*, *LRF*, *ADA*, *DCLREIC*, *IL2RG*, *RAG1*, *RAG2*, *JAK3*, *BTX*, *WAS*, *F8*, *F9*, *F11*, *F10*, *PKLR*, *RPS19*, *CYBA*, *CYBB*, *NCF1*, *NCF1B*, *NCF1C*, *NCF2*, *NCF4*, *ELANE*, *ABCD1*, *ARSA*, *FXN*, *GBA*, *IDS*, *IDUA*, *TCIRG*, *AICDA*, *UNG*, *CD40*, *CD40LG*, *FOXP3*, *IL4*, *IL10*, *IL13*, *IL7R*, *PRF1*, *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRACA2*, *FANCD2*, *MPL*, *CCR5*, *CXCR4*, *F5*, *F2*, antitrombina III y proteína C.

170. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 162-169, en donde la secuencia de nucleótidos diana está dentro de una región reguladora, opcionalmente una región potenciadora o una región represora, de un gen seleccionado del grupo que consiste en *HBB*, *HBG1*, *HBG2*, *HBA1*, *HBA2*, *HBD*, *BCL11A*, *BACH2*, *KLF1*, *LRF*, *ADA*, *DCLREIC*, *IL2RG*, *RAG1*, *RAG2*, *JAK3*,

BTK, WAS, F8, F9, F11, F10, PKLR, RPS19, CYBA, CYBB, NCF1, NCF1B, NCF1C, NCF2, NCF4, ELANE, ABCD1, ARSA, FXN, GBA, IDS, IDUA, TCIRG, AICDA, UNG, CD40, CD40LG, FOXP3, IL4, IL10, IL13, IL7R, PRF1, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1/BRACA2, FANCD2, MPL, CCR5, CXCR4, F5, F2, antitrombina III y proteína C.

171. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 162-170, en donde la secuencia de nucleótidos diana está dentro del potenciador eritroide de *BCL11A*.

172. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 109-171, en donde el sujeto es un ser humano.