

REIVINDICACIONES

1. Un agente de interferencia de ARN LPA (ARNi) que comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde dicha cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias SEQ ID NO:1280, SEQ ID NO:1281, SEQ ID NO:1282, SEQ ID NO:1283, SEQ ID NO:1246, SEQ ID NO:1242, SEQ ID NO:1244, SEQ ID NO:1248, SEQ ID NO:1250, SEQ ID NO:1252 o SEQ ID NO:1254, y en donde la cadena sentido comprende una secuencia que es complementaria a la secuencia antisentido.
2. El agente de ARNi LPA de la reivindicación 1, en donde la cadena sentido y antisentido son cada una de 19 a 26 nucleótidos de longitud.
3. El agente de ARNi LPA de la reivindicación 2, en donde la cadena sentido y antisentido son cada una de 26 nucleótidos de longitud.
4. El agente de ARNi LPA de la reivindicación 2, en donde la cadena sentido y antisentido son cada una de 21 nucleótidos de longitud.
5. El agente de ARNi LPA de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente de ARNi LPA comprende uno o más excedentes.
6. El agente de ARNi LPA de la reivindicación 5, en donde el agente de ARNi LPA comprende un excedente en el extremo 3' de la cadena antisentido.
7. El agente de ARNi LPA de la reivindicación 5, en donde el agente de ARNi LPA comprende un excedente en el extremo 3' de la cadena antisentido y un extremo excedente en el extremo 3' de la cadena sentido.
8. El agente de ARNi LPA de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente de ARNi LPA comprende al menos un extremo romo.
9. El agente de ARNi LPA de la reivindicación 8, en donde el agente de ARNi LPA comprende un extremo romo y un extremo desparejo.
10. El agente de ARNi LPA de cualquiera de la reivindicación 8, en donde el agente de ARNi LPA comprende dos extremos romos.

11. El agente de ARNi LPA de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la cadena antisentido, o ambas, la cadena sentido y la cadena antisentido comprenden uno o más nucleótidos modificados.
12. El agente de ARNi LPA de cualquiera de la reivindicación 11, en donde el uno o más nucleótidos modificados son independientemente seleccionados a partir de un nucleótido modificado en 2', un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, desoxirribonucleótido invertido, un nucleótido morfolino, una imitación de nucleótidos 2',3'-seco, o un nucleótido con una base no natural.
13. El agente de ARNi LPA de la reivindicación 12, en donde el nucleótido modificado en 2' es un nucleótido 2'-O-metil, un nucleótido 2'-desoxi-2'-fluoro nucleótido, un 2'-desoxi-nucleótido, un 2'-metoxietilo nucleótido, 2'-amino-nucleótido o un 2'-alquil-nucleótido.
14. El agente de ARNi de LPA de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde el agente de ARNi de LPA comprende uno o más enlaces internucleósidos de fosforotioato.
15. El agente de ARNi de LPA de la reivindicación 14, en donde ambas, la cadena sentido y la cadena antisentido independientemente comprenden 1, 2, 3 o 4 enlaces internucleósidos de fosforotioato.
16. El agente de ARNi de LPA de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el agente ARNi de LPA comprende además un grupo diana.
17. El agente de ARNi de LPA de la reivindicación 16, en donde el grupo diana comprende un ligando receptor de la asialoglucoproteína.
18. El agente de ARNi de LPA de la reivindicación 17, en donde el ligando receptor de la asialoglucoproteína comprende galactosa, galactosamina, N-acetil-galactosamina o un derivado de galactosa.
19. El agente de ARNi de LPA de la reivindicación 16, en donde el grupo diana es seleccionado a partir del grupo que consta de: (Chol-TEG), (TEG-Chol), (C11-PEG3-NAG3), (C6-PEG4-NAG3), (NAG3), (NAG4), (NAG3-AA2), (NAG3-Palm), (NAG13),

(NAG18), (NAG24), (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG27), (NAG28), (NAG29), (NAG30) (NAG30)s, (NAG31), (NAG13), (NAG31s), (NAG32), (NAG33), (NAG34), (NAG35), (NAG36) o (NAG37).

20. El agente de ARNi de LPA de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en donde el grupo diana se conjuga con el extremo 3' de la cadena sentido.
21. El agente de ARNi de LPA de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en donde el grupo diana se conjuga con el extremo 5' de la cadena sentido.
22. El agente de ARNi de LPA de las reivindicaciones 1 a 21, donde:
 - a) la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1246 y la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1247;
 - b) la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1242 y la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1243;
 - c) la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1244 y la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1245;
 - d) la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1248 y la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1249;
 - e) la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1250 y la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1251;
 - f) la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1252 y la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1253;
 - g) la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1254 y la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1255;
 - h) la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1280 y la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1260;

- i) la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1281 y a cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1258;
 - j) la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1280 y a cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1284;
 - k) la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1281 y a cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1285;
 - l) la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1282 y a cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1259; o
 - m) la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro.: 1283 y a cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro: 1249.
23. El agente de ARNi de LPA de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde:
- a) la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC Nro.: 156 y la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro: 310.
 - b) la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC Nro.: 164 y la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro: 357.
 - c) la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC Nro.: 188 y la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro: 384,
 - d) la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC Nro.: 164 y la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro: 376, o
 - e) la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC Nro.: 164 y la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro: 384.
24. El agente de ARNi de LPA de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, donde:
- a) la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC Nro.: 790 y la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro: 1189.

- b) la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC Nro.: 637 y la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro: 1132.
 - c) la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC Nro.: 709 y la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro: 1135,
 - d) la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC Nro.: 787 y la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro: 1191, o
 - e) la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC Nro.: 788 y la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la ID SEC. Nro: 1189.
25. El agente de ARNi de LPA de la reivindicación 24, en donde el agente de ARNi de LPA además comprende un grupo diana de (NAG25) o (NAG25) conjugado en el extremo 5' a la secuencia sentido.
26. Una composición farmacéutica que comprende el agente de ARNi de LPA de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.