

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 149-194 y una cadena codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 275-334.
3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el agente de iARN comprende en el rango de uno a veinticinco nucleótidos modificados o en el rango de uno a veinticinco enlaces inter-nucleósidos modificados.
4. La composición de la reivindicación 3, en donde sustancialmente todos los nucleótidos en el agente de iARN son nucleótidos modificados.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el agente de iARN comprende además un ligando dirigido que se conjuga con el agente de iARN.
6. La composición de la reivindicación 5, en donde el ligando dirigido comprende N-acetil-galactosamina.
7. La composición de la reivindicación 6, en donde el ligando dirigido comprende un trímero N-acetil-galactosamina o un tetrámero de N-acetil-galactosamina.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde el ligando dirigido es seleccionado del grupo que consiste en (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), y (NAG39)s.

9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en donde el ligando dirigido está conjugado con la cadena codificante del agente de iARN.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en donde el ligando dirigido está conjugado con la cadena no codificante del agente de iARN.
11. La composición de la reivindicación 9, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 5' de la cadena codificante del agente de iARN.
12. La composición de la reivindicación 9, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 3' de la cadena codificante del agente de iARN.
13. La composición de la reivindicación 10, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 3' de la cadena no codificante del agente de iARN.
14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la cadena codificante comprende además uno o dos nucleósidos abásicos invertidos.
15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 195-274.
16. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos modificados seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 61-148.
17. La composición de la reivindicación 1, en donde el agente de iARN comprende un par de secuencias codificadas y no codificadas seleccionadas del grupo que consiste en 307/175, 292/154, 302/171, 328/188, 294/162 y 307/162.
18. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el agente de iARN comprende una estructura dúplex seleccionada del grupo que consiste en AD03498; AD03499; AD03500; AD03501; AD03738; AD03739; AD03967; AD03968; AD03969; AD03970; AD03971;

AD03972; AD03973; AD03974; AD03975; AD03976; AD03977; AD03978;
AD04001; AD04002; AD04003; AD04004; AD04005; AD04006; AD04007;
AD04008; AD04009; AD04010; AD04176; AD04177; AD04178; AD04412;
AD04413; AD04414; AD04415; AD04416; AD04417; AD04418; AD04419;
AD04420; AD04421; AD04422; AD04423; AD04425; AD04426; AD04427;
AD04428; AD04429; AD04430; AD04431; AD04432; AD04433; AD04434;
AD04435; AD04436; AD04437; AD04438; AD04439; AD04440; AD04441;
AD04442; AD04511; AD04570; AD04571; AD04572; AD04573; AD04574;
AD04575; AD04576; AD04577; AD04578; AD04579; AD04580; AD04581;
AD04583; AD04584; AD04585; AD04586; AD04587; AD04588; AD04590;
AD04591; AD04592; AD04593; AD04594; AD04595; AD04596; AD04597;
AD04598; AD04599; AD04734; AD04771; AD04772; AD04773; AD04774;
AD04775; AD04776; AD04777; AD04778; AD04822; AD04823; AD04871;
AD04872; AD04873; AD04874; AD04875; AD04876; AD04881; AD04882;
AD04883; AD04884; AD04885; AD04962; AD04963; AD04981; AD04982;
AD04983; AD05069; AD05070; AD05071; AD05072; AD05073; AD05074;
AD05075; AD05076; AD05077; AD05078; AD05147; AD05148; AD05149;
AD05164 y AD05165.

19. La composición de la reivindicación 18, en donde el agente de iARN comprende una estructura dúplex seleccionada del grupo que consiste en AD04580; AD04585; AD04776; AD04872; AD04962; AD04963; AD04982; o AD05070.
20. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la composición comprende un primer agente de iARN y un segundo agente de iARN.
21. La composición de la reivindicación 20, en donde el primer agente de iARN se selecciona del grupo que consiste en: AD04001; AD04002; AD04003; AD04004; AD04005; AD04006; AD04007; AD04008; AD04009; AD04010; AD04422; AD04423; AD04425; AD04426; AD04427; AD04428; AD04429; AD04430; AD04431; AD04432; AD04433; AD04434; AD04435; AD04436; AD04437; AD04438; AD04439; AD04440; AD04441; AD04442; AD04511; AD04581; AD04583; AD04584; AD04585; AD04586; AD04587; AD04588; AD04590; AD04591; AD04592; AD04593; AD04594; AD04595; AD04596; AD04597; AD04598; AD04599; AD04734; AD04771; AD04772; AD04773; AD04774; AD04775; AD04822; AD04871; AD04872; AD04873;

AD04874; AD04875; AD04876; AD04962 y AD05164; y el segundo agente de iARN se selecciona del grupo que consiste en: AD03498; AD03499; AD03500; AD03501; AD03738; AD03739; AD03967; AD03968; AD03969; AD03970; AD03971; AD03972; AD03973; AD03974; AD03975; AD03976; AD03977; AD03978; AD04176; AD04177; AD04178; AD04412; AD04413; AD04414; AD04415; AD04416; AD04417; AD04418; AD04419; AD04420; AD04421; AD04570; AD04571; AD04572; AD04573; AD04574; AD04575; AD04576; AD04577; AD04578; AD04579; AD04580; AD04776; AD04777; AD04778; AD04823; AD04881; AD04882; AD04883; AD04884; AD04885; AD04963; AD04981; AD04982; AD04983; AD05069; AD05070; AD05071; AD05072; AD05073; AD05074; AD05075; AD05076; AD05077; AD05078; AD05147; AD05148; AD05149 y AD05165.

22. La composición de la reivindicación 21, en donde el primer agente de iARN es AD04872 y el segundo agente de iARN es AD05070.
23. La composición de la reivindicación 21, en donde el primer agente de iARN es AD04872 y el segundo agente de iARN es AD04982.
24. La composición de la reivindicación 21, en donde el primer agente de iARN es AD04872 y el segundo agente de iARN es AD04776.
25. La composición de la reivindicación 21, en donde el primer agente de iARN es AD04585 y el segundo agente de iARN es AD04580.
26. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25, en donde la relación del primer agente de iARN al segundo agente de iARN en peso está en el rango de 1:2 a 5:1.
27. La composición de la reivindicación 26, en donde la relación del primer agente de iARN al segundo agente de iARN en peso es de 2:1 o 3:1.
28. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, que comprende además un terapéutico adicional.
29. La composición de la reivindicación 28, en donde los terapéuticos adicionales son seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, y entecavir, o una mezcla de los mismos.

30. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, que comprende además un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
31. La composición de la reivindicación 29, en donde el terapéutico adicional es tenofovir disoproxil.
32. La composición de la reivindicación 29, en donde el terapéutico adicional es entecavir.
33. Una combinación de dos agentes de iARN que comprende un primer agente de iARN y un segundo agente de iARN, en donde:
 - (a) el primer agente de iARN comprende: una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:179, y SEQ ID NO:180, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:302, y SEQ ID NO:319; y
 - (b) el segundo agente de iARN comprende: una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:162 y SEQ ID NO:188, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:274, y SEQ ID NO:328.
34. La combinación de la reivindicación 33, en donde el primer o el segundo agente de iARN comprende en el rango de uno a veinticinco nucleótidos modificados o en el rango de uno a veinticinco enlaces inter-nucleósidos modificados.
35. La combinación de la reivindicación 33, en donde el primer o el segundo agente de iARN comprende además un ligando dirigido que se conjuga con el primer o el segundo agente de iARN.

36. La combinación de la reivindicación 35, en donde el ligando dirigido es seleccionado del grupo que consiste en (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), y (NAG39)s.
37. La combinación de la reivindicación 36, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 5' de la cadena codificante del primer o el segundo agente de iARN.
38. La combinación de la reivindicación 33, en donde la cadena codificante en el primer o el segundo agente de iARN comprende además uno o dos nucleósidos abásicos invertidos.
39. La combinación de la reivindicación 33, en donde la relación del primer agente de iARN al segundo agente de iARN en peso está en el rango de 1:2 a 5:1.
40. Una célula, tejido u organismo no humano que comprende el agente de iARN según la reivindicación 1.
41. Un método para preparar un agente de iARN que comprende conjugar un grupo de direccionamiento a un grupo reactivo en el extremo 5'- o 3'- de una cadena codificante o una cadena no codificante, en donde:
- (a) la una cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:179, y SEQ ID NO:180, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:302, y SEQ ID NO:319;
 - (b) el grupo reactivo está presente en el extremo 5'- o 3'- de la cadena codificante o la cadena no codificante, y el grupo reactivo es seleccionado del grupo que consiste en amina, alquino, alquilo, nucleósido abásico, ribitol y PEG; y
 - (c) el grupo de direccionamiento comprende N-acetil-galactosamina.

42. El método de la reivindicación 41, en donde el grupo reactivo es un nucleósido abásico.
43. El método de la reivindicación 41, en donde el grupo de direccionamiento es seleccionado del grupo que consiste en (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), y (NAG39)s.
44. El método de la reivindicación 41, en donde la cadena codificante comprende además uno o dos nucleósidos abásicos invertidos.
45. Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende:
 - (a) una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:179, y SEQ ID NO:180, y
 - (b) una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:302, y SEQ ID NO:319.
46. La composición de la reivindicación 45, en donde el agente de iARN comprende uno a veinticinco nucleótidos modificados o uno a veinticinco enlaces inter-nucleósidos modificados.
47. La composición de la reivindicación 46, en donde sustancialmente todos los nucleótidos en el agente de iARN son nucleótidos modificados.
48. La composición de la reivindicación 45, en donde el agente de iARN comprende además un ligando dirigido que se conjuga con el agente de iARN.
49. La composición de la reivindicación 48, en donde el ligando dirigido comprende N-acetil-galactosamina.

50. La composición de la reivindicación 48, en donde el ligando dirigido es seleccionado del grupo que consiste en (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), y (NAG39)s.
51. La composición de la reivindicación 48, en donde el ligando dirigido está conjugado con el extremo 5' de la cadena codificante del agente de iARN.
52. La composición de la reivindicación 45, que comprende además un agente de iARN adicional, en donde el agente de iARN adicional comprende: una cadena no codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:162 y SEQ ID NO:188, y una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las siguientes: SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:274, y SEQ ID NO:328.
53. La composición de la reivindicación 52, en donde la composición comprende agentes de iARN independientemente seleccionados del grupo que consiste en: AD0457I (SEQ ID NO: 100 y SEQ ID NO:229), AD04776 (SEQ ID NO: 102 y SEQ ID NO:248), AD04872 (SEQ ID NO: 126 y SEQ ID NO:252), AD04873 (SEQ ID NO: 127 y SEQ ID NO:252), AD04874 (SEQ ID NO: 128 y SEQ ID NO:253), AD04982 (SEQ ID NO: 137 y SEQ ID NO:248), AD05070 (SEQ ID NO:140 y SEQ ID NO:262), AD05148 (SEQ ID NO:140 y SEQ ID NO:271), AD05164 (SEQ ID NO:126 y SEQ ID NO:273) y AD05165 (SEQ ID NO:140 y SEQ ID NO:274).
54. La composición de la reivindicación 53, en donde la relación del agente de iARN al agente de iARN adicional en peso está en el rango de 1:2 a 5:1.
55. Una composición farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 45 y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

56. Una composición que comprende un agente de iARN, en donde el agente de iARN comprende una cadena codificante que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 275-334 y una cadena no codificante que es parcial o totalmente complementaria a la cadena codificante.
57. La composición de la reivindicación 56, en la que la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 149-194.