

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consta de 16 a 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprenden cualquiera de las SEQ ID NOs: 440, 198, 228, 237, 444, 448, 450, 453, 455, 549 y 598, en las que el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento interno que consta de 10 desoxinucleósidos enlazados;

un segmento externo 5' que consta de 3, 4 o 5 nucleósidos enlazados; y

un segmento externo 3' que consta de 3, 4 o 5 nucleósidos enlazados;

en donde el segmento interno se ubica entre el segmento externo 5' y el segmento externo 3' y en donde cada nucleósido de cada segmento externo comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo o un azúcar cEt.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el oligonucleótido modificado consta de 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consta de la secuencia indicada en SEQ ID NO: 198, 228, 237, 444, 448, 450, 453 o 455, en las que el oligonucleótido modificado comprende

un segmento interno que consta de diez desoxinucleósidos enlazados;

un segmento externo 5' que consta de cinco nucleósidos enlazados; y

un segmento externo 3' que consta de cinco nucleósidos enlazados;

en donde el segmento interno se ubica entre el segmento externo 5' y el segmento externo 3', en donde cada nucleósido de cada segmento externo comprende un azúcar de 2'-O-metoxietilo; en donde cada enlace entre nucleósidos es un enlace de fosforotioato y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el oligonucleótido modificado consta de 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consta de la secuencia indicada en SEQ ID NO: 440, en las que el oligonucleótido modificado comprende

un segmento interno que consta de diez desoxinucleósidos enlazados;

un segmento externo 5' que consta de cinco nucleósidos enlazados; y

un segmento externo 3' que consta de cinco nucleósidos enlazados;

en donde el segmento interno se ubica entre el segmento externo 5' y el segmento externo 3', en donde cada nucleósido de cada segmento externo comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo; en donde cada enlace entre nucleósidos es un enlace de fosforotioato y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el oligonucleótido modificado consta de 16 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consta de la secuencia indicada en SEQ ID NO: 598, en las que el oligonucleótido modificado comprende

un segmento interno que consta de diez desoxinucleósidos enlazados;

un segmento externo 5' que consta de tres nucleósidos enlazados; y

un segmento externo 3' que consta de tres nucleósidos enlazados;

en donde el segmento interno se ubica entre el segmento externo 5' y el segmento externo 3'; en donde el segmento externo 5' comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo, un azúcar 2'-O-metoxietilo y un azúcar cEt en la dirección 5' a 3'; en donde el segmento externo 3' comprende un azúcar cEt, un azúcar cEt y un azúcar 2'-O-metoxietilo en la dirección 5' a 3'; en donde cada enlace entre nucleósidos es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el oligonucleótido modificado consta de 16 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consta de la secuencia indicada en SEQ ID NO: 549, en las que el oligonucleótido modificado comprende

un segmento interno que consta de diez desoxinucleósidos enlazados;

un segmento externo 5' que consta de tres nucleósidos enlazados; y

un segmento externo 3' que consta de tres nucleósidos enlazados;

en donde el segmento interno se ubica entre el segmento externo 5' y el segmento externo 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento externo comprende un azúcar cEt; en donde cada enlace entre nucleósidos es un enlace de fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto además comprende un grupo conjugado.

7. Una composición que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consta de 16 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprenden cualquiera de las SEQ ID NOs: 6-197, 199-227, 229-236, 238-439, 441-443, 445-447, 449, 451, 452, 454, 456-548, 550-597 y 599-808, en las que el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento interno que consta de desoxinucleósidos enlazados;
un segmento externo 5' que consta de nucleósidos enlazados; y
un segmento externo 3' que consta de nucleósidos enlazados;
en donde el segmento interno se ubica entre el segmento externo 5' y el segmento externo 3' y en donde cada nucleósido de cada segmento externo comprende un azúcar modificado.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que el oligonucleótido modificado consta de 16 a 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las secuencias de nucleobases indicada en SEQ ID NO: 6-197, 199-227, 229-236, 238-439, 441-443, 445-447, 449, 451, 452, 454, 456-548, 550-597 y 599-808.

10. El compuesto de la reivindicación 8 o 9, en el que el oligonucleótido modificado consta de 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consta de la secuencia indicada en SEQ ID NO: 6-197, 199-227, 229-236, 238-439, 441-443, 445-447, 449, 451, 452, 454, 456-548, 550-597 y 599-808.

11. El compuesto de la reivindicación 8 o 9, en el que el oligonucleótido modificado consta de 16 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consta de la secuencia indicada en SEQ ID NO: 541-548, 550-597, 599-618 y 800-803.

12. El compuesto de la reivindicación 8 o 9, en el que el oligonucleótido modificado consta de 17 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consta de la secuencia indicada en SEQ ID NO: 541-548, 550-597, 599-680 y 800-803.

13. El compuesto de la reivindicación 8 o 9, en el que el oligonucleótido modificado consta de 18 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consta de la secuencia indicada en SEQ ID NO: 541-548, 550-597, 599-680 y 740-803.

14. El compuesto de la reivindicación 8 o 9, en el que el oligonucleótido modificado consta de 19 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consta de la secuencia indicada en SEQ ID NO: 541-548, 550-597 y 599-803.

15. El compuesto de la reivindicación 8 o 9, en el que el oligonucleótido modificado consta de 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consta

de la secuencia indicada en SEQ ID NO: 6-197, 199-227, 229-236, 238-439, 441-443, 445-447, 449, 451, 452, 454, 456-548, 550-597 y 599-808.

16. El compuesto de la reivindicación 8 a 15, en el que el oligonucleótido modificado comprende:

- un segmento interno que consta de diez desoxinucleósidos enlazados;
- un segmento externo 5' que consta de cinco nucleósidos enlazados; y
- un segmento externo 3' que consta de cinco nucleósidos enlazados.

17. El compuesto de la reivindicación 8 a 15, en el que el oligonucleótido modificado comprende:

- un segmento interno que consta de diez desoxinucleósidos enlazados;
- un segmento externo 5' que consta de tres nucleósidos enlazados; y
- un segmento externo 3' que consta de tres nucleósidos enlazados.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, en el que el compuesto comprende un gapmer 4-8-5, 5-9-5, 5-10-5, 3-10-4, 3-10-7, 6-7-6, 6-8-6, o 5-7-5 MOE.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, en el que el compuesto comprende al menos un enlace internucleósido modificado o al menos una nucleobase modificada.

20. El compuesto de la reivindicación 19, en el enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 20, en donde el azúcar modificado es un azúcar bicíclico.

22. El compuesto de la reivindicación 21 en donde el azúcar bicíclico es seleccionado del grupo que consiste en 4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); and 4'-CH(CH₃)-O-2' (cEt).

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 20 en donde el azúcar modificado es 2'-O-metoxietil.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 en donde la nucleobase modificada es 5-metilcitosina.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 24 en donde el compuesto es de cadena simple.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 24 en donde el compuesto es de cadena doble.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 26 en donde el compuesto comprende ribonucleótidos.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 26 en donde el compuesto comprende deoxinucleótidos.

29. Una composición que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 28 o sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

LAG\LAG\ID-569483\WPC22554