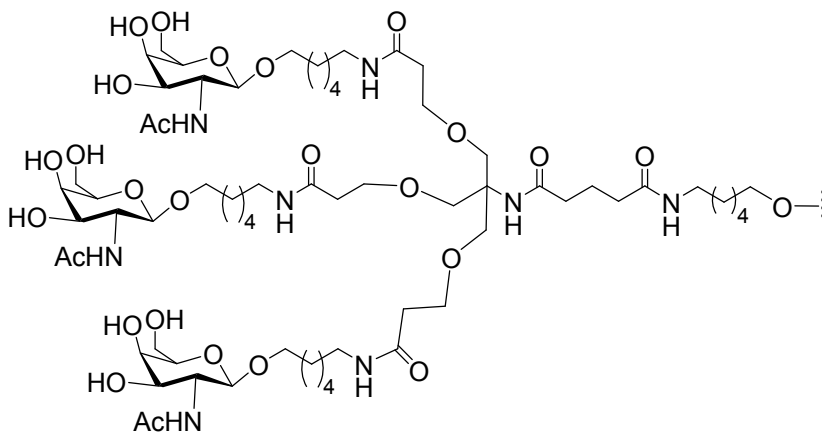


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste en la secuencia mencionada en las SEQ ID NO: 440, 198, 228, 237, 444, 448, 450, 453 o 455, en donde el grupo conjugado comprende:



y en donde el oligonucleótido modificado comprende

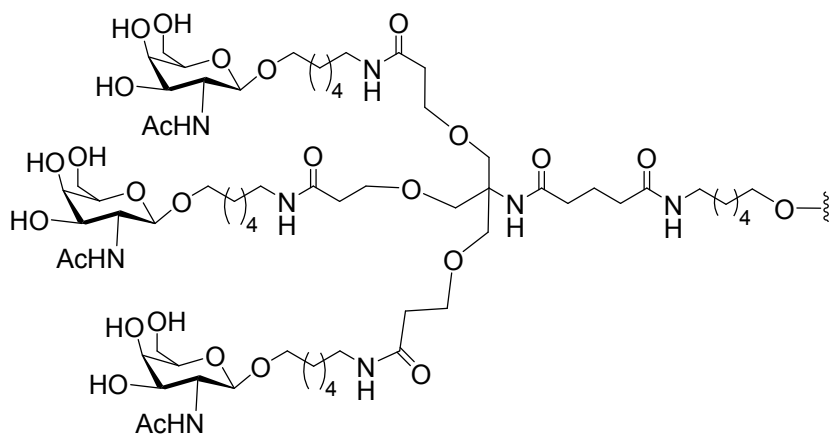
un segmento interno que consiste en diez desoxinucleósidos enlazados;

un segmento de ala 5' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; y

un segmento de ala 3' que consiste en cinco nucleósidos enlazados,

donde el segmento interno se encuentra ubicado entre el segmento del ala 5' y el segmento del ala 3', donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar de 2'-O-metoxietilo, donde cada enlace internucleósido es un enlace de fosforotioato y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

2. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 16 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste en la secuencia mencionada en las SEQ ID NO: 598, en donde el grupo conjugado comprende:



y en donde el oligonucleótido modificado comprende:

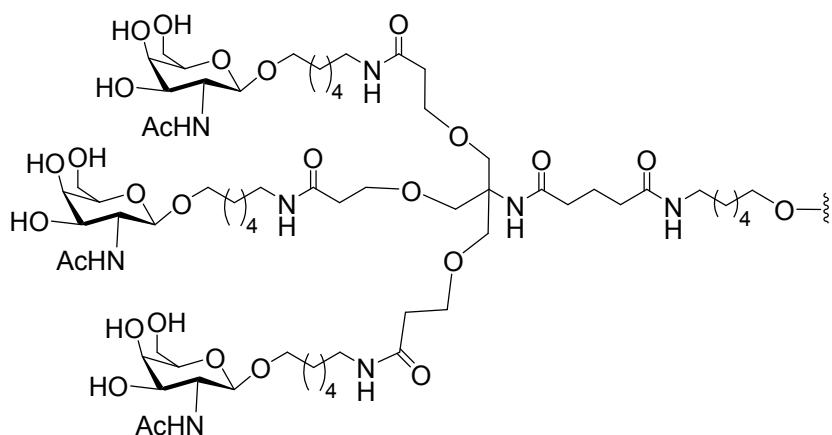
un segmento interno que consiste en diez desoxinucleósidos unidos,

un segmento de ala 5' que consiste en tres nucleósidos unidos; y

un segmento de ala 3' que consiste en tres nucleósidos unidos;

donde el segmento interno se encuentra ubicado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; donde el segmento de ala 5' comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo, azúcar 2'-O-metoxietilo y un azúcar de cEt en la dirección 5' a 3'; donde el segmento de ala 3' comprende un azúcar de cEt, azúcar de cEt y azúcar 2'-O-metoxietilo en la dirección 5' a 3'; donde cada unión internucleósido es una unión de fosforotioato; y donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

3. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 16 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste en la secuencia mencionada en las SEQ ID NO: 549, en donde el grupo conjugado comprende:



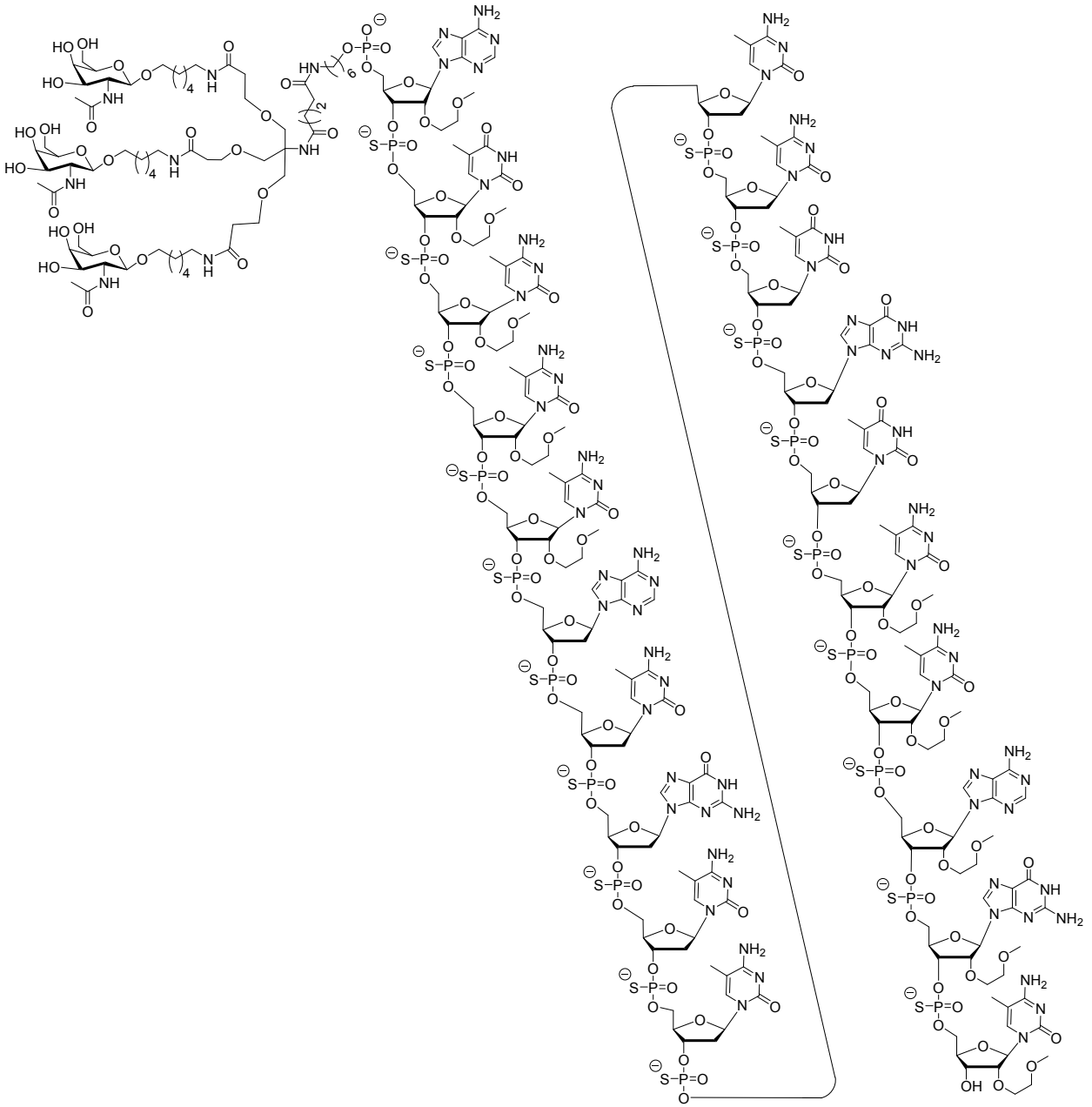
y en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento interno que consiste en diez desoxinucleósidos unidos,
un segmento de ala 5' que consiste en tres nucleósidos unidos; y
un segmento de ala 3' que consiste en tres nucleósidos unidos;
en donde el segmento interno se encuentra ubicado entre el segmento del ala 5' y
el segmento del ala 3', donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un
azúcar de cEt; donde cada enlace internucleósido es un enlace de fosforotioato y donde
cada citosina es una 5-metilcitosina.

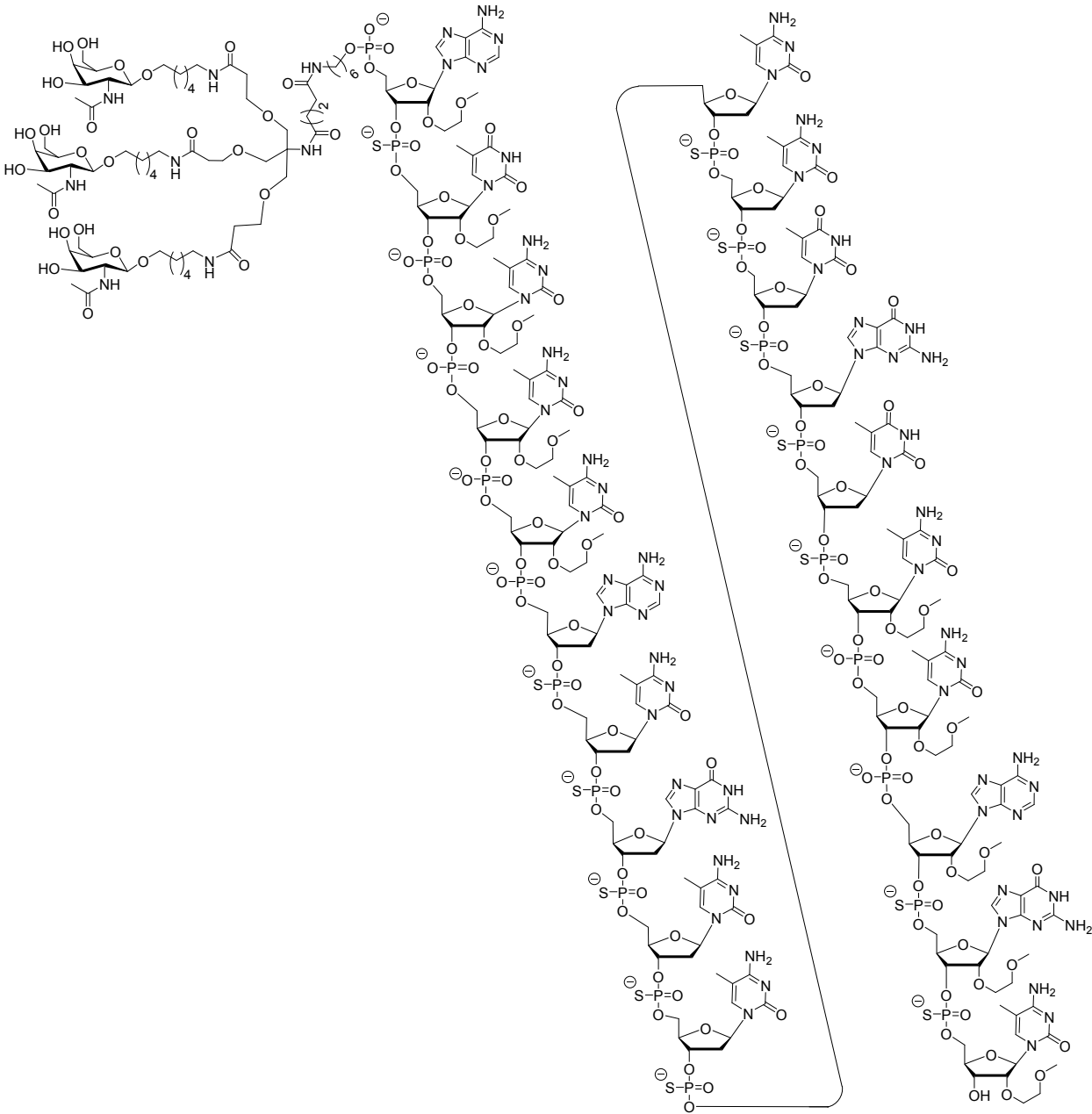
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el grupo
conjugado está unido al oligonucleótido modificado:

- a) en el extremo 5' del oligonucleótido modificado; o
- b) en el extremo 3' del oligonucleótido modificado.

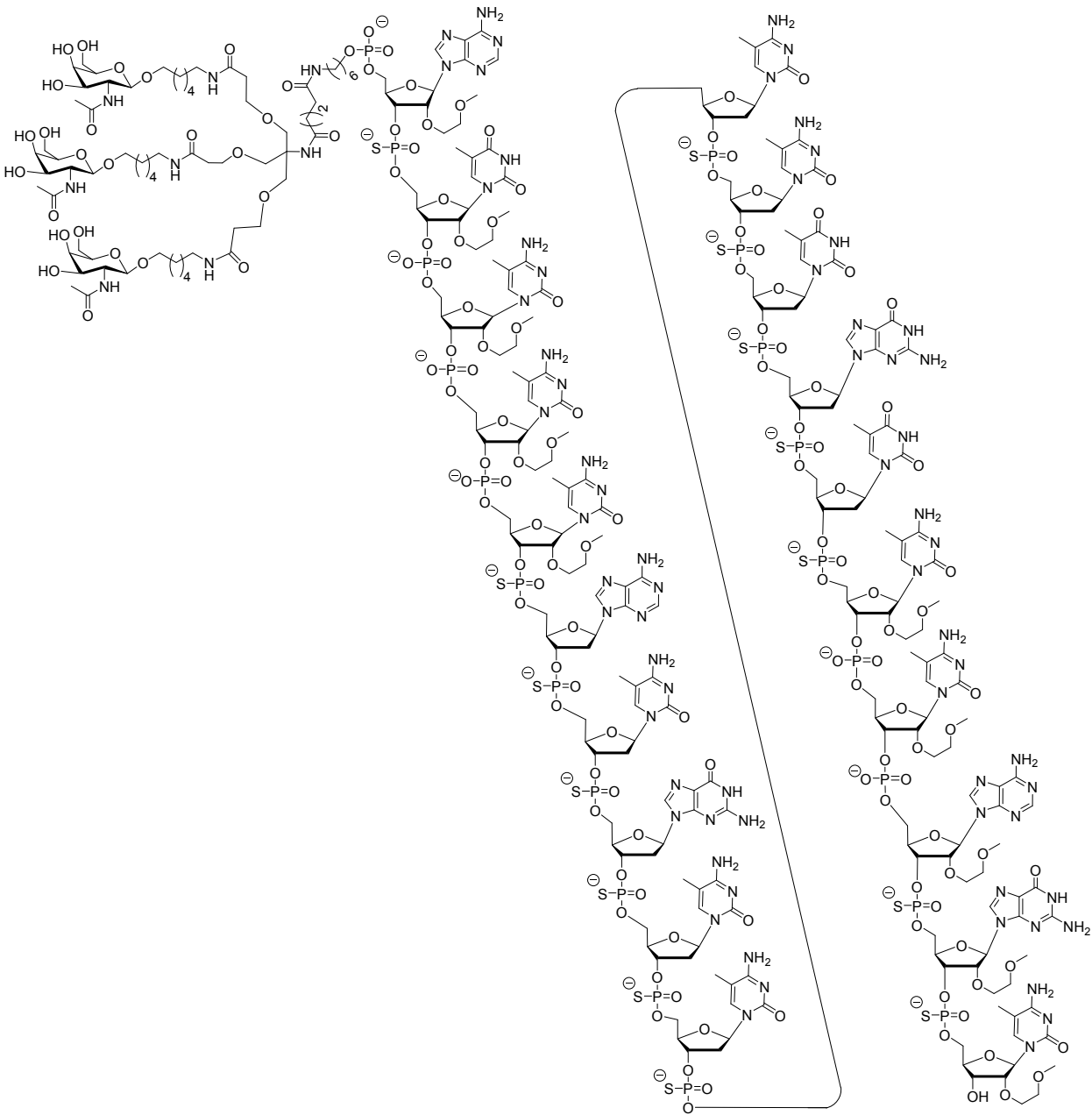
5. Un compuesto que tiene la fórmula:



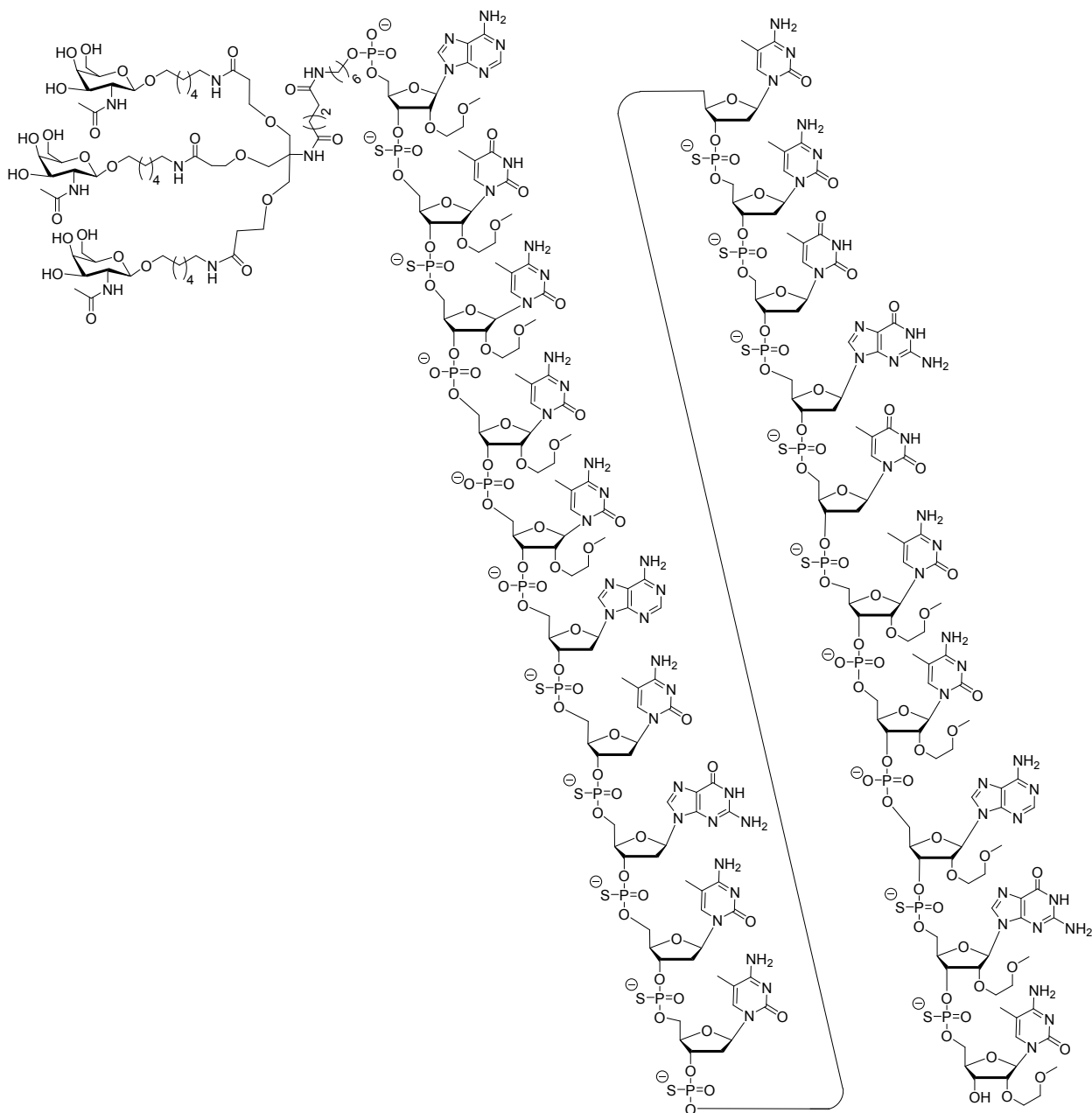
6. Un compuesto que tiene la fórmula:



7. Un compuesto que tiene la fórmula:



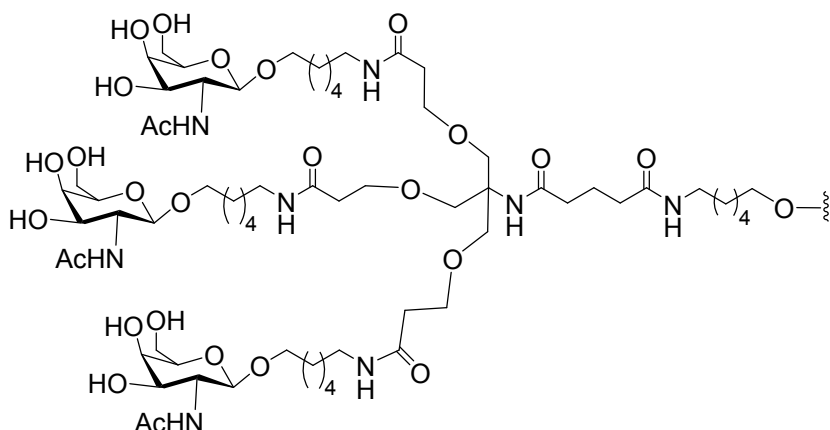
8. Un compuesto que tiene la fórmula:



9. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o sal de este y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de cadena simple y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 16 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobase de las SEQ ID NO: 6-

197, 199-227, 229-236, 238-439, 441-443, 445-447, 449, 451, 452, 454, 456-548, 550-597, o 599-808, y en donde el grupo conjugado comprende:



11. El compuesto de la reivindicación 10, donde el oligonucleótido modificado consiste en 16 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende:

- a) al menos 9 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 6-197, 199-227, 229-236, 238-439, 441-443, 445-447, 449, 451, 452, 454, 456-548, 550-597 o 599-808;
- b) al menos 10 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 6-197, 199-227, 229-236, 238-439, 441-443, 445-447, 449, 451, 452, 454, 456-548, 550-597 o 599-808;
- c) al menos 11 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 6-197, 199-227, 229-236, 238-439, 441-443, 445-447, 449, 451, 452, 454, 456-548, 550-597 o 599-808;
- d) al menos 12 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 6-197, 199-227, 229-236, 238-439, 441-443, 445-447, 449, 451, 452, 454, 456-548, 550-597 o 599-808.

12. El compuesto de la reivindicación 10, donde el oligonucleótido modificado consiste en 16 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-197, 199-227, 229-236, 238-439, 441-443, 445-447, 449, 451, 452, 454, 456-548, 550-597 o 599-808.

13. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 16 a 20 oligonucleótidos y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las 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.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde el oligonucleótido modificado consiste en la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-197, 199-227, 229-236, 238-439, 441-443, 445-447, 449, 451, 452, 454, 456-548, 550-597 o 599-808.

15. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 16 oligonucleótidos y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO. 541-548, 550-597, 599-618 y 800-803.

16. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 17 oligonucleótidos y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO. 541-548, 550-597, 599-680 y 800-803.

17. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 18 oligonucleótidos y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO. 541-548, 550-597, 599-680 y 740-803.

18. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 19 oligonucleótidos y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO. 541-548, 550-597, 599-803.

19. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 20 oligonucleótidos y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las 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.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

- a) un segmento interno que consiste en diez desoxinucleósidos enlazados;
- b) un segmento de ala 5' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; y
- c) un segmento de ala 3' que consiste en cinco nucleósidos enlazados.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

- a) un segmento interno que consiste en diez desoxinucleósidos enlazados;
- b) un segmento de ala 5' que consiste en tres nucleósidos enlazados; y
- c) un segmento de ala 3' que consiste en tres nucleósidos enlazados.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 19, en donde el oligonucleótido modificado 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.

23. El compuesto de la reivindicación 10, donde el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos una parte de 8 nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 84, 238, 239, 317, 412, 413, 420, 421, 426, 434, 436, 437, 438, 439, 442, 443, 445, 446, 451, 452, 454, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 464, 465, 472, 473, 514, 515, 542, 543, 544, 545, 546, 551, 553, 555, 556, 599, 600, 601, 602, 610, 616, 617, 618, 662, 666, 670, 676, 677, 678, 688, 689, 713, 723, 729, 730, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 755, 756, 768, 783, 793, 833 y 867.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10-23, donde el oligonucleótido es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % complementario a la SEQ ID NO: 1 o 2.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10-24, donde el oligonucleótido modificado comprende al menos una unión internucleósido modificado, al menos un azúcar modificado o al menos una nucleobase modificada.

26. El compuesto de la reivindicación 25, donde la unión internucleósido modificado es una unión internucleósido fosforotioato.

27. El compuesto de la reivindicación 26, donde el oligonucleótido modificado comprende:

- a) al menos 1 unión internucleósido fosfodiéster;
- b) al menos 2 uniones internucleósido fosfodiéster;
- c) al menos 3 uniones internucleósido fosfodiéster;
- d) al menos 4 uniones internucleósido fosfodiéster;
- e) al menos 5 uniones internucleósido fosfodiéster;
- f) al menos 6 uniones internucleósido fosfodiéster;
- g) al menos 7 uniones internucleósido fosfodiéster.

28. El compuesto de la reivindicación 27, donde cada unión internucleósido del oligonucleótido modificado se selecciona de una unión internucleósido de fosfodiéster y una unión internucleósido fosforotioato.

29. El compuesto de la reivindicación 26, donde cada unión internucleósido del oligonucleótido modificado comprende una unión internucleósido fosforotioato.

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25-29, donde el azúcar modificado es:

a) un azúcar bicíclico,

donde el azúcar bicíclico se selecciona del grupo que consiste en: 4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); y 4'-CH(CH₃)-O-2' (cEt).

b) 2'-O-metoxietilo.

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25-30, donde la nucleobase modificada es una 5-metilcitosina.

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10-31, donde el oligonucleótido modificado comprende:

(a) un segmento de hueco que consiste en desoxinucleósidos enlazados;

(b) un segmento de ala 5' que consiste en nucleósidos enlazados; y

(c) un segmento de ala 3' que consiste en nucleósidos enlazados;

donde el segmento de hueco está ubicado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3' e inmediatamente adyacente a estos y donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar modificado.

33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10-32, donde el compuesto comprende:

a) ribonucleótidos; o

b) desoxirribonucleótidos.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 33, donde el grupo conjugado está unido al oligonucleótido modificado:

a) en el extremo 5' del oligonucleótido modificado; o

b) en el extremo 3' del oligonucleótido modificado.

35. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 34 o sal de este y al menos uno de un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

LAG\LAG\ID-578591\WPC22554