

Agentes de iARN y composiciones para inhibir la expresión de la apolipoproteína C-III (APOC3)

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con serie n.º 62/720,434, presentada el 21 de agosto de 2018, la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con serie n.º 62/643,927, presentada el 16 de marzo de 2018 y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con serie n.º 62/556,818, presentada el 11 de setiembre de 2017, cuyos contenidos se incorporan en la presente en su totalidad como referencia.

LISTADO DE SECUENCIAS

Esta solicitud contiene un Listado de Secuencias que se presentó en formato ASCII y se incorpora en la presente en su totalidad como referencia. El nombre de la copia ASCII es 30655_SeqList y tiene un tamaño de 195 kb.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente descripción se refiere a agentes de interferencia de ARN (iARN), por ejemplo, agentes de iARN bicatenario, para la inhibición de la expresión génica de apolipoproteína C-III, composiciones que incluyen agentes de iARN de apolipoproteína C-III y métodos de uso de estos.

ANTECEDENTES

La apolipoproteína C-III (también denominada APOC3, apoC-III, APOC-III y APO C-III), codificada por el gen de apolipoproteína C-III humana, ha surgido recientemente como diana prometedora para el tratamiento de enfermedades asociadas con la hipertrigliceridemia. Los niveles elevados de triglicéridos (TG) en suero se han identificado como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular y como un factor contribuyente en el desarrollo de la aterosclerosis. Los individuos con hipertrigliceridemia grave (frecuentemente > 1000 mg/dL) también tienen riesgo de padecer pancreatitis recurrente. Los triglicéridos se transportan principalmente en la sangre como componente principal de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y partículas de quilomacrón, conocidas como lipoproteínas ricas en TG.

Las lipoproteínas están compuestas de un triacilglicerol hidrofóbico y un núcleo de colesterol éster y una capa exterior hidrofílica de fosfolípidos, colesterol y apoproteínas. APOC3 es una de estas apoproteínas.

APOC3 se sintetiza principalmente en el hígado y tiene una función importante en la producción, metabolismo y depuración de lipoproteínas ricas en TG del plasma. Se han identificado varios polimorfismos de ganancia de función en la región promotora del gen APOC3, que se postulan como factores que contribuyen al desarrollo de hipertrigliceridemia (véase, por ejemplo, Wang, Y., et ál., Association of Apolipoprotein C3 Genetic Polymorphisms with the Risk of Ischemic Stroke in the Northern Chinese Han Population, 11 *PLoS One* e0163910 (2016); Li, Y., et ál., Apolipoprotein C3 gene variants and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis 9 *Meta Gene* 104-109 (2016)). Un aumento en la síntesis de APOC3 en el hígado promueve la secreción de VLDL rica en TG. Además, una sobreabundancia de APOC3 inhibe la actividad de la lipoproteína lipasa y lipasa hepática, aumentando adicionalmente los niveles de TG en suero al retrasar el catabolismo de lipoproteínas ricas en TG. Además, una APOC3 elevada también retrasa la depuración hepática de la lipoproteína rica en TG y sus partículas remanentes al interferir con su unión a los receptores hepáticos. Varios estudios de análisis genéticos a gran escala han informado que los individuos con mutaciones de pérdida de función de APOC3 presentan niveles bajos de triglicéridos y una menor incidencia de la enfermedad cardiovascular. (Véase, por ejemplo, Bernelot Moens, S. J., et ál., Inhibition of ApoCIII: the next PCSK9? 25 *Curr Opin Lipidol* 418-422 (2014); Saleheen, D., et ál., Human knockouts and phenotypic analysis in a cohort with a high rate of consanguinity, 544 *Nature* 235-239 (2017)).

Actualmente, la hipertrigliceridemia se trata frecuentemente con fibratos o en combinación con estatinas en casos moderados; sin embargo, en la mayoría de los casos, la reducción de TG en suero es modesta. Además, los agentes terapéuticos disponibles son frecuentemente ineficaces en pacientes con causas monogénicas de hipertrigliceridemia muy grave (tales como pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar) porque las mutaciones causadas por la enfermedad llevan a lipoproteína lipasa disfuncional y se requiere lipoproteína lipasa funcional para una respuesta óptima a terapias estándar. Hay una necesidad de un producto terapéutico eficaz que pueda proporcionar un efecto de reducción de TG sustancial para el tratamiento de enfermedades donde APOC3 puede cumplir una función, tal como, pancreatitis inducida por hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo II, síndrome de

quilomicronemia familiar, lipodistrofia parcial familiar, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, metabolismo de colesterol y/o lípidos anormal, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria y otros trastornos y enfermedades metabólicas. Se ha demostrado que ciertos otros agentes de interferencia de ARN (iARN) específicos de APOC3 inhiben la expresión génica de APOC3, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2016/011123 A1, concedida a Weiler et ál., que se incorpora en la presente en su totalidad a modo de referencia. Sin embargo, los agentes de iARN de APOC3 que se divulgan en la presente no se habían divulgado previamente ni se conocían y proporcionan una inhibición altamente potente y eficaz de la expresión de un gen de APOC3.

COMPENDIO

Existe una necesidad de agentes de interferencia de ARN (iARN) de APOC3 novedosos (también denominados en la presente agentes de iARN, disparadores de iARN, o disparadores) que son capaces de inhibir de forma selectiva y eficaz la expresión de un gen de APOC3. Además, existe una necesidad de composiciones que incluyen agentes de iARN específicos de APOC3 novedosos para el tratamiento de enfermedades asociadas con, entre otras cosas, niveles elevados de triglicéridos (TG).

En general, la presente divulgación presenta agentes de iARN específicos del gen de APOC3, composiciones que incluyen agentes de iARN de APOC3 y métodos para inhibir la expresión de un gen de APOC3 *in vitro* y/o *in vivo* usando los agentes de iARN de APOC3 y composiciones que incluyen agentes de iARN de APOC3 que se describen en la presente. Los agentes de iARN de APOC3 divulgados en la presente pueden reducir o inhibir de manera selectiva y eficaz la expresión de un gen APOC3 y, de este modo, reducir los niveles de TG y/o los niveles de colesterol en un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano o animal.

Los agentes de iARN de APOC3 pueden usarse en métodos para el tratamiento terapéutico (que incluye el tratamiento profiláctico y preventivo) de síntomas y enfermedades asociadas con mayores niveles de TG y/o mayores niveles de colesterol incluyendo, de modo no taxativo, obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, metabolismo de colesterol y/o lípidos anormal, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria, pancreatitis inducida por hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo II, síndrome de

quilomicronemia familiar, lipodistrofia parcial familiar y otros trastornos y enfermedades metabólicos. Los agentes de iARN de APOC3 divulgados en la presente pueden reducir selectivamente la expresión génica de APOC3, lo que puede llevar a una reducción de, entre otras cosas, los niveles de TG y/o los niveles de colesterol, en un sujeto. Los métodos divulgados en la presente incluyen la administración de uno o más agentes de iARN de APOC3 a un sujeto, p. ej., un sujeto humano o animal, por cualquiera de los métodos adecuados conocidos en la técnica, como inyección subcutánea o administración intravenosa.

En un aspecto, la divulgación presenta agentes de iARN para inhibir la expresión de un gen APOC3 humano, donde el agente de iARN incluye una cadena sentido y una cadena antisentido. También se describen en la presente composiciones que incluyen o consisten en un agente de iARN capaz de inhibir la expresión de un gen APOC3, donde el agente de iARN de APOC3 incluye o consiste en una cadena sentido y una cadena antisentido y la composición comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones descritas en la presente que incluyen uno o más de los agentes de iARN de APOC3 divulgados pueden reducir de manera selectiva y eficaz la expresión de un gen APOC3. Las composiciones que incluyen uno o más agentes de iARN de APOC3 pueden administrarse a un sujeto, tal como un sujeto humano o animal, para el tratamiento (incluyendo el tratamiento profiláctico o la inhibición) de síntomas y enfermedades asociadas con mayores niveles de TG, mayor colesterol y/o mejor expresión de APOC3.

Un agente de iARN de APOC3 que se describe en la presente incluye una cadena sentido (también denominada cadena pasajera) y una cadena antisentido (también denominada cadena guía). La cadena sentido y la cadena antisentido pueden ser parcial, sustancial o totalmente complementarias entre sí. Las cadenas sentido y antisentido del agente de iARN que se describen en la presente pueden tener una longitud de 16 a 30 nucleótidos cada una. En algunas modalidades, las cadenas sentido y antisentido tienen independientemente una longitud de 17 a 26 nucleótidos. Los cadenas sentido y antisentido pueden tener la misma longitud o diferentes longitudes. En algunas modalidades, las cadenas sentido y antisentido tienen independientemente una longitud de 21 a 26 nucleótidos. En algunas modalidades, las cadenas sentido y antisentido tienen independientemente 21 a 24 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, tanto la cadena sentido como la cadena antisentido tienen una longitud de 21 nucleótidos. En algunas modalidades, las cadenas sentido y/o antisentido tienen independientemente una longitud de 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30

nucleótidos. Los agentes de iARN descritos en la presente, tras administrarse a una célula que expresa APOC3, inhibe la expresión de uno o más genes de APOC3 *in vivo* o *in vitro*.

Una cadena sentido de los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente incluye al menos 16 nucleótidos consecutivos con al menos 85 % de identidad con una secuencia de tramo central (también denominada en la presente un “tramo central” o “secuencia central”) de la misma cantidad de nucleótidos en un ARNm de APOC3. En algunas modalidades, el tramo central de la cadena sentido que tiene al menos 85 % de identidad con una secuencia en un ARNm de APOC3 tiene una longitud de 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleótidos. En algunas modalidades, el tramo central de la cadena sentido que tiene al menos 85 % de identidad con una secuencia en un ARNm de APOC3 tiene una longitud de 19 nucleótidos. En algunas modalidades, el tramo central de esta cadena sentido tiene una longitud de 17 nucleótidos.

Una cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 incluye al menos 16 nucleótidos contiguos con al menos 85 % de complementariedad con un tramo central de la misma cantidad de nucleótidos en un ARNm de APOC3 y con un tramo central de la misma cantidad de nucleótidos en la cadena sentido correspondiente. En algunas modalidades, el tramo central de la cadena antisentido que tiene al menos 85 % de complementariedad con una secuencia en un ARNm de APOC3 o la correspondiente cadena sentido tiene una longitud de 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleótidos. En algunas modalidades, el tramo central de esta cadena antisentido tiene una longitud de 19 nucleótidos. En algunas modalidades, este tramo central de cadena antisentido tiene una longitud de 17 nucleótidos.

En algunas modalidades, los agentes de iARN de APOC3 divulgados en la presente se dirigen a una porción de un gen APOC3 con la secuencia de cualquiera de las secuencias divulgadas en la Tabla 1.

Ejemplos de las cadenas sentido y cadenas antisentido del agente de iARN de APOC3 que pueden incluirse en agentes de iARN de APOC3 divulgados en la presente se proveen en las Tablas 3, 4 y 5. Ejemplos de dúplex de agentes de iARN de APOC3 se proveen en las Tablas 3 y 6. Ejemplos de secuencias de tramo central de 19 nucleótidos que consisten en o se incluyen en las cadenas sentido y cadenas antisentido de los agentes de iARN de APOC3 divulgados en la presente, se proveen en la Tabla 2.

En otro aspecto, la divulgación presenta métodos para administrar agentes de iARN de APOC3 a células hepáticas en un sujeto, tal como un mamífero, *in vivo*. En la presente también se describen composiciones para usarse en tales métodos. Pueden administrarse uno o más agentes de iARN de APOC3 a células o tejidos diana usando cualquier tecnología de administración de oligonucleótidos conocida en la técnica. Los métodos de administración de ácido nucleico incluyen, de modo no taxativo, por encapsulamiento en liposomas, por iontoforesis, o por incorporación en otros vehículos, como hidrogeles, ciclodextrinas, nanocápsulas biodegradables y microesferas bioadhesivas, vectores proteináceos, o Dynamic Polyconjugates™ (DPC) (véase, por ejemplo WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169 y WO 2012/083185, cada una de las cuales se incorpora en la presente a modo de referencia).

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 se administra a células o tejidos diana al enlazar covalentemente o conjugar el agente de iARN a un grupo de direccionamiento, tal como un ligando del receptor de asialoglicoproteína. En algunas modalidades, un ligando del receptor de asialoglicoproteína incluye, consiste en, o consiste esencialmente en, una galactosa o grupo de derivados de galactosa. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 se une a un ligando de direccionamiento que comprende el derivado de galactosa N-acetil-galactosamina. En algunas modalidades, un grupo de derivados de galactosa incluye un trímero N-acetil-galactosamina o un tetrámero N-acetil-galactosamina. En algunas modalidades, un grupo de derivados de galactosa es un trímero N-acetil-galactosamina o un tetrámero N-acetil-galactosamina. En algunas modalidades, los agentes de iARN de APOC3 que se conjugan con ligandos de direccionamiento que incluyen N-acetil-galactosamina se internalizan selectivamente por células hepáticas y hepatocitos en particular, ya sea a través de endocitosis mediada por el receptor o por otros medios. Ejemplos de grupos de direccionamiento útiles para administrar agentes de iARN se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente internacional n.º 15/452,324 y la publicación de patente estadounidense n.º WO 2018/044350 y WO 2017/156012, que se incorporan en la presente en su totalidad a modo de referencia.

Un grupo de direccionamiento puede unirse al extremo 3' o 5' de una cadena sentido o una cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3. En algunas modalidades, un grupo de direccionamiento está unido al extremo 3' o 5' de la cadena sentido. En algunas modalidades, un grupo de direccionamiento está unido al extremo 5' de la cadena sentido. En algunas

modalidades, un grupo de direccionamiento está unido internamente a un nucleótido en la cadena sentido y/o de la cadena antisentido del agente de iARN. En algunas modalidades, un grupo de direccionamiento está unido al agente de iARN a través de un enlazador.

Un grupo de direccionamiento, con o sin un enlazador, puede unirse al extremo 5' o 3' de cualquiera de las cadenas sentido y/o antisentido descritas en las Tablas 2, 3, 4, y 5. Un enlazador, con o sin un grupo de direccionamiento, puede unirse al extremo 5' o 3' de cualquiera de las cadenas sentido y/o antisentido descritas en las Tablas 2, 3, 4 y 5.

En algunas modalidades, en la presente se describen composiciones que incluyen uno o más agentes de iARN de APOC3 que tienen las secuencias dobles descritas en la Tabla 6.

En un aspecto adicional, en la presente se describen composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más agentes de iARN de APOC3 descritos, opcionalmente combinados con uno o más productos terapéuticos adicionales (es decir, segundo, tercero, etc.). En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más agentes de iARN de APOC3 descritos, opcionalmente combinados con uno o más productos terapéuticos adicionales (es decir, segundo, tercero, etc.), se pueden formular en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, estas composiciones pueden administrarse a un sujeto, tal como un mamífero. En algunas modalidades, el mamífero es un ser humano.

En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente incluyen una combinación o cóctel de al menos dos agentes de iARN de APOC3 con diferentes secuencias de nucleótidos. En algunas modalidades, cada uno de los dos o más agentes de iARN de APOC3 diferentes está unido de forma separada e independiente a grupos de direccionamiento. En algunas modalidades, cada uno de los dos o más agentes de iARN de APOC3 diferentes está unido a grupos de direccionamiento que incluyen o consisten en ligandos de direccionamiento que incluyen uno o más restos que se dirigen a un receptor de asialoglicoproteína. En algunas modalidades, cada uno de los dos o más agentes de iARN de APOC3 diferentes está unido a grupos de direccionamiento que incluyen o consisten en ligandos de direccionamiento que incluyen uno o más derivados de galactosa. En algunas modalidades, cada uno de los dos o más agentes de iARN de APOC3 diferentes está unido a grupos de direccionamiento que incluyen o consisten en ligandos de direccionamiento que incluyen una o más N-acetil-galactosaminas.

En otro aspecto, la divulgación presenta métodos para inhibir la expresión del gen APOC3 en un sujeto, donde los métodos incluyen administrarle a un sujeto o a una célula de un sujeto una cantidad de un agente de iARN de APOC3 capaz de inhibir la expresión de un gen de APOC3, donde el agente de iARN de APOC3 comprende una cadena sentido y una cadena antisentido y donde la cadena antisentido incluye la secuencia de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena antisentido en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4. En algunas modalidades, se describen composiciones para suministrar un agente de iARN de APOC3 a una célula hepática, particularmente hepatocitos, *in vivo*, que comprenden: un agente de iARN de APOC3 conjugado con un grupo de direccionamiento. En algunas modalidades, el grupo de direccionamiento es un ligando del receptor de asialoglicoproteína.

En algunas modalidades, en la presente se divulgan métodos para inhibir la expresión del gen APOC3, donde los métodos incluyen administrarle a un sujeto o a una célula de un sujeto una cantidad de un agente de iARN de APOC3 capaz de inhibir la expresión de un gen de APOC3, donde el agente de iARN de APOC3 comprende una cadena sentido y una cadena antisentido y donde la cadena sentido incluye la secuencia de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena sentido en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 5. En la presente también se describen composiciones para usarse en tales métodos.

En un aspecto adicional, la divulgación presenta métodos de tratamiento (inclusive tratamiento preventivo o profiláctico) de enfermedades o síntomas provocados por mayores niveles de TG y/o mayores niveles de colesterol, donde los métodos incluyen administrarle a un sujeto que lo necesita un agente de iARN de APOC3 con una cadena antisentido que incluye la secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 4. En algunas modalidades, en la presente se describen métodos de tratamiento (inclusive tratamiento preventivo o profiláctico) de enfermedades o síntomas provocados por mayores niveles de TG y/o mayores niveles de colesterol, donde los métodos incluyen administrarle a un sujeto que lo necesita un agente de iARN de APOC3 con una cadena sentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 5. En la presente también se describen composiciones para usarse en tales métodos.

También se describen métodos para tratar a un sujeto humano con un estado patológico (tal como una afección o enfermedad) o en riesgo de desarrollar un estado patológico mediado al

menos en parte por la expresión del gen APOC3, donde los métodos comprenden el paso de administrarle a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de iARN de APOC3 y/o una composición que contiene un agente de iARN de APOC3. El método para tratar a un sujeto con un agente de iARN de APOC3 y/o una composición que contiene un agente de iARN de APOC3 puede combinarse opcionalmente con uno o más pasos de administrar uno o más agentes terapéuticos o tratamientos adicionales (es decir, segundo, tercero, etc.). El agente de iARN de APOC3 y los agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse en una composición única o pueden administrarse de forma separada. Un agente terapéutico adicional puede ser otro agente de iARN de APOC3 (por ejemplo, un agente de iARN de APOC3 que se dirige a una secuencia diferente dentro del gen de APOC3). Un agente terapéutico adicional también puede ser un fármaco de molécula pequeña, anticuerpo, fragmento de anticuerpo y/o aptámero. En algunas modalidades, uno o más agentes terapéuticos adicionales es una estatina, tal como atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, pitavastatina, rosuvastatina o simvastatina.

En algunas modalidades, los agentes de iARN de APOC3 descritos se combinan opcionalmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran por separado en formas de dosificación separadas del agente de iARN (por ejemplo, el agente de iARN de APOC3 se administra por inyección subcutánea, mientras que el agente terapéutico adicional que participa en el método de tratamiento se administra oralmente). En algunas modalidades, uno o más agentes de iARN de APOC3 descritos se administran a un sujeto que lo necesita mediante inyección subcutánea y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran oralmente y juntos prevén un régimen de tratamiento para enfermedades y afecciones asociadas con niveles elevados de TG y/o colesterol. En algunas modalidades, uno o más agentes de iARN de APOC3 descritos se administran a un sujeto que lo necesita mediante inyección subcutánea y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran mediante una inyección subcutánea separada. En algunas modalidades, el agente de iARN de APOC3 y uno o más agentes terapéuticos adicionales se combinan en una única forma de dosificación (por ejemplo, un “cóctel” formulado en una única composición para inyección subcutánea). Los agentes de iARN de APOC3, con o sin uno o más agentes terapéuticos adicionales, pueden combinarse con uno o más excipientes para formar composiciones farmacéuticas.

En algunas modalidades, en la presente se divulgan métodos para inhibir la expresión de un gen APOC3, los métodos incluyen administrarle a la célula o sujeto un agente de iARN de APOC3 que incluye una cadena sentido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en la secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 5. En algunas modalidades, en la presente se divulgan métodos para inhibir la expresión de un gen APOC3, donde los métodos incluyen administrar un agente de iARN de APOC3 que incluye una cadena sentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias en la Tabla 5, y la cadena antisentido que comprende, consiste en o consiste esencialmente en la secuencia de cualquiera de las secuencias en la Tabla 4.

En algunas modalidades, en la presente se divulgan métodos para inhibir la expresión de un gen APOC3 en una célula o sujeto, donde los métodos incluyen administrarle a la célula o sujeto un agente de iARN de APOC3 que incluye una cadena sentido que incluye la secuencia de nucleobases de cualquiera de las secuencias de la Tabla 5 y una cadena antisentido que incluye la secuencia de nucleobases de cualquiera de las secuencias en la Tabla 4. En otras modalidades, en la presente se divulgan métodos para inhibir la expresión de un gen APOC3, donde los métodos incluyen administrar a un sujeto un agente de iARN de APOC3 que incluye una cadena sentido que consiste en la secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas de la Tabla 5, y la cadena antisentido consiste en la secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas indicadas en la Tabla 4.

En algunas modalidades, se describen composiciones para suministrar un agente de iARN de APOC3 a una célula hepática, particularmente hepatocitos, *in vivo*, que comprenden: un agente de iARN de APOC3 conjugado con un grupo de direccionamiento. En algunas modalidades, el grupo de direccionamiento es un ligando del receptor de asialoglicoproteína (es decir, un ligando que incluye un compuesto que tiene afinidad por el receptor de asialoglicoproteína). En algunas modalidades, el grupo de direccionamiento comprende N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, en la presente se divulgan métodos para inhibir la expresión de un gen APOC3 en una célula, donde los métodos incluyen administrar uno o más agentes de iARN de APOC3 con la estructura doble de un dúplex establecida en la Tabla 6.

En algunas modalidades, en la presente se divulgan métodos de tratamiento (inclusive tratamiento preventivo o profiláctico) de enfermedades, trastornos o síntomas provocados por

mayores niveles de TG y/o mayores niveles de colesterol, donde los métodos incluyen administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de iARN de APOC3 que incluye una cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria a la porción del ARNm de APOC3 con la secuencia en la Tabla 1. En algunas modalidades, en la presente se divulgan métodos de tratamiento (inclusive tratamiento preventivo o profiláctico) de enfermedades o síntomas provocados por mayores niveles de TG y/o mayores niveles de colesterol, donde los métodos incluyen administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de iARN de APOC3 que incluye una cadena antisentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 4 y una cadena sentido que comprende cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 5 que es al menos parcialmente complementaria con la cadena antisentido. En algunas modalidades, en la presente se divulgan métodos de tratamiento (inclusive tratamiento preventivo o profiláctico) de enfermedades o síntomas provocados por mayores niveles de TG y/o mayores niveles de colesterol, donde los métodos incluyen administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de iARN de APOC3 que incluye una cadena sentido que comprende cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 5 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 4 que es al menos parcialmente complementaria con la cadena sentido.

En algunas modalidades, en la presente se divulgan métodos para inhibir la expresión de un gen APOC3 en una célula, donde los métodos incluyen administrar a la célula un agente de iARN de APOC3 que incluye una cadena antisentido que es al menos parcialmente complementaria a la porción del ARNm de APOC3 con la secuencia en la Tabla 1. En algunas modalidades, en la presente se divulgan métodos para inhibir la expresión de un gen APOC3 en una célula, donde los métodos incluyen administrarle a una célula un agente de iARN de APOC3 que incluye una cadena antisentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 4 y una cadena sentido que comprende cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 5 que es al menos parcialmente complementaria con la cadena antisentido. En algunas modalidades, en la presente se divulgan métodos para inhibir la expresión de un gen APOC3 en una célula, donde los métodos incluyen administrar un agente de iARN de APOC3 que incluye una cadena sentido que comprende cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 5 y una cadena antisentido que incluye la secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 4 que es al menos parcialmente complementaria con la cadena sentido.

En algunas modalidades, en la presente se divulgan composiciones para inhibir la expresión de un gen APOC3 en una célula, donde los métodos incluyen administrar una composición que comprende un agente de iARN de APOC3 con la estructura doble de un dúplex establecida en la Tabla 6.

En algunas modalidades, en la presente se divulgan composiciones para suministrar un agente de iARN de APOC3 a una célula hepática *in vivo*, que incluyen un agente de iARN de APOC3 conjugado o enlazado con un grupo de direccionamiento. En algunas modalidades, el grupo de direccionamiento es un ligando del receptor de la asialoglicoproteína. En algunas modalidades, se describen composiciones para suministrar un agente de iARN de APOC3 a una célula hepática *in vivo*, que incluyen un agente de iARN de APOC3 enlazado con un ligando de direccionamiento de N-acetil-galactosamina.

Los agentes de iARN de APOC3 divulgados en la presente se diseñan para dirigirse a posiciones específicas en un gen APOC3 (SEQ ID NO:1). Como se define en la presente, una secuencia de cadena antisentido se diseña para dirigirse a un gen APOC3 en una posición dada en el gen cuando la nucleobase de extremo 5' de la cadena antisentido se alinee con la posición que está 19 nucleótidos corriente abajo (hacia el extremo 3') desde la posición del gen cuando se emparejan las bases al gen. Por ejemplo, como se ilustra en las Tablas 1 y 2 en la presente, una secuencia de cadena antisentido diseñada para dirigirse a un gen APOC3 en la posición 438 requiere que cuando se emparejan las bases al gen, la nucleobase de extremo 5' de la cadena antisentido se alinea con la posición 456 del gen APOC3.

Tal como se proporciona en la presente, un agente de iARN de APOC3 no requiere que la nucleobase en la posición 1 (5' → 3') de la cadena antisentido sea complementaria con el gen, siempre que exista al menos 85 % de complementariedad (por ej., al menos 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de complementariedad) de la cadena antisentido y del gen a través de una secuencia de tramo central de al menos 16 nucleótidos consecutivos. Por ejemplo, para un agente de iARN de APOC3 divulgado en la presente que está diseñado para dirigirse a la posición 438 de un gen APOC3, la nucleobase de extremo 5' de la cadena antisentido del agente de iARN de APOC3 debe alinearse con la posición 456 del gen; sin embargo, la nucleobase de extremo 5' de la cadena antisentido puede ser, aunque no es un requisito, complementaria con la posición 456 de un gen APOC3, siempre que exista al menos

85 % de complementariedad (por ejemplo, al menos 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de complementariedad) de la cadena antisentido y del gen a través de una secuencia de tramo central de al menos 16 nucleótidos consecutivos. Como se muestra por, entre otras cosas, los varios ejemplos divulgados en la presente, el sitio específico de unión del gen por la cadena antisentido del agente de iARN de APOC3 (p. ej., ya sea que el agente de iARN de APOC3 se diseña para dirigirse a un gen APOC3 en la posición 438, en la posición 506, en la posición 432, o en alguna otra posición) es muy importante para el nivel de inhibición logrado por el agente de iARN de APOC3.

El uso de los agentes de iARN de APOC3 proporciona métodos para el tratamiento terapéutico (inclusive profiláctico) de enfermedades/trastornos asociados con mayores niveles de TG y/o colesterol y una mejor o mayor expresión de APOC3. Los agentes de iARN de APOC3 descritos median la interferencia del ARN para inhibir la expresión de uno o más genes necesarios para la producción de APOC3. Los agentes de iARN de APOC3 también pueden usarse para tratar o prevenir varias enfermedades o trastornos, inclusive la obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, metabolismo de colesterol y/o lípidos anormal, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria, pancreatitis mediada por hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo II, síndrome de quilomicronemia familiar, lipodistrofia parcial familiar, y otros trastornos y enfermedades metabólicos. Además, se describen composiciones para la administración de agentes de iARN de APOC3 a células hepáticas *in vivo*.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más agentes de iARN de APOC3 pueden administrarse en una cantidad de modos según si se desea tratamiento local o sistémico. La administración puede ser, de modo no taxativo, administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, subdérmica (p. ej., por un dispositivo implantado) e intraparenquimal. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran por inyección subcutánea.

En algunas modalidades, en la presente se divulgan composiciones para suministrar un agente de iARN de APOC3 a una célula hepática *in vivo*, donde las composiciones incluyen un agente de iARN de APOC3 conjugado o enlazado con un grupo de direccionamiento. En algunas modalidades, el grupo de direccionamiento es un ligando del receptor de la asialoglicoproteína. En algunas modalidades, se describen composiciones para suministrar un agente de iARN de

APOC3 a una célula hepática *in vivo*, donde las composiciones incluyen un agente de iARN de APOC3 enlazado con un ligando de direccionamiento que incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente pueden incluir uno o más grupos de direccionamiento con la estructura de (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), (NAG39)s, cada uno como se define en la presente en la Tabla 7.

En algunas modalidades, los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente incluyen un grupo de direccionamiento en el extremo 5' de la cadena sentido con la estructura de (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), (NAG39)s, cada uno como se define en la presente en la Tabla 7.

Los agentes y/o composiciones de iARN de APOC3 descritos que incluyen agentes de iARN de APOC3 pueden usarse en métodos para el tratamiento terapéutico de enfermedades o afecciones causadas por mayores niveles de TG. Dichos métodos incluyen la administración de un agente de iARN de APOC3 tal como se describe en la presente a un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano o animal. En algunas modalidades, uno o más agentes de los agentes de iARN de APOC3 descritos se administran a un sujeto, tal como un mamífero, en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el mamífero es un ser humano.

Los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente pueden incorporarse en una composición que comprende uno o más agentes de iARN de APOC3 divulgados y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, las composiciones divulgadas en la presente que comprenden uno o más de los agentes de iARN de APOC3 divulgados y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es una composición farmacéutica.

En algunas modalidades, las composiciones que comprenden uno o más agentes de iARN de APOC3 divulgados y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable puede además comprender uno o más agentes terapéuticos o tratamientos adicionales.

En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente que comprenden uno o más agentes de iARN de APOC3 están envasadas en un kit, recipiente, paquete, dispensador, jeringas prellenadas, o viales. En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente se administran parenteralmente.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO:3). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO:3), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO:3), donde la SEQ ID NO:3 está ubicada en las posiciones 1-21 (5' → 3') de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido. Como comprenderá claramente el experto en la técnica, la inclusión de un enlace de fosforotioato como se muestra en las secuencias de

nucleótidos modificadas que se divulgan en la presente sustituye al enlace fosfodiéster típicamente presente en los oligonucleótidos (véase, por ejemplo, las Figuras 1A a 1I que muestra todos los enlaces internucleosídicos). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO:5). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO:5), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO:5), donde la SEQ ID NO:5 está ubicada en las posiciones 1-21 (5' → 3') de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido. Como comprenderá claramente el experto en la

técnica, la inclusión de un enlace de fosforotioato como se muestra en las secuencias de nucleótidos modificados que se divulgan en la presente sustituye al enlace fosfodiéster típicamente presente en los oligonucleótidos (véase, por ejemplo, las Figuras 1A a 1I que muestra todos los enlaces internucleosídicos). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido. Como comprenderá claramente el experto en la técnica, la inclusión de un enlace de fosforotioato como se muestra en las secuencias de nucleótidos modificados que se divulgan en la presente sustituye al enlace fosfodiéster típicamente presente en los oligonucleótidos (véase, por ejemplo, las Figuras 1A a 1I que muestra todos los enlaces internucleosídicos). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia

de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8), donde la SEQ ID NO:8 está ubicada en las posiciones 1-21 (5' → 3') de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que

consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10), donde la SEQ ID NO:10 está ubicada en las posiciones 1-21 (5' → 3') de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12), donde todos o sustancialmente todos

los nucleótidos son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12), donde la SEQ ID NO:12 está ubicada en las posiciones 1-21 (5' → 3') de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases

con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14), donde la SEQ ID NO:14 está ubicada en las posiciones 1-21 (5' → 3') de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria con la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO:3) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:16). (I representa un nucleótido de inosina.) En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO:3), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados, y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3')

GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:16), donde todos o básicamente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO:5) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:18). (I representa un nucleótido de inosina.)

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO:5), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados, y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:18), donde todos o básicamente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO:3) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:21). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO:3), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados, y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3')

GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:21), donde todos o básicamente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:23). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados, y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:23), donde todos o básicamente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') GCCAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO:25). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados, y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3')

GCCAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO:25), donde todos o básicamente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:27). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados, y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:27), donde todos o básicamente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:29). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados, y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3')

GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:29), donde todos o básicamente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:31). En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados, y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3') GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:31), donde todos o básicamente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') gagggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:15), donde a, c, g, i y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') gagggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:15) y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de

nucleótidos y la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado al extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') acgggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:17), donde a, c, g, i y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') acgggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:17) y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos y la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado al extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6), y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') gagggacaGfuAfuUfcucagua (SEQ ID NO:19), donde a, c, g, i y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina, inosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3')

gagggacaGfuAfuUfcucagua (SEQ ID NO:19) y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos y la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado al extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada ((5' → 3') gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20) y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos y la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado al extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') gccaaauaaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:22), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3')

usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') gccaaauaaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:22) y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos y la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado al extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') gccaaauaaAfIfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:24), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf, If y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina, inosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') gccaaauaaAfIfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:24) y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos y la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado al extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') cccuaaaaGfGfGfacagauuucu (SEQ ID NO:26), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, un agente de

iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') cccuaaaaGfGfGfacagauuucu (SEQ ID NO:26) y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos y la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado al extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') gcuuaaaaGfGfGfacagauuucu (SEQ ID NO:28), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11) y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') gcuuaaaaGfGfGfacagauuucu (SEQ ID NO:28) y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos y la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado al extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13), y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende, la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') ggcaaaggGfAfCfaguauucuca (SEQ ID NO:30), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina,

respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13), y una cadena sentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos modificada (5' → 3') ggcaaaggGfAfCfaguauucuca (SEQ ID NO:30) y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos y la cadena sentido también incluye un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado al extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en 0 o 1 nucleótidos con respecto a una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO:3);
 UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO:5);
 UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12); o
 UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14);

donde el agente de iARN de APOC3 incluye además una cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria con la cadena antisentido; y donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos tanto en la cadena antisentido como en la cadena sentido son nucleótidos modificados.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en 0 o 1 nucleótidos con respecto a una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO:3);
 UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO:5);
 UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8);

AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12); o
 UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14);

donde el agente de iARN de APOC3 incluye además una cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria con la cadena antisentido; donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos tanto en la cadena antisentido como en la cadena sentido son nucleótidos modificados; y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertido en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos y la cadena sentido incluye también un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado con el extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en 0 o 1 nucleótidos con respecto a una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO:3);
 UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO:5);
 UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12); o
 UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14);

donde el agente de iARN de APOC3 incluye además una cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria con la cadena antisentido; donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos tanto en la cadena antisentido como en la cadena sentido son nucleótidos modificados; y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertido en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos y la cadena sentido incluye también un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado con el extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina y donde la secuencia de cadena antisentido respectiva está ubicada en las posiciones 1-21 de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido y una cadena sentido, donde la cadena antisentido y la cadena sentido consisten en, consisten esencialmente en, o comprenden secuencias de nucleótidos que difieren

en 0 o 1 nucleótido con respecto a uno de los siguientes pares de secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCCUC	(SEQ	ID	NO:3)	y
GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:16);				
UCACUGAGAAUACUGUCCCGU	(SEQ	ID	NO:5)	y
ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:18);				
UCACUGAGAAUACUGUCCCUC	(SEQ	ID	NO:3)	y
GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:21);				
UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC	(SEQ	ID	NO:8)	y
GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:23);				
UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC	(SEQ	ID	NO:8)	y
GCCAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO:25);				
AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG	(SEQ	ID	NO:10)	y
CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:27);				
AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC	(SEQ	ID	NO:12)	y
GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:29); o				
UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC	(SEQ	ID	NO:14)	y
GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:31);				

donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos tanto en la cadena antisentido como en la cadena sentido son nucleótidos modificados.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido y una cadena sentido, donde la cadena antisentido y la cadena sentido consisten en, consisten esencialmente en, o comprenden secuencias de nucleótidos que difieren en 0 o 1 nucleótido con respecto a uno de los siguientes pares de secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCCUC	(SEQ	ID	NO:3)	y
GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:16);				
UCACUGAGAAUACUGUCCCGU	(SEQ	ID	NO:5)	y
ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:18);				
UCACUGAGAAUACUGUCCCUC	(SEQ	ID	NO:3)	y
GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:21);				
UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC	(SEQ	ID	NO:8)	y
GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:23);				

UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8) y
GCCAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO:25);
AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10) y
CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:27);
AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12) y
GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:29); o
UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14) y
GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:31);

donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos tanto en la cadena antisentido como en la cadena sentido son nucleótidos modificados; y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertido en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos y la cadena sentido incluye también un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado con el extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en 0 o 1 nucleótidos con respecto a una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2);
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4);
usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6);
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7);
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9);
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11); o
usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13);

donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina o uridina, respectivamente; s representa un enlace fosforotioato y donde el agente de iARN de APOC3 incluye adicionalmente la cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria con la cadena antisentido; y donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos en la cadena sentido son nucleótidos modificados.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en 0 o 1 nucleótidos con respecto a una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2);
 usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4);
 usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6);
 usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7);
 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9);
 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11); o
 usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13);

donde el agente de iARN de APOC3 incluye además La cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria con la cadena antisentido; donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos en la cadena sentido son nucleótidos modificados; donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos tanto en la cadena antisentido como en la cadena sentido son nucleótidos modificados; y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos y la cadena sentido incluye también un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado con el extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido y una cadena sentido que consisten en, consisten esencialmente en, o comprenden una secuencia de nucleótidos modificados que difiere en 0 o 1 nucleótido con respecto a uno de los siguientes pares de secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) y
 gagggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:15);
 usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4) y
 acgggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:17);
 usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6) y
 gagggacaGfuAfuUfcucaguia (SEQ ID NO:19);
 usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) y
 gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20);
 usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) y

gccaauaaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:22);
 usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) y
 gccaauaaAfIfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:24);
 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9) y
 cccuaaaaGfGfGfacaguauucu (SEQ ID NO:26);
 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11) y
 gcuaaaaaGfGfGfacaguauucu (SEQ ID NO:28); o
 usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13) y
 ggcaaaggGfAfCfaguauucuca (SEQ ID NO:30);

donde a, c, g, i y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina, inosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf, If y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina, inosina o uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido y una cadena sentido que consisten en, consisten esencialmente en, o comprenden uno de los siguientes pares de secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) y
 gagggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:15);
 usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4) y
 acgggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:17);
 usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6) y
 gagggacaGfuAfuUfcucaguia (SEQ ID NO:19);
 usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) y
 gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20);
 usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) y
 gccaauaaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:22);
 usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) y
 gccaauaaAfIfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:24);
 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9) y
 cccuaaaaGfGfGfacaguauucu (SEQ ID NO:26);
 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11) y
 gcuaaaaaGfGfGfacaguauucu (SEQ ID NO:28); o
 usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13) y
 ggcaaaggGfAfCfaguauucuca (SEQ ID NO:30);

donde a, c, g, i y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina, inosina o uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf, If y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina, inosina o uridina, respectivamente; s representa un enlace fosforotioato; y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos y la cadena sentido incluye también un ligando de direccionamiento que está covalentemente enlazado con el extremo terminal 5', donde el ligando de direccionamiento incluye N-acetil-galactosamina.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que incluye una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases de las secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en (5' → 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO:49);
 UUCUUGUCCAGCUUUAUUG (SEQ ID NO:53);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO:57);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO:58); o
 UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO:106).

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que incluye una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases de las secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en (5' → 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO:49);
 UUCUUGUCCAGCUUUAUUG (SEQ ID NO:53);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO:57);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO:58); o
 UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO:106); y

donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido que incluye una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases de las secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en (5' → 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO:49);

UUCUUGUCCAGCUUUAUUG (SEQ ID NO:53);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO:57);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO:58); o
 UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO:106); y

donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados y donde las SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:58 o SEQ ID NO:106, respectivamente, están ubicadas en posiciones de nucleótidos 1-19 (5' → 3') de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido y una cadena sentido que cada una incluye una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases de los pares de secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en (5' → 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO:49) y GGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:113);

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO:49) y GGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:112);

UUCUUGUCCAGCUUUAUUG (SEQ ID NO:53) y CAAUAAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:117);

UUCUUGUCCAGCUUUAUUG (SEQ ID NO:53) y CAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO:118);

AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO:57) y UUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:122);

AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO:58) y CUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:123); o

UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO:106) y CAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:171).

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 que se divulga en la presente incluye una cadena antisentido y una cadena sentido que cada una incluye una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobases de los pares de secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en (5' → 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO:49) y GGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:113);

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO:49) y
 GGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:112);
 UUCUUGUCCAGCUUUAUUG (SEQ ID NO:53) y
 CAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:117);
 UUCUUGUCCAGCUUUAUUG (SEQ ID NO:53) y CAAUAAAICUGGACAAGAA
 (SEQ ID NO:118);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO:57) y
 UUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:122);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO:58) y
 CUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:123); o
 UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO:106) y
 CAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:171); y
 donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

Como se usa en la presente, los términos "oligonucleótido" y "polinucleótido" significan un polímero de nucleósidos unidos cada uno de los cuales puede modificarse en forma independiente o no modificarse.

Como se usa en la presente, un "agente de iARN" (también denominado "disparador de iARN") significa una composición que contiene una molécula de oligonucleótido de ARN o similar al ARN (por ejemplo, ARN modificado químicamente) que es capaz de degradar o inhibir (por ejemplo, degrada o inhibe en condiciones adecuadas) la traducción de los transcritos del ARN mensajero (ARNm) de un ARNm diana de una manera específica con respecto a la secuencia. Tal como se usa en la presente, los agentes de iARN pueden operar a través del mecanismo de interferencia por ARN (es decir, inducir interferencia por ARN mediante la interacción con la maquinaria de la vía de interferencia por ARN (complejo de silenciamiento inducido por ARN o RISC) de células de mamífero) o por uno o más mecanismos o vías alternativos. Si bien se cree que los agentes de iARN, tal cual se usa el término en la presente, operan principalmente a través del mecanismo de interferencia por ARN, los agentes de iARN que se divulgan no están limitados o unidos a ninguna vía en particular o mecanismo de acción en particular. Los iARN que se divulgan en la presente comprenden una cadena sentido y una cadena antisentido, e incluyen, entre otros: los ARN interferentes cortos (o pequeños) (ARNup), ARN de doble cadena (ARNdc), micro ARN (miARN), ARN horquillado corta (ARNhc) y sustratos dicer. La cadena antisentido de los agentes de iARN descritos en la presente es al menos parcialmente

complementaria con el ARNm fijado como diana (es decir, ARNm de APOC3). Los agentes de iARN pueden incluir uno o más nucleótidos modificados y/o uno o más enlaces no fosfodiéster.

Tal como se emplea en la presente, los términos "silenciar", "reducir", "inhibir", "regular por disminución" o "inactivar" cuando se refieren a la expresión de un gen determinado, significan que la expresión del gen, medida por el nivel de ARN transcrito a partir del gen o el nivel de polipéptido, proteína o subunidad de proteína traducida del ARNm en una célula, grupo de células, tejido, órgano o sujeto en el que se transcribe el gen, se reduce cuando la célula, grupo de células, tejido, órgano o sujeto se tratan con los agentes de iARN que se divulgan en la presente en comparación con una segunda célula, grupo de células, tejido, órgano o sujeto que no fue tratado o no fueron tratados de dicha manera.

Tal como se usa en la presente, los términos "secuencia" y "secuencia de nucleótidos" significan una sucesión u orden de nucleobases o nucleótidos, descritos con una sucesión de letras que emplean la nomenclatura estándar.

Tal como se usa en la presente, una "base", "base de nucleótidos" o "nucleobase" es un compuesto de pirimidina o purina heterocíclico que es un componente de un nucleótido e incluye las bases purínicas primarias adenina y guanina, y las bases pirimidinas primarias citosina, timina y uracilo. Una nucleobase puede modificarse adicionalmente para incluir, entre otras, bases universales, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases de tamaño expandido y bases fluoradas. (*Véase, por ejemplo*, Nucleosides Modified in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008). La síntesis de estas nucleobases modificadas (incluyendo compuestos de fosforamidita que incluyen nucleobases modificadas) es conocida en la técnica.

Tal como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "complementaria" cuando se usa para describir una primera secuencia de nucleótidos o nucleobases (por ejemplo, cadena sentido del iARN o ARNm diana) en relación con una segunda secuencia de nucleótidos o nucleobases (por ejemplo, cadena antisentido de agente de iARN o un oligonucleótido antisentido monocatenario), significa la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido que incluye la primera secuencia de nucleótidos para hibridarse (formar enlaces de hidrógeno de pares de bases en condiciones fisiológicas de

mamíferos (o condiciones similares in vitro)) y formar un dúplex o estructura helicoidal doble en determinadas condiciones estándar con un oligonucleótido o polinucleótido que incluye la segunda secuencia de nucleótidos. Las secuencias complementarias incluyen pares de bases Watson-Crick o pares de bases que no son Watson-Crick e incluyen nucleótidos naturales o modificados o imitadores de nucleótidos, al menos en la medida en que se cumplan los requisitos de hibridación anteriores. La identidad de la secuencia o complementariedad es independiente de la modificación. Por ejemplo, a y Af, tal como se definen en la presente, son complementarios con U (o T) e idénticos a A con el propósito de determinar la identidad o complementariedad.

Tal como se usa en la presente, "perfectamente complementarias" o "completamente complementarias" significa que en un par hibridado de moléculas de secuencia de nucleótidos o nucleobases, todas (el 100 %) las bases en una secuencia contigua de un primer oligonucleótido se hibridarán con la misma cantidad de bases en una secuencia contigua de un segundo oligonucleótido. La secuencia contigua puede comprender la totalidad o una parte de una primera o segunda secuencia de nucleótidos.

Tal como se emplea en la presente, "parcialmente complementarias" significa que en un par hibridado de moléculas de secuencia de nucleótidos o nucleobases, al menos el 70 % de las bases, pero no todas, en una secuencia contigua de un primer oligonucleótido se hibridará con la misma cantidad de bases en una secuencia contigua de un segundo oligonucleótido. La secuencia contigua puede comprender la totalidad o una parte de una primera o segunda secuencia de nucleótidos.

Tal como se usa en la presente, "sustancialmente complementarias" significa que en un par hibridado de moléculas de secuencias de nucleótidos o nucleobases, al menos el 85 % de las bases, pero no todas, en una secuencia contigua de un primer oligonucleótido se hibridará con la misma cantidad de bases en una secuencia contigua de un segundo oligonucleótido. La secuencia contigua puede comprender la totalidad o una parte de una primera o segunda secuencia de nucleótidos.

Tal como se usa en la presente, los términos "complementaria", "completamente complementaria", "parcialmente complementaria" y "sustancialmente complementaria" se usan con respecto a la coincidencia de nucleobases o nucleótidos entre la cadena sentido y la

cadena antisentido de un agente de iARN, o entre la cadena antisentido de un agente de iARN y una secuencia de un ARNm de APOC3.

Tal como se usa en la presente, el término "sustancialmente idéntico" o "identidad sustancial" aplicado a una secuencia de ácidos nucleicos significa que una secuencia de nucleótidos (o una parte de una secuencia de nucleótidos) tiene al menos aproximadamente 85 % de identidad de secuencia o más, por ejemplo, al menos 90 %, al menos 95 %, o al menos 99 % de identidad, en comparación con una secuencia de referencia. El porcentaje de identidad de secuencia se determina comparando dos secuencias óptimamente alineadas en una ventana de comparación. El porcentaje se calcula determinando la cantidad de posiciones en las que se produce el mismo tipo de base de ácido nucleico en ambas secuencias para proporcionar la cantidad de posiciones coincidentes, dividiendo la cantidad de posiciones coincidentes entre la cantidad total de posiciones de la ventana de comparación y multiplicando el resultado por 100 para producir el porcentaje de identidad de secuencia. Las invenciones que se divulgan en la presente abarcan secuencias de nucleótidos sustancialmente idénticas a las descritas en la presente.

Tal como se usa en la presente, los términos "tratar", "tratamiento" y similares significan los métodos o pasos tomados para proporcionar alivio con respecto a la cantidad, gravedad y/o frecuencia de uno o más síntomas de una enfermedad en un sujeto. Tal como se usa en la presente, "tratar" y "tratamiento" pueden incluir tratamiento preventivo, gestión, tratamiento profiláctico y/o inhibición o reducción de la cantidad, gravedad y/o frecuencia de uno o más síntomas de una enfermedad en un sujeto.

Tal como se usa en la presente, la frase "introducir en una célula", cuando hace referencia a un agente de iARN, significa administrar funcionalmente el agente de iARN en una célula. La frase "administración funcional" significa que se administra el agente de iARN a la célula de una manera tal que permite que el agente de iARN tenga la actividad biológica esperada, por ejemplo, la inhibición específica de la secuencia de la expresión génica.

A menos que se indique lo contrario, el uso del símbolo  tal como se usa en la presente significa que cualquier grupo o grupos pueden estar unidos a esto, de acuerdo con el alcance de la invención descrita aquí.

Tal como se usa en la presente, el término "isómeros" se refiere a compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de la unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereoisómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros" o, a veces, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".

Tal como se usa en la presente, a menos que se identifique específicamente en una estructura por tener una conformación particular, para cada estructura en la que estén presentes centros asimétricos y dé lugar a enantiómeros, diastereómeros u otras configuraciones estereoisoméricas, cada estructura que se divulga en la presente pretende representar todos esos posibles isómeros, incluidas sus formas ópticamente puras y racémicas. Por ejemplo, las estructuras que se divulgan en la presente están destinadas a abarcar mezclas de diastereómeros, así como estereoisómeros individuales.

Tal como se utiliza en una reivindicación de la presente, la frase "que consiste en" excluye cualquier elemento, paso o ingrediente no especificado en la reivindicación. Cuando se usa en una reivindicación de la presente, la frase "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o etapas especificados y aquellos que no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y nueva(s) de la invención reivindicada.

El experto en la técnica entenderá y apreciará fácilmente que los compuestos y composiciones que se divulgan en la presente pueden tener determinados átomos (por ejemplo, átomos de N, O o S) en un estado protonado o desprotonado, dependiendo del entorno en el que se coloque el compuesto o la composición. Por consiguiente, tal como se usa en la presente, las estructuras que se divulgan en la presente prevén que determinados grupos funcionales, tales como, por ejemplo, OH, SH o NH, pueden estar protonados o desprotonados. La divulgación de la presente pretende abarcar los compuestos y composiciones divulgados, independientemente de su estado de protonación basado en el entorno (tal como el pH), como lo entendería fácilmente el experto en la técnica.

Tal como se usa en la presente, el término "unido" o "conjugado" cuando se refiere a la conexión entre dos compuestos o moléculas significa que dos compuestos o moléculas están unidos por un enlace covalente. A menos que se indique lo contrario, los términos "unido" y "conjugado" tal como se usan en la presente pueden referirse a la conexión entre un primer compuesto y un segundo compuesto con o sin átomos o grupos de átomos intermedios.

Tal como se usa en la presente, el término "incluyendo" se usa aquí para significar "que incluye/n entre otros/as" y se usa de manera intercambiable con esta frase. El término "o" se usa en la presente para significar "y/o", a menos que el contexto indique claramente lo contrario y se usa de manera intercambiable con estos términos.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se emplean en la presente tienen el mismo significado que entienden comúnmente los expertos en la técnica. Aunque los métodos y los materiales similares o equivalentes a los que se describen en la presente pueden usarse en la práctica o en las pruebas de la presente invención, se describen a continuación los métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias que se mencionan en la presente se incorporan en su totalidad como referencia. En caso de conflicto, tendrá prioridad la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser excluyentes.

Otros objetos, características, aspectos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, las figuras adjuntas y las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1A. Diagrama esquemático de las cadena antisentido y sentido modificadas del agente de iARN de APOC3 AD05251 (véase Tablas 4-6), conjugado a un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentada con la estructura de (NAG37)s (véase Tabla 7). La Figura 1A divulga los SEQ ID N.º: 2 y 501.

Las siguientes abreviaturas se usan en las Figuras 1A a 1I: a, c, g, i y u son nucleótidos 2'-O-metil modificados (para i, la nucleobase es hipoxantina (es decir, la base de nucleótidos de inosina)); Af, Cf, Gf, If y Uf son nucleótido 2'-fluoro modificados (para

I, la nucleobase es hipoxantina (es decir, la base de los nucleótidos de inosina); p es un enlace fosfodiéster; s es un enlace fosforotioato; invAb es un residuo abásico invertido (desoxiribosa) (véase Tabla 7) y (NAG37)s es un ligando de direccionamiento de N-acetil-galactosamina tridentado con la estructura ilustrada en la Tabla 7.

Figura 1B. Diagrama esquemático de las cadena antisentido y sentido modificadas del agente de iARN de APOC3 AD05876 (véase Tablas 4-6), conjugado a un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentada con la estructura de (NAG37)s (véase Tabla 7). La Figura 1B divulga los SEQ ID N.º: 4 y 572.

Figura 1C. Diagrama esquemático de las cadena antisentido y sentido modificadas del agente de iARN de APOC3 AD05769 (véase Tablas 4-6), conjugado a un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentada con la estructura de (NAG37)s (véase Tabla 7). La Figura 1C divulga los SEQ ID N.º: 6 y 557.

Figura 1D. Diagrama esquemático de las cadena antisentido y sentido modificadas del agente de iARN de APOC3 AD05169 (véase Tablas 4-6), conjugado a un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentada con la estructura de (NAG37)s (véase Tabla 7). La Figura 1D divulga los SEQ ID N.º: 2 y 482.

Figura 1E. Diagrama esquemático de las cadena antisentido y sentido modificadas del agente de iARN de APOC3 AD05220 (véase Tablas 4-6), conjugado a un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentada con la estructura de (NAG37)s (véase Tabla 7). La Figura 1E divulga los SEQ ID N.º: 7 y 494.

Figura 1F. Diagrama esquemático de las cadena antisentido y sentido modificadas del agente de iARN de APOC3 AD05547 (véase Tablas 4-6), conjugado a un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentada con la estructura de (NAG37)s (véase Tabla 7). La Figura 1F divulga los SEQ ID N.º: 7 y 545.

Figura 1G. Diagrama esquemático de las cadena antisentido y sentido modificadas del agente de iARN de APOC3 AD05299 (véase Tablas 4-6), conjugado a un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentada con la estructura de (NAG37)s (véase Tabla 7). La Figura 1G divulga los SEQ ID N.º: 9 y 521.

Figura 1H. Diagrama esquemático de las cadena antisentido y sentido modificadas del agente de iARN de APOC3 AD05223 (véase Tablas 4-6), conjugado a un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentada con la estructura de (NAG37)s (véase Tabla 7). La Figura 1H divulga los SEQ ID N.º: 11 y 497.

Figura 1I. Diagrama esquemático de las cadena antisentido y sentido modificadas del agente de iARN de APOC3 AD05171 (véase Tablas 4-6), conjugado a un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentada con la estructura de (NAG37)s (véase Tabla 7). La Figura 1A divulga los SEQ ID N.º: 13 y 483.

Figuras 2A a 2D. Representación de estructura química del agente de iARN de APOC3 AD05251, inclusive un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentado (con la estructura de (NAG37)s) conjugado en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, mostrado como ácido libre.

Figuras 3A a 3D. Representación de estructura química del agente de iARN de APOC3 AD05251, inclusive un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentado (con la estructura de (NAG37)s) conjugado en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, mostrado como una sal de sodio.

Figuras 4A a 4D. Representación de estructura química del agente de iARN de APOC3 AD05876, inclusive un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentado (con la estructura de (NAG37)s) conjugado en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, mostrado como ácido libre.

Figuras 5A a 5D. Representación de estructura química del agente de iARN de APOC3 AD05876, inclusive un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentado (con la estructura de (NAG37)s) conjugado en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, mostrado como una sal de sodio.

Figuras 6A a 6D. Representación de estructura química del agente de iARN de APOC3 AD05220, inclusive un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-

galactosamina tridentado (con la estructura de (NAG37)s) conjugado en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, mostrado como ácido libre.

Figuras 7A a 7D. Representación de estructura química del agente de iARN de APOC3 AD05220, inclusive un ligando de direccionamiento que contiene N-acetil-galactosamina tridentado (con la estructura de (NAG37)s) conjugado en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, mostrado como una sal de sodio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Agentes de iARN

En la presente se describen agentes de iARN para inhibir la expresión de un gen APOC3 (denominado en la presente agentes de iARN de APOC3 o disparadores de iARN de APOC3). Cada agente de iARN de APOC3 comprende una cadena sentido y una cadena antisentido. Cada una de la cadena sentido y la cadena antisentido puede tener una longitud de 16 a 30 nucleótidos. Las cadenas sentido y antisentido pueden tener la misma longitud o pueden tener longitudes diferentes. En algunas modalidades, las cadenas sentido y antisentido tienen cada una independientemente una longitud de 17 a 27 nucleótidos. En algunas modalidades, las cadenas sentido y antisentido tienen cada una independientemente una longitud de 17-21 nucleótidos. En algunas modalidades, las cadenas sentido y antisentido tienen cada una una longitud de 21-26 nucleótidos. En algunas modalidades, las cadenas sentido y antisentido tienen cada una una longitud de 21-24 nucleótidos. En algunas modalidades, la cadena sentido tiene una longitud de aproximadamente 19 nucleótidos mientras que la cadena antisentido tiene una longitud de aproximadamente 21 nucleótidos. En algunas modalidades, la cadena sentido tiene una longitud de aproximadamente 21 nucleótidos mientras que la cadena antisentido tiene una longitud de aproximadamente 23 nucleótidos. En algunas modalidades, una cadena sentido tiene una longitud de 23 nucleótidos y una cadena antisentido tiene una longitud de 21 nucleótidos. En algunas modalidades, tanto la cadena sentido como la cadena antisentido tienen cada una una longitud de 21 nucleótidos. En algunas modalidades, las cadenas sentido y antisentido del agente de iARN tienen cada una independientemente una longitud de 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o 26 nucleótidos. En algunas modalidades, un agente de iARN de cadena doble tiene una longitud doble de alrededor de 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos.

En algunas modalidades, la región de complementariedad perfecta, sustancial o parcial entre la cadena sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 16-26 (por ejemplo, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o 26) nucleótidos y se produce en o cerca del extremo 5' de la cadena antisentido (por ejemplo, esta región puede estar separada del extremo 5' de la cadena antisentido en 0, 1, 2, 3 o 4 nucleótidos que no son perfecta, sustancial o parcialmente complementarios).

La cadena sentido y la cadena antisentido contienen cada una un tramo central (también denominado en la presente “secuencia central” o “secuencia de tramo central”) que tiene una longitud de 16 a 23 nucleótidos. Un tramo central de cadena antisentido es 100 % (perfectamente) complementaria o al menos alrededor de 85 % (sustancialmente) complementaria a una secuencia de nucleótidos (a menudo denominado, p. ej., secuencia diana) presente en la diana de ARNm de APOC3. Una secuencia de tramo central de cadena sentido es 100 % (perfectamente) complementaria o al menos alrededor de 85 % (sustancialmente) complementaria a una secuencia de tramo central en la cadena antisentido, y por ende la secuencia de tramo central de cadena sentido típicamente es perfectamente idéntica o al menos alrededor de 85 % idéntica a una secuencia de nucleótidos (secuencia diana) presente en la diana de ARNm de APOC3. Una secuencia de tramo central de cadena sentido puede tener la misma longitud QUE una correspondiente secuencia central antisentido o puede tener una longitud diferente. En algunas modalidades, una secuencia de tramo central de cadena antisentido tiene una longitud de 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos. En algunas modalidades, una secuencia de tramo central de cadena sentido tiene una longitud de 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótido.

Ejemplos de secuencias de nucleótidos de cadena antisentido y sentido usadas para formar agentes de iARN de APOC3 se proveen en las Tablas 2, 3, 4 y 5. Los ejemplos de dúplex de agentes de iARN que incluyen las secuencias de cadena sentido y antisentido en las Tablas 2, 4 y 5, se muestran en la Tabla 6.

Las cadenas sentido y antisentido del agente de iARN de APOC3 se templan para formar un dúplex. Una cadena sentido y una cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 pueden ser parcial, sustancial o totalmente complementarias entre sí. En la región dúplex complementaria, la secuencia de tramo central de la cadena sentido es al menos 85 % complementaria o 100 % complementaria con la secuencia de tramo central antisentido. En

algunas modalidades, la secuencia de tramo central de cadena sentido contiene una secuencia de al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 nucleótidos que es al menos 85 % o 100 % complementaria con una correspondiente secuencia de 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos de la secuencia de tramo central de cadena antisentido (es decir, las secuencias de tramo central sentido y antisentido de un agente de iARN de APOC3 tienen una región de al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 nucleótidos que tiene una coincidencia de pares de al menos 85 % o 100 %.)

En algunas modalidades, la cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 descrita en la presente difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos respecto de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4. En algunas modalidades, la cadena sentido de un agente de iARN de APOC3 descrita en la presente difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos respecto de cualquiera de las secuencias de cadena sentido en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 5.

La cadena sentido y/o la cadena antisentido pueden contener de forma opcional e independiente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos adicionales (extensión) en el extremo 3', el extremo 5', o ambos extremos, el 3' y el 5', de las secuencias de tramo central. Los nucleótidos adicionales de la cadena antisentido, si están presentes, pueden o no ser complementarios respecto de la secuencia correspondiente en el ARNm de APOC3. Los nucleótidos adicionales de la cadena sentido, si están presentes, pueden o no ser idénticos a la secuencia correspondiente en el ARNm de APOC3. Los nucleótidos adicionales de la cadena antisentido, si están presentes, pueden ser complementarios o no con los nucleótidos adicionales de la cadena sentido, si están presentes.

Tal como se usa en la presente, una extensión comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos en el extremo 5' y/o 3' de la secuencia de tramo central de la cadena sentido y/o la secuencia de tramo central de la cadena antisentido. Los nucleótidos de extensión de una cadena sentido pueden ser complementarios o no con los nucleótidos, ya sea nucleótidos de secuencia de tramo central o nucleótidos de extensión, en la correspondiente cadena antisentido. En cambio, los nucleótidos de extensión de una cadena antisentido pueden ser complementarios o no con los nucleótidos, ya sea nucleótidos de secuencia de tramo central o nucleótidos de extensión, en la correspondiente cadena sentido. En algunas modalidades, tanto la cadena sentido como la cadena antisentido de un agente iARN contienen extensiones 3' y 5'. En algunas modalidades,

uno o más de los nucleótidos de extensión 3' de una cadena forman pares de bases con uno o más nucleótidos de extensión 5' de la otra cadena. En otras modalidades, uno o más de los nucleótidos de extensión 3' de una cadena no forman pares de bases con uno o más nucleótidos de extensión 5' de la otra cadena. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 tiene una cadena antisentido con una extensión 3' y una cadena sentido con una extensión 5'. En algunas modalidades, los nucleótidos de extensión no están emparejados y forman un excedente. Tal como se usa en la presente, un "excedente" se refiere a un tramo de uno o más nucleótidos no emparejados ubicado en un extremo terminal de la cadena sentido o la cadena antisentido que no forma parte de la porción hibridada o dúplex de un agente de iARN que se divulga en la presente.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende una cadena antisentido con una extensión 3' con una longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos. En otras modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende una cadena antisentido con una extensión 3' con una longitud de 1, 2, o 3 nucleótidos. En algunas modalidades, uno o más de los nucleótidos de extensión de cadena antisentido comprenden nucleótidos de uracilo o timidina o nucleótidos que son complementarios con la correspondiente secuencia de ARNm de APOC3.

En algunas modalidades, el extremo 3' de la cadena antisentido puede incluir residuos abásicos (Ab), que también puede denominarse "sitio abásico" o "nucleótido abásico". Un "residuo abásico" o "sitio abásico" (Ab) es un nucleótido o nucleósido que carece de una nucleobase en la posición 1' del resto de azúcar. (Véase, por ejemplo, Patente estadounidense n.º 5,998,203). En algunas modalidades, se puede agregar Ab o AbAb al extremo 3' de la cadena antisentido.

En algunas modalidades, la cadena sentido o la cadena antisentido puede incluir un "casquete de extremo" que, tal como se usa en la presente, es un compuesto no nucleotídico u otro resto que puede incorporarse en uno o más extremos de una cadena de un agente de iARN que se divulga en la presente, y le puede proporcionar al agente de iARN, en algunos casos, determinadas propiedades beneficiosas, como ser, por ejemplo, la protección contra la degradación de la exonucleasa. En algunas modalidades, se agregan residuos abásicos invertidos (invAb) como casquetes de extremo (véase Tabla 76). (Véase, por ejemplo, F. Czauderna, *Nucleic Acids Res.*, 2003, 31(11), 2705-16). Los casquetes de extremo suelen ser conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, residuos abásicos invertidos, así como también cadenas de carbono, como ser grupos terminales C3, C6, o C12. En algunas modalidades, hay

un casquete de extremo en el extremo terminal 5', el extremo terminal 3' o en ambos extremos terminales 5' y 3' de la cadena sentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende una cadena sentido con una extensión 3' con una longitud de 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos. En algunas modalidades, uno o más de los nucleótidos de extensión de la cadena sentido comprenden nucleótidos de adenosina, uracilo o timidina, dinucleótido de AT, o nucleótidos que corresponden a nucleótidos en la secuencia de ARNm de APOC3. En algunas modalidades, la extensión de la cadena sentido 3' incluye o consiste, entre otras, en una de las siguientes secuencias: T, UT, TT, UU, UUT, TTT o TTTT (cada una enumerada de 5' a 3').

En algunas modalidades, el extremo 3' de la cadena sentido puede incluir residuos abásicos adicionales o casquetes de extremo abásicos invertidos. En algunas modalidades, se pueden agregar UUAb, UAb, o Ab al extremo 3' de la cadena sentido.

En algunas modalidades, uno o más residuos abásicos invertidos (invAb) se agregan al extremo 3' de la cadena sentido. En algunas modalidades, se pueden insertar uno o más residuos abásicos invertidos o sitios abásicos invertidos entre el ligando de direccionamiento y la secuencia de nucleobases de la cadena sentido del agente de iARN. En algunas modalidades, la inclusión de uno o más residuos abásicos invertidos o sitios abásicos invertidos en o cerca del extremo terminal o extremos terminales de la cadena sentido de un agente de iARN permite una actividad potenciada u otras propiedades deseadas de un agente de iARN.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende una cadena sentido con una extensión 5' con una longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos. En algunas modalidades, uno o más de los nucleótidos de extensión de cadena sentido comprenden nucleótidos de uracilo o adenosina o nucleótidos que corresponden a nucleótidos en la secuencia de ARNm de APOC3. En algunas modalidades, la extensión 5' de la cadena sentido es, entre otras, una de las siguientes secuencias: CA, AUAGGC, AUAGG, AUAG, AUA, A, AA, AC, GCA, GGCA, GGC, UAUCA, UAUC, UCA, UAU, U, UU (cada una enumerada de 5' a 3'). Una cadena sentido puede tener una extensión 3' y/o una extensión 5'.

En algunas modalidades, el extremo 5' de la cadena sentido puede incluir uno o más residuos abásicos adicionales (por ejemplo, (Ab) o (AbAb)). En algunas modalidades, uno o más

residuos abásicos invertidos (invAb) se agregan al extremo 5' de la cadena sentido. En algunas modalidades, se pueden insertar uno o más residuos abásicos invertidos entre el ligando de direccionamiento y la secuencia de nucleobases de la cadena sentido del agente de iARN. En algunas modalidades, la inclusión de uno o más residuos abásicos invertidos en o cerca del extremo terminal o extremos terminales de la cadena sentido de un agente de iARN puede permitir la actividad potenciada u otras propiedades deseadas de un agente de iARN. En algunas modalidades, un residuo abásico (desoxirribosa) puede reemplazarse por un residuo de ribitol (ribosa abásica).

En algunas modalidades, el extremo 3' de la secuencia de tramo central de la cadena antisentido, o el extremo 3' de la secuencia de la cadena antisentido, puede incluir un residuo abásico invertido (invAb (véase la Tabla 7)).

Ejemplos de secuencias usadas para formar agentes de iARN de APOC3 se proveen en las Tablas 2, 3, 4 y 5. En algunas modalidades, una cadena antisentido de agente de iARN de APOC3 incluye una secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 4. En determinadas modalidades, una cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 comprende o consiste en cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 4. En algunas modalidades, una cadena antisentido del agente de iARN de APOC3 incluye la secuencia de nucleótidos (del extremo 5' → extremo 3') 1-17, 2-15, 2-17, 1-18, 2-18, 119, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21, 2-21, 1-22, 2-22, 1-23, 2-23, 1-24 o 2-24 de cualquiera de las secuencias indicadas en las Tablas 2 o 4. En algunas modalidades, una cadena sentido del agente de iARN de APOC3 incluye la secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2 o 5. En algunas modalidades, una cadena sentido del agente de iARN de APOC3 incluye la secuencia de nucleótidos (del extremo 5' → extremo 3') 1-18, 1-19, 1-20, 121, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-26, 2-19, 2-20, 2-21, 2-22, 2-23, 2-24, 3-20, 3-21, 3-22, 3-23, 3-24, 4-21, 4-22, 4-23, 4-24, 5-22, 5-23 o 5-24 de cualquiera de las secuencias indicadas en las Tablas 2 o 5. En determinadas modalidades, una cadena sentido de un agente de iARN de APOC3 comprende o consiste en una secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 5.

En algunas modalidades, las cadenas sentido y antisentido de los agentes de iARN que se describen en la presente contienen la misma cantidad de nucleótidos. En algunas modalidades, las cadenas sentido y antisentido de los agentes de iARN que se describen en la presente contienen distintas cantidades de nucleótidos. En algunas modalidades, el extremo 5' de la

cadena sentido y el extremo 3' de la cadena antisentido de un agente de iARN forman un extremo romo. En algunas modalidades, el extremo 3' de la cadena sentido y el extremo 5' de la cadena antisentido de un agente de iARN forman un extremo romo. En algunas modalidades, ambos extremos de un agente de iARN forman extremos romos. En algunas modalidades, ningún extremo de un agente de iARN tiene extremos romos. Tal como se usa en la presente, un "extremo romo" se refiere a un extremo de un agente de iARN bicatenario en el que los nucleótidos de los extremos de las dos cadenas templadas son complementarios (forman un par de bases complementario).

En algunas modalidades, el extremo 5' de la cadena sentido y el extremo 3' de la cadena antisentido de un agente de iARN forman un extremo desgastado. En algunas modalidades, el extremo 3' de la cadena sentido y el extremo 5' de la cadena antisentido de un agente de iARN forman un extremo desgastado. En algunas modalidades, ambos extremos de un agente de iARN forman un extremo desgastado. En algunas modalidades, ningún extremo de un agente de iARN tiene un extremo desgastado. Como se usa en la presente, un extremo desgastado se refiere a un extremo de un agente de iARN bicatenario donde los nucleótidos terminales de las dos cadenas templadas forman un par (es decir, no forman un excedente) pero no son complementarios (es decir, forman un par no complementario). En algunas modalidades, uno o más nucleótidos no emparejados en el extremo de una cadena de un agente de iARN bicatenario forman un excedente. Los nucleótidos no emparejados pueden estar en la cadena sentido o la cadena antisentido, creando excedentes 3' o 5'. En algunas modalidades, el agente de iARN contiene: un extremo romo y un extremo desgastado, un extremo romo y un extremo excedente 5', un extremo romo y un extremo excedente 3', un extremo desgastado y un extremo excedente 5', un extremo desgastado y un extremo excedente 3', dos extremos excedentes 5', dos extremos excedentes 3', un extremo excedente 5' y un extremo excedente 3', dos extremos desgastados, o dos extremos romos. Típicamente, cuando están presentes, los excedentes se ubican en los extremos 3' de la cadena sentido, la cadena antisentido o tanto la cadena sentido como la cadena antisentido.

Los nucleótidos modificados, al usarse en varias construcciones de polinucleótidos u oligonucleótidos, pueden conservar la actividad del compuesto en células mientras que al mismo tiempo aumentan la estabilidad en suero de estos compuestos, y pueden también minimizar la posibilidad de activar la actividad de los interferones en seres humanos tras administrar la construcción de polinucleótidos u oligonucleótidos.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 se prepara o proporciona como una sal, sal mezclada, o un ácido libre. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 se prepara como una sal de sodio. Estas formas conocidas en la técnica están dentro del alcance de las invenciones descritas en la presente.

Nucleótidos modificados

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 contiene uno o más nucleótidos modificados. Como se usa en la presente, un “nucleótido modificado” es un nucleótido diferente de un ribonucleótido (2'-hidroxil nucleótido). En algunas modalidades, al menos 50 % (p. ej., al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 %) de los nucleótidos son nucleótidos modificados. Como se usa en la presente, los nucleótidos modificados pueden incluir, de modo no taxativo, desoxirribonucleótidos, imitadores de nucleótidos, nucleótidos abásicos (representados en la presente como Ab), nucleótidos 2'-modificados, nucleótidos de enlaces 3' a 3' (invertidos) (representados en la presente como invdN, invN, invn), nucleótidos que comprenden nucleobases modificadas, nucleótidos puenteados, ácidos nucleicos de péptidos (PNA), imitadores de nucleótido 2',3'seco (análogos de nucleobase desbloqueada, representados en la presente como N_{UNA} o NUNA), nucleótidos bloqueados (representados en la presente como N_{LNA} o NLNA), nucleótidos 3'-O-metoxi (unidos a 2' internucleósido) (representados en la presente como 3'-OMen), nucleótidos 2'-F-Arabino (representados en la presente como NfANA o Nf^{ANA}), nucleótido 5'-Me, 2'-fluoro (representado en la presente como 5Me-Nf), nucleótidos morfolino, desoxirribonucleótidos vinil fosfonato (representados en la presente como vpdN), nucleótidos que contienen vinil fosfonato, y nucleótidos que contienen ciclopropil fosfonato (cPrpN). Los nucleótidos 2'-modificados (es decir, un nucleótido con un grupo diferente de un grupo hidroxilo en la posición 2' del anillo de azúcar de cinco miembros) incluyen, de modo no taxativo, nucleótidos 2'Ometilo (representados en la presente como una letra minúscula 'n' en una secuencia de nucleótidos), nucleótidos 2'-deoxi-2'-fluoro (también denominados en la presente nucleótido 2'-fluoro y representados en la presente como Nf), nucleótidos 2'-desoxi (representados en la presente como dN), nucleótidos 2'-metoxietilo (2'-O-2-metoxietilo) (también denominados en la presente 2'-MOE y representados en la presente como NM), nucleótidos 2'-amino y nucleótidos 2'-alquilo. No es necesario que todas las posiciones en un compuesto determinado estén modificadas uniformemente. Por el contrario, se puede incorporar más de una modificación en un único agente de iARN de APOC3 o incluso

en un único nucleótido de este. Las cadenas sentido y cadenas antisentido del agente de iARN de APOC3 pueden sintetizarse y/o modificarse por métodos conocidos en la técnica. La modificación en un nucleótido es independiente de la modificación en otro nucleótido.

Las nucleobases modificadas incluyen nucleobases sintéticas y naturales, como pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas y purinas sustituidas con N-2, N-6, y O-6 (p. ej., 2-aminopropiladenina, 5-propiniluracilo, o 5-propinilcitosina), 5-metilcitosina (5-me-C), 5-hidroximetil citosina, inosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-alquilo (p. ej., 6-metilo, 6-etilo, 6-isopropilo, o 6-n-butilo) derivados de adenina y guanina, 2-alquilo (p. ej., 2-metilo, 2-etilo, 2-isopropilo, o 2-n-butilo) y otros derivados de alquilo de adenina y guanina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina, 2-tiocitosina, 5-halouracilo, citosina, 5propinil uracilo, 5propinil citosina, 6-azo uracilo, 6-azo citosina, 6-azo timina, 5-uracilo (pseudouracilo), 4tiouracilo, 8-halo, 8amino, 8-sulfhidrilo, 8-tioalquilo, 8-hidroxilo y otras adeninas y guaninas 8-sustituidas, 5-halo (p. ej., 5-bromo), 5-trifluorometilo, y otros uracilos y citosinas 5-sustituidos, 7-metilguanina y 7-metiladenina, 8-azaguanina y 8-azaadenina, 7deazaguanina, 7deazaadenina, 3-deazaguanina, y 3-deazaadenina.

En algunas modalidades, todos o sustancialmente todos los nucleótidos de un agente de iARN son nucleótidos modificados. Como se usa en la presente, un agente de iARN donde sustancialmente todos los nucleótidos presentes son nucleótidos modificados es un agente de iARN donde cuatro o menos (es decir, 0, 1, 2, 3, o 4) nucleótidos en la cadena sentido y la cadena antisentido son ribonucleótidos (es decir, no están modificados). Como se usa en la presente, una cadena sentido donde sustancialmente todos los nucleótidos presentes son nucleótidos modificados es una cadena sentido donde dos o menos (es decir, 0, 1, o 2) nucleótidos en la cadena sentido son ribonucleótidos no modificados. Como se usa en la presente, una cadena antisentido donde sustancialmente todos los nucleótidos presentes son nucleótidos modificados es una cadena antisentido donde dos o menos (es decir, 0, 1, o 2) nucleótidos en la cadena sentido son ribonucleótidos no modificados. En algunas modalidades, uno o más nucleótidos de un agente de iARN es un ribonucleótido no modificado.

Enlaces internucleósidos modificados

En algunas modalidades, uno o más nucleótidos de un agente de iARN de APOC3 se enlazan por enlaces o estructuras principales no estándares (es decir, enlaces internucleósidos modificados o estructuras principales modificadas). Los enlaces internucleósidos o estructuras

principales modificadas incluyen, de modo no taxativo, grupos fosforotioato (representado en la presente con la letra minúscula 's'), fosforotioatos quirales, tiofosfatos, fosforoditioatos, fosfotriésteres, aminoalquil-fosfotriésteres, alquil fosfonatos (p. ej., metil fosfonatos o 3'-alquileo fosfonatos), fosfonatos quirales, fosfinatos, fosforamidatos (p. ej., 3'-amino fosforamidato, aminoalquilfosforamidatos, tionofosforamidatos), tionoalquil-fosfonatos, tionoalquilfosfotriésteres, enlaces de morfolino, boranofosfatos que tienen enlaces 3'-5' normales, análogos enlazados a 2'-5' de boranofosfatos, o boranofosfatos que tienen polaridad invertida donde los pares adyacentes de unidades de nucleósidos están enlazados 3'-5' a 5'-3' o 2'-5' a 5'-2'. En algunas modalidades, un enlace internucleósido o estructura principal modificada carece de un átomo de fósforo. Los enlaces internucleósidos modificados que no tienen un átomo de fósforo incluyen, de modo no taxativo, enlaces interazúcar alquilo o cicloalquilo de cadena corta, enlaces interazúcar alquilo o cicloalquilo mixtos de heteroátomo o uno o más enlaces interazúcar heteroatómicos o heterocíclicos de cadena corta. En algunas modalidades, las estructuras principales de internucleósidos modificadas incluyen, de modo no taxativo, estructuras principales de siloxano, estructuras principales de sulfuro, estructuras principales de sulfóxido, estructuras principales de sulfona, estructuras principales de formaceto y tioformaceto, estructuras principales de metileno formaceto y tioformaceto, estructuras principales que contienen alqueno, estructuras principales de sulfamato, estructuras principales de metilenoimino y metilenohidracino, estructuras principales de sulfonato y sulfonamida, estructuras principales de amida y otras estructuras principales que tienen componentes de N, O, S y CH₂ mezclados.

En algunas modalidades, una cadena sentido de un agente de iARN de APOC3 puede contener 1, 2, 3, 4, 5, o 6 enlaces fosforotioato, una cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 puede contener 1, 2, 3, 4, 5, o 6 enlaces fosforotioato, o la cadena sentido y la cadena antisentido independientemente pueden contener 1, 2, 3, 4, 5, o 6 enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, una cadena sentido de un agente de iARN de APOC3 puede contener 1, 2, 3 o 4 enlaces fosforotioato, una cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 puede contener 1, 2, 3 o 4 enlaces fosforotioato, o la cadena sentido y la cadena antisentido independientemente pueden contener 1, 2, 3 o 4 enlaces fosforotioato.

En algunas modalidades, una cadena sentido de agente de iARN de APOC3 contiene al menos dos enlaces internucleósidos de fosforotioato. En algunas modalidades, al menos dos enlaces internucleósidos de fosforotioato se encuentran entre los nucleótidos en las posiciones 1-3

desde el extremo 3' de la cadena sentido. En algunas modalidades, un enlace internucleósido de fosforotioato está en el extremo 5' de la cadena sentido y otro enlace fosforotioato está en el extremo 3' de la cadena sentido. En algunas modalidades, dos enlaces internucleósidos de fosforotioato se encuentran en el extremo 5' de la cadena sentido y otro enlace de fosforotioato se encuentra en el extremo 3' de la cadena sentido. En algunas modalidades, la cadena sentido no incluye ningún enlace internucleósido de fosforotioato entre los nucleótidos, pero contiene uno, dos o tres enlaces fosforotioato entre los nucleótidos terminales en ambos extremos 5' y 3' y los opcionalmente presentes casquetes terminales del residuo abásico invertido. En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento se une a la cadena sentido por medio de un enlace fosforotioato.

En algunas modalidades, una cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 contiene cuatro enlaces internucleósidos de fosforotioato. En algunas modalidades, los cuatro enlaces internucleósidos de fosforotioato se encuentran entre los nucleótidos en las posiciones 1-3 del extremo 5' de la cadena antisentido y entre los nucleótidos en las posiciones 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25 o 24-26 desde el extremo 5'. En algunas modalidades, tres enlaces internucleósidos de fosforotioato se encuentran entre las posiciones 1-4 desde el extremo 5' de la cadena antisentido y un cuarto enlace internucleósido de fosforotioato se encuentra entre las posiciones 20-21 desde el extremo 5' de la cadena antisentido. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 contiene al menos tres o cuatro enlaces internucleósidos de fosforotioato en la cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 contiene uno o más nucleótidos modificados y uno o más enlaces internucleósidos modificados. En algunas modalidades, un nucleósido 2'-modificado se combina con un enlace internucleósido modificado.

Agentes de iARN de APOC3

En algunas modalidades, los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente se dirigen a un gen APOC3 en o próximo a las posiciones del gen de APOC3 que se muestra en la Tabla 1. En algunas modalidades, la cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 descrito en la presente incluye una secuencia de tramo central que es completamente, sustancialmente o al menos parcialmente complementaria a una secuencia de 19-mer APOC3 diana descrita en la Tabla 1.

Tabla 1. Secuencias diana de ARNm de 19-mer de APOC3 (tomada de una transcripción de apolipoproteína C3 de *homo sapiens* (APOC3), GenBank NM_000040.1 (SEQ ID NO:1)).

SEQ ID NO.	APOC3 19-mer Secuencias diana (5' → 3')	Posiciones correspondientes en SEQ ID NO: 1
32	GGGACAGUAUUCUCAGUGC	438-456
33	CAAUAAAGCUGGACAAGAA	506-524
34	UUAAAAGGGACAGUAUUCU	432-450
35	CGGGUACUCCUUGUUGUUG	56-74
36	GGUACUCCUUGUUGUUGCC	58-76
37	GCUGGGUGACCGAUGGCUU	228-246
38	GACCGAUGGCUUCAGUCC	235-253
39	GCUUCAGUUCCUGAAAGA	243-261
40	UCAGUUCCUGAAAGACUA	246-264
41	GACUACUGGAGCACCGUUA	260-278
42	ACUACUGGAGCACCGUUA	261-279
43	GCACCGUUAAGGACAAGUU	270-288
44	ACCGUUAAGGACAAGUUCU	272-290
45	CCGUUAAGGACAAGUUCUC	273-291
46	CCUCAAUACCCCAAGUCCA	349-367
47	AAAAGGGACAGUAUUCUCA	434-452
48	AGGGACAGUAUUCUCAGUG	437-455

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 incluye una cadena antisentido donde la posición 19 de la cadena antisentido (5'→3') es capaz de formar un par de bases con la posición 1 de una secuencia diana de 19-mer descrita en la Tabla 1. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 incluye una cadena antisentido donde la posición 1 de la cadena antisentido (5'→3') es capaz de formar un par de bases con la posición 19 de una secuencia diana de 19-mer descrita en la Tabla 1.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 incluye una cadena antisentido donde la posición 2 de la cadena antisentido (5' → 3') es capaz de formar un par de bases con la posición 18 de la secuencia diana de 19-mer descrita en la Tabla 1. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 incluye una cadena antisentido donde las posiciones 2 a 18 de la cadena antisentido (5' → 3') son capaces de formar pares de bases con cada una de las respectivas bases complementarias ubicadas en las posiciones 18 a 2 de la secuencia diana de 19-mer descrita en la Tabla 1.

Para los agentes de iARN descritos en la presente, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (del extremo 5' → extremo 3') puede ser perfectamente complementario al gen APOC3, o puede no ser complementario al gen APOC3. En algunas modalidades, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (del extremo 5' → extremo 3') es U, A, o dT. En algunas modalidades, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (del extremo 5' → extremo 3') forma un par de bases A:U o U:A con la cadena sentido.

En algunas modalidades, una cadena antisentido del agente de iARN de APOC3 comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo 5' → extremo 3') 2-18 o 2-19 de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 4. En algunas modalidades, una cadena sentido del agente de iARN de APOC3 comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo 5' → extremo 3') 1-17, 1-18 o 2-18 de cualquiera de las secuencias de cadena sentido en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 5.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende (i) una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo 5' → extremo 3') 2-18 o 2-19 de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2 o Tabla 4, y (ii) una cadena sentido que comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo 5' → extremo 3') 1-17 o 1-18 de cualquiera de las secuencias de cadena sentido en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 5.

En algunas modalidades, los agentes de iARN de APOC3 incluyen secuencias de nucleótidos de 19-mer centrales que se muestran en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2. Secuencias base de tramo central de cadena sentido y cadena antisentido del agente de iARN de APOC3 (N = cualquier nucleobase).

SE Q ID NO. de	Secuencia base de cadena antisentido (5' → 3') (Mostrada como secuencia nucleótidos no modificada)	SE Q ID NO. de	Secuencia base de cadena sentido (5' → 3') (Mostrada como secuencia nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes en SEQ ID NO: 1
49	UCACUGAGAAUACUGUC CC	114	GGGACAGUAUUCUCAGU GA	438-456
49	UCACUGAGAAUACUGUC CC	115	GGGACAGUAUUCUCAGU IA	438-456
50	GCACUGAGAAUACUGUC CC	116	GGGACAGUAUUCUCAGU GC	438-456
51	NCACUGAGAAUACUGUC CC	117	GGGACAGUAUUCUCAGU GN	438-456
52	NCACUGAGAAUACUGUC CN	118	NGGACAGUAUUCUCAGU GN	438-456
53	UUCUUGUCCAGCUUUUAU UG	119	CAAUAAAGCUGGACAAG AA	506-524
53	UUCUUGUCCAGCUUUUAU UG	120	CAAUAAAICUGGACAAG AA	506-524
54	NUCUUGUCCAGCUUUUAU UG	121	CAAUAAAGCUGGACAAG AN	506-524
55	NUCUUGUCCAGCUUUUAU UN	122	NAAUAAAGCUGGACAAG AN	506-524
56	UGAAUACUGUCCCUUUU AA	123	UUA AAAAGGGACAGUAUU CA	432-450
57	AGAAUACUGUCCCUUUU AA	124	UUA AAAAGGGACAGUAUU CU	432-450
58	AGAAUACUGUCCCUUUU AG	125	CUAAAAGGGACAGUAUU CU	432-450
59	NGAAUACUGUCCCUUUU AA	126	UUA AAAAGGGACAGUAUU CN	432-450
60	NGAAUACUGUCCCUUUU AG	127	CUAAAAGGGACAGUAUU CN	432-450
61	NGAAUACUGUCCCUUUU AN	128	NUAAAAGGGACAGUAUU CN	432-450
62	UAACAACAAGGAGUACC CG	129	CGGGUACUCCUUGUUGU UA	56-74
63	CAACAACAAGGAGUACC CG	130	CGGGUACUCCUUGUUGU UG	56-74
64	NAACAACAAGGAGUACC CG	131	CGGGUACUCCUUGUUGU UN	56-74
65	NAACAACAAGGAGUACC CN	132	NGGGUACUCCUUGUUGU UN	56-74
66	UGCAACAACAAGGAGUA CC	133	GGUACUCCUUGUUGUUG CA	58-76

SE Q ID NO. de	Secuencia base de cadena antisentido (5' → 3') (Mostrada como secuencia nucleótidos no modificada)	SE Q ID NO. de	Secuencia base de cadena sentido (5' → 3') (Mostrada como secuencia nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes en SEQ ID NO: 1
67	GGCAACAACAAGGAGUACC	134	GGUACUCCUUGUUGUUGCC	58-76
68	NGCAACAACAAGGAGUACC	135	GGUACUCCUUGUUGUUGCN	58-76
69	NGCAACAACAAGGAGUACN	136	NGUACUCCUUGUUGUUGCN	58-76
70	UAGCCAUCGGUCACCCA	137	GCUGGGUGACCGAUGGC	228-246
71	AAGCCAUCGGUCACCCA	138	GCUGGGUGACCGAUGGC	228-246
72	NAGCCAUCGGUCACCCA	139	GCUGGGUGACCGAUGGC	228-246
73	NAGCCAUCGGUCACCCA	140	NCUGGGUGACCGAUGGC	228-246
74	UGAACUGAAGCCAUCGG	141	GACCGAUGGCUUCAGUU	235-253
75	GGAACUGAAGCCAUCGG	142	GACCGAUGGCUUCAGUU	235-253
76	NGAACUGAAGCCAUCGG	143	GACCGAUGGCUUCAGUU	235-253
77	NGAACUGAAGCCAUCGG	144	NACCGAUGGCUUCAGUU	235-253
78	UCUUUCAGGGAACUGAA	145	GCUUCAGUUCCCUGAAA	243-261
79	NCUUUCAGGGAACUGAA	146	GCUUCAGUUCCCUGAAA	243-261
80	NCUUUCAGGGAACUGAA	147	NCUUUCAGUUCCCUGAAA	243-261
81	UAGUCUUUCAGGGAACU	148	UCAGUUCCCUGAAAGAC	246-264
82	NAGUCUUUCAGGGAACU	149	UCAGUUCCCUGAAAGAC	246-264
83	NAGUCUUUCAGGGAACU	150	NCAGUUCCCUGAAAGAC	246-264
84	UAACGGUGCUCCAGUAG	151	GACUACUGGAGCACCGU	260-278
85	NAACGGUGCUCCAGUAG	152	GACUACUGGAGCACCGU	260-278
86	NAACGGUGCUCCAGUAG	153	NACUACUGGAGCACCGU	260-278
87	UUAACGGUGCUCCAGUAGU	154	ACUACUGGAGCACCGUU	261-279

SE Q ID NO. de	Secuencia base de cadena antisentido (5' → 3') (Mostrada como secuencia nucleótidos no modificada)	SE Q ID NO. de	Secuencia base de cadena sentido (5' → 3') (Mostrada como secuencia nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondientes en SEQ ID NO: 1
88	NUAACGGUGCUCCAGUA GU	155	ACUACUGGAGCACCGUU AN	261-279
89	NUAACGGUGCUCCAGUA GN	156	NCUACUGGAGCACCGUU AN	261-279
90	UACUUGUCCUUAACGGU GC	157	GCACCGUUAAGGACAAG UA	270-288
91	AACUUGUCCUUAACGGU GC	158	GCACCGUUAAGGACAAG UU	270-288
92	NACUUGUCCUUAACGGU GC	159	GCACCGUUAAGGACAAG UN	270-288
93	NACUUGUCCUUAACGGU GN	160	NCACCGUUAAGGACAAG UN	270-288
94	UGAACUUGUCCUUAACG GU	161	ACCGUUAAGGACAAGUU CA	272-290
95	AGAACUUGUCCUUAACG GU	162	ACCGUUAAGGACAAGUU CU	272-290
96	NGAACUUGUCCUUAACG GU	163	ACCGUUAAGGACAAGUU CN	272-290
97	NGAACUUGUCCUUAACG GN	164	NCCGUUAAGGACAAGUU CN	272-290
98	UAGAACUUGUCCUUAAC GG	165	CCGUUAAGGACAAGUUC UA	273-291
99	GAGAACUUGUCCUUAAC GG	166	CCGUUAAGGACAAGUUC UC	273-291
100	NAGAACUUGUCCUUAAC GG	167	CCGUUAAGGACAAGUUC UN	273-291
101	NAGAACUUGUCCUUAAC GN	168	NCGUUAAGGACAAGUUC UN	273-291
102	UGGACUUGGGGUUAUUGA GG	169	CCUCAAUACCCCAAGUC CA	349-367
103	NGGACUUGGGGUUAUUGA GG	170	CCUCAAUACCCCAAGUC CN	349-367
104	NGGACUUGGGGUUAUUGA GN	171	NCUCAAUACCCCAAGUC CN	349-367
105	UGAGAAUACUGUCCCUU UU	172	AAAAGGGACAGUAUUCU CA	434-452
106	UGAGAAUACUGUCCCUU UG	173	CAAAGGGACAGUAUUCU CA	434-452
107	NGAGAAUACUGUCCCUU UU	174	AAAAGGGACAGUAUUCU CN	434-452
108	NGAGAAUACUGUCCCUU UG	175	CAAAGGGACAGUAUUCU CN	434-452

SE Q ID NO. de	Secuencia base de cadena antisentido (5' → 3') (Mostrada como secuencia nucleótidos no modificada)	SE Q ID NO. de	Secuencia base de cadena sentido (5' → 3') (Mostrada como secuencia nucleótidos no modificada)	Posiciones correspondient es en SEQ ID NO: 1
109	NGAGAAUACUGUCCCUU UN	176	NAAAGGGACAGUAUUCU CN	434-452
110	UACUGAGAAUACUGUCC CU	177	AGGGACAGUAUUCUCAG UA	437-455
111	CACUGAGAAUACUGUCC CU	178	AGGGACAGUAUUCUCAG UG	437-455
112	NACUGAGAAUACUGUCC CU	179	AGGGACAGUAUUCUCAG UN	437-455
113	NACUGAGAAUACUGUCC CN	180	NGGGACAGUAUUCUCAG UN	437-455

Las cadenas sentido y cadenas antisentido de agentes de iARN de APOC3 que comprenden o consisten en las secuencias de nucleótidos en la Tabla 2 pueden ser nucleótidos modificados o nucleótidos no modificados. En algunas modalidades, los agentes de iARN de APOC3 con las secuencias de cadenas sentido y antisentido que comprenden o consisten en cualquiera de las secuencias de nucleótidos en la Tabla 2 son todos o sustancialmente todos nucleótidos modificados.

En algunas modalidades, la cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 descrito en al presente difiere en 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de cualquier secuencia de cadena antisentido en la Tabla 2. En algunas modalidades, la cadena sentido de un agente de iARN de APOC3 descrito en al presente difiere en 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de cualquier secuencia de cadena sentido en la Tabla 2.

Tal como se usa en la presente, cada N enumerada en una secuencia descrita en la Tabla 2 puede seleccionarse independientemente de cualquiera y todas las nucleobases (inclusive las encontradas en los nucleótidos modificados y no modificados). En algunas modalidades, un nucleótido N enumerado en una secuencia descrita en la Tabla 2 tiene una nucleobase que es complementaria al nucleótido N en la posición correspondiente en la otra cadena. En algunas modalidades, un nucleótido N enumerado en una secuencia descrita en la Tabla 2 tiene una nucleobase que no es complementaria al nucleótido N en la posición correspondiente en la otra cadena. En algunas modalidades, un nucleótido N enumerado en una secuencia descrita en la Tabla 2 tiene una nucleobase que es igual que el nucleótido N en la posición correspondiente en la otra cadena. En algunas modalidades, un nucleótido N enumerado en una secuencia descrita en la Tabla 2 tiene una nucleobase que es diferente al nucleótido N en la posición correspondiente en la otra cadena.

Ciertas cadenas antisentido de agentes de iARN de APOC3 modificadas, así como también sus secuencias de nucleobase no modificadas subyacentes, se proporcionan en la Tabla 4. Ciertas cadenas sentido de agentes de iARN de APOC3 modificadas, así como también sus secuencias de nucleobase no modificadas subyacentes, se proporcionan en las Tablas 3 y 5. Al formar agentes de iARN de APOC3, cada uno de los nucleótidos en cada una de las secuencias base subyacentes enumeradas en las Tablas 3, 4 y 5, así como también en la Tabla 2, anteriormente, puede ser un nucleótido modificado.

Los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente se forman hibridando una cadena antisentido con una cadena sentido. Una cadena sentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 5, puede hibridarse a cualquier cadena antisentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 4, siempre que las dos secuencias tengan una región de al menos 85 % complementariedad respecto de una secuencia de 16, 17, 18, 19, 20, o 21 nucleótidos contiguos.

En algunas modalidades, una cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 4.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende o consiste en un dúplex que tiene las secuencias de nucleobases de la cadena sentido y la cadena antisentido de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4 o Tabla 5.

Ejemplos de cadenas antisentido que contienen nucleótidos modificados se proporcionan en la Tabla 4. Ejemplos de cadenas sentido que contienen nucleótidos modificados se proporcionan en la Tabla 5. Otros ejemplos de cadenas antisentido y cadenas sentido que contienen nucleótidos modificados se proporcionan en la Tabla 3.

Como se usa en las Tablas 3, 4 y 5, las siguientes notaciones se usan para indicar nucleótidos modificados, grupos de direccionamiento y grupos de enlace.

A	=	adenosina-3' -fosfato;
C	=	citidina-3' -fosfato;
G	=	guanosina-3' -fosfato;
U	=	uridina-3' -fosfato
I	=	inosina-3' -fosfato
n	=	cualquier nucleótido modificado con 2' -OMe
a	=	2' -O-metiladenosina-3' -fosfato
as	=	2' -O-metiladenosina-3' -fosforotioato
c	=	2' -O-metilcitidina-3' -fosfato
cs	=	2' -O-metilcitidina-3' -fosforotioato
g	=	2' -O-metilguanosina-3' -fosfato
gs	=	2' -O-metilguanosina-3' -fosforotioato

t	=	2' -O-metil-5-metiluridina-3' -fosfato
ts	=	2' -O-metil-5-metiluridina-3' -fosforotioato
u	=	2' -O-metiluridina-3' -fosfato
us	=	2' -O-metiluridina-3' -fosforotioato
i	=	2' -O-metilinosina-3' -fosfato
is	=	2' -O-metilinosina-3' -fosforotioato
Nf	=	cualquier nucleótido modificado con 2' -fluoro
Af	=	2' -fluoroadenosina-3' -fosfato
Afs	=	2' -fluoroadenosina-3' -fosforotioato
Cf	=	2' -fluorocitidina-3' -fosfato
Cfs	=	2' -fluorocitidina-3' -fosforotioato
Gf	=	2' -fluoroguanosina-3' -fosfato
Gfs	=	2' -fluoroguanosina-3' -fosforotioato
If	=	2' -fluoroinosina-3' -fosfato
Ifs	=	2' -fluoroinosina-3' -fosforotioato
Tf	=	2' -fluoro-5' -metiluridina-3' -fosfato
Tfs	=	2' -fluoro-5' -metiluridina-3' -fosforotioato
Uf	=	2' -fluorouridina-3' -fosfato
Ufs	=	2'-fluorouridina-3'-fosforotioato
dN	=	cualquier 2'-desoxirribonucleótido
dA	=	2' -desoxiadenosina-3' -fosfato
dAs	=	2' -desoxiadenosina-3' -fosforotioato
dC	=	2' -desoxicitidina-3' -fosfato
dCs	=	2' -desoxicitidina-3' -fosforotioato
dG	=	2' -desoxiguanosina-3' -fosfato
dGs	=	2' -desoxiguanosina-3' -fosforotioato
dT	=	2' -desoxitimidina-3' -fosfato
dTs	=	2' -desoxitimidina-3' -fosforotioato
dU	=	2' -desoxiuridina-3' -fosfato
dUs	=	2' -desoxiuridina-3' -fosforotioato
NUNA	=	imitadores de nucleótidos 2' ,3' -seco (análogos de nucleobases no bloqueados)-3' - fosfato
NUNAS	=	imitadores de nucleótidos 2' ,3' -seco (análogos de nucleobases no bloqueados)-3' - fosforotioato
AUNA	=	2' ,3' -seco-adenosina-3' -fosfato
AUNAS	=	2' ,3' -seco-adenosina-3' -fosforotioato
CUNA	=	2' ,3' -seco-citidina-3' -fosfato
CUNAS	=	2' ,3' -seco-citidina-3' -fosforotioato

G _{UNA}	=	2' ,3' -seco-guanosina-3' -fosfato
G _{UNAS}	=	2' ,3' -seco-guanosina-3' -fosforotioato
U _{UNA}	=	2' ,3' -seco-uridina-3' -fosfato
U _{UNAS}	=	2' ,3' -seco-uridina-3' -fosforotioato
a _{2N}	=	véase Tabla 7
a _{2Ns}	=	véase Tabla 7
pu _{2N}	=	véase Tabla 7
pu _{2Ns}	=	véase Tabla 7
N _{LNA}	=	nucleótido bloqueado
Nf _{ANA}	=	nucleótido 2'-F-Arabino
NM	=	2' -O-metoxietil nucleótido
AM	=	2' -O-metoxietiladenosina-3' -fosfato
AMs	=	2' -O-metoxietiladenosina-3' -fosforotioato
GM	=	2' -O-metoxietilguanosina-3' -fosfato
GMs	=	2' -O-metoxietilguanosina-3' -fosforotioato
TM	=	2' -O-metoxietilimidina-3' -fosfato
TMs	=	2' -O-metoxietilimidina-3' -fosforotioato
mCM	=	véase Tabla 7
mCMs	=	véase Tabla 7
R	=	ribitol
(invdN)	=	cualquier desoxirribonucleótido invertido (nucleótido enlazado 3'-3')
(invAb)	=	desoxirribonucleótido abásico invertido (unido 3'-3'), véase Tabla 7
(invAb)s	=	desoxirribonucleótido abásico invertido (enlazado 3'-3') -5'-fosforotioato, véase Tabla 7
(invn)	=	cualquier nucleótido 2'-OMe invertido (nucleótido unido 3'-3')
s	=	enlace de fosforotioato
sp	=	véase Tabla 7
D2u	=	véase Tabla 7
pD2u	=	véase Tabla 7
vpdN	=	desoxirribonucleótido de fosfonato de vinilo
(5Me-Nf)	=	nucleótido 5'-Me, 2'-fluoro
cPrp	=	ciclopropil fosfonato, véase Tabla 7
epTcPr	=	véase la Tabla 7
epTM	=	véase la Tabla 7

Como lo entenderá fácilmente el experto en la técnica, a menos que se indique de otro modo por la secuencia (tal como, por ejemplo, por un enlace fosforotioatio “s”), cuando están

presentes en un oligonucleótido, los monómeros de nucleótidos se enlazan mutuamente por enlaces 5'-3'-fosfodiéster. Como comprenderá claramente el experto en la técnica, la inclusión de un enlace de fosforotioato como se muestra en las secuencias de nucleótidos modificadas que se divulgan en la presente sustituye al enlace fosfodiéster típicamente presente en los oligonucleótidos (véase, por ejemplo, las Figuras 1A a 1I que muestra todos los enlaces internucleosídicos). Además, el experto en la técnica entenderá fácilmente que el nucleótido terminal en el extremo 3' de una secuencia de oligonucleótidos dada tendría típicamente un grupo hidroxilo (-OH) en la posición 3' correspondiente del monómero dado en vez de un resto fosfato *ex vivo*. Además, como comprenderá fácilmente el experto en la técnica, mientras que las estructuras químicas de fosforotioato ilustradas en la presente típicamente muestran el anión en el átomo de azufre, las invenciones descritas en la presente abarcan todos los tautómeros y/o diastereómeros de fosforotioato (por ejemplo, donde el átomo de azufre tiene un enlace doble y el anión está en un átomo de oxígeno). A menos que se indique expresamente lo contrario en la presente, tales entendimientos del experto en la técnica se usan al describir los agentes de iARN de APOC3 y composiciones de agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente.

Ciertos ejemplos de grupos de direccionamiento y grupos de enlace usados con los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente se proporcionan a continuación en la Tabla 7. Más específicamente, los grupos de direccionamiento y grupos de enlace incluyen lo siguiente, para los que sus estructuras químicas se proporcionan más adelante en Tabla 7: (PAZ), (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), (NAG39)s . Cada cadena sentido y/o cadena antisentido puede tener cualquiera de los grupos de direccionamiento o grupos de enlace indicados en la presente, así como otros grupos de direccionamiento o de enlace, conjugados con el extremo 5' y/o 3' de la secuencia.

Tabla 3. Dúplex de cadena sentido modificada y cadena antisentido modificada de agente de iARN de APOC3

ID de Dúplex n.º:	SE Q ID NO.	Secuencia antisentido (5' → 3')	SE Q ID NO.	Secuencia sentido (5' → 3')
56_1	181	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	246	cgGfgUfaCfUfCfcUfuGfuUfgUfuauu
56_2	182	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	247	cggguaCfUfCfcuuguuguuuauu
56_3	183	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfggg	248	ccggguaCfUfCfcuuguuguua
56_4	184	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfggg	249	cccggguaCfUfCfcuuguuguua
56_5	185	uAfaCfaAfaaggAfgUfaCfcCfggg	250	cccggguaCfUfCfcuuguuguua
58_1	186	uGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcuu	251	ggUfaCfuCfCfUfuGfuUfgUfuGfcuu
58_2	187	uGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcuu	252	ggguacuCfCfUfuguuguugcauu
58_3	188	uGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfccu	253	ggguacuCfCfUfuguuguugca
58_4	189	uGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfccg	254	cggguacuCfCfUfuguuguugca
58_5	190	uGfcAfaCfaacaaGfgAfgUfaCfccg	255	cggguacuCfCfUfuguuguugca
228_1	191	uAfgCfcAfuCfGfGfuCfaCfcCfaGfcuu	256	gcUfgGfgUfGfAfcCfGfAfuGfgCfuauu
228_2	192	uAfgCfcAfuCfGfGfuCfaCfcCfaGfcuu	257	gcugggUfGfAfcggauggcuauu
228_3	193	uAfgCfcAfuCfGfGfuCfaCfcCfaGfccu	258	ggcugggUfGfAfcggauggcuau
228_4	194	uAfgCfcAfuCfGfGfuCfaCfcCfaGfccc	259	gggcugggUfGfAfcggauggcuau
228_5	195	uAfgCfcAfuCgguCfaCfcCfaGfccc	260	gggcugggUfGfAfcggauggcuau
235_1	196	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcuu	261	gaCfcGfaUfGfGfcUfuCfaGfuUfcauu
235_2	197	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcuu	262	gaccgaUfGfGfcuucaguucauu
235_3	198	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcau	263	ugaccgaUfGfGfcuucaguuca
235_4	199	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcau	264	gugaccgaUfGfGfcuucaguuca
235_5	200	uGfaAfcUfgaagcCfaUfcGfgUfcac	265	gugaccgaUfGfGfcuucaguuca
243_1	201	uCfuUfuCfaGfGfGfaAfcUfgAfaGfcuu	266	gcUfuCfaGfUfUfcCfcUfgAfaAfguu

ID de Dúple x n.º:	SE Q ID NO.	Secuencia antisentido (5' → 3')	SE Q ID NO.	Secuencia sentido (5' → 3')
243_2	202	uCfuUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfcu u	267	gcuucaGfUfUfcccugaaagauu
243_3	203	uCfuUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfcc u	268	ggcuucaGfUfUfcccugaaaga
243_4	204	uCfuUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfcc a	269	uggcuucaGfUfUfcccugaaaga
243_5	205	uCfuUfuCfagggaAfcUfgAfaGfcca	270	uggcuucaGfUfUfcccugaaaga
260_1	206	uAfaCfGfuGfCfUfcCfaGfuAfgUf cuu	271	gaCfuAfcUfGfGfaGfcAfcCfGfu auu
260_2	207	uAfaCfGfuGfCfUfcCfaGfuAfgUf u	272	gacuacUfGfGfagcaccguuauu
260_3	208	uAfaCfGfuGfCfUfcCfaGfuAfgUf u	273	agacuacUfGfGfagcaccguua
260_4	209	uAfaCfGfuGfCfUfcCfaGfuAfgUf u	274	aagacuacUfGfGfagcaccguua
260_5	210	uAfaCfGfugcucCfaGfuAfgUfcuu	275	aagacuacUfGfGfagcaccguua
261_1	211	uUfaAfcGfgUfGfCfuCfcAfgUfaGf uuu	276	acUfaCfuGfGfAfgCfaCfcGfuUfaa uu
261_2	212	uUfaAfcGfgUfgCfuCfcAfgUfaGfu uu	277	acuacuGfGfAfgcaccguuaauu
261_3	213	uUfaAfcGfgUfgCfuCfcAfgUfaGfu u	278	gacuacuGfGfAfgcaccguuaa
261_4	214	uUfaAfcGfgUfgCfuCfcAfgUfaGfu u	279	agacuacuGfGfAfgcaccguuaa
261_5	215	uUfaAfcGfgugcuCfcAfgUfaGfuc	280	agacuacuGfGfAfgcaccguuaa
270_1	216	uAfcUfuGfuCfCfUfuAfaCfGfuGf cuu	281	gcAfcCfGfuUfUfAfaGfgAfcAfaGfu auu
270_2	217	uAfcUfuGfuCfCfUfuAfaCfGfuGf uu	282	gcaccgUfUfAfaGfgAfcAfaGfu uu
270_3	218	uAfcUfuGfuCfCfUfuAfaCfGfuGf uu	283	agcaccgUfUfAfaGfgAfcAfaGfu uu
270_4	219	uAfcUfuGfuCfCfUfuAfaCfGfuGf uc	284	gagcaccgUfUfAfaGfgAfcAfaGfu uu
270_5	220	uAfcUfuGfuccuuAfaCfGfuGfuc	285	gagcaccgUfUfAfaGfgAfcAfaGfu uu
272_1	221	uGfaAfcUfuGfuCfCfUfuAfaCfGf uuu	286	acCfGfuUfUfAfaGfgAfcAfaGfu uu
272_2	222	uGfaAfcUfuGfuCfCfUfuAfaCfGf uu	287	accguuAfaGfgAfcAfaGfu uu
272_3	223	uGfaAfcUfuGfuCfCfUfuAfaCfGf gu	288	caccguuAfaGfgAfcAfaGfu uu
272_4	224	uGfaAfcUfuGfuCfCfUfuAfaCfGf gc	289	gcaccguuAfaGfgAfcAfaGfu uu

ID de Dúple x n.º:	SE Q ID NO.	Secuencia antisentido (5' → 3')	SE Q ID NO.	Secuencia sentido (5' → 3')
272_5	225	uGfaAfcUfuguccUfuAfaCfGfGfugc	290	gcaccguuAfAfGfgacaaguuca
273_1	226	uAfgAfaCfuUfGfUfcCfuUfaAfcGf guu	291	ccGfuUfaAfGfGfaCfaAfgUfuCfu auu
273_2	227	uAfgAfaCfuUfgUfcCfuUfaAfcGfg uu	292	ccguuaAfGfGfacaaguucuaauu
273_3	228	uAfgAfaCfuUfgUfcCfuUfaAfcGfg uu	293	accguuaAfGfGfacaaguucua
273_4	229	uAfgAfaCfuUfgUfcCfuUfaAfcGfg ug	294	caccguuaAfGfGfacaaguucua
273_5	230	uAfgAfaCfuugucCfuUfaAfcGfgug	295	caccguuaAfGfGfacaaguucua
349_1	231	uGfgAfcUfuGfGfGfgUfaUfuGfaGf guu	296	ccUfcAfaUfAfCfcCfcAfaGfuCfca uu
349_2	232	uGfgAfcUfuGfgGfgUfaUfuGfaGfg uu	297	ccucaaUfAfCfccaaguccauu
349_3	233	uGfgAfcUfuGfgGfgUfaUfuGfaGfg uu	298	accucaaUfAfCfccaagucca
349_4	234	uGfgAfcUfuGfgGfgUfaUfuGfaGfg uc	299	gaccucaaUfAfCfccaagucca
349_5	235	uGfgAfcUfuggggUfaUfuGfaGfguc	300	gaccucaaUfAfCfccaagucca
434_1	236	uGfaGfaAfuAfCfUfgUfcCfcUfuUf uuu	301	aaAfaGfgGfAfCfaGfuAfuUfcUfc auu
434_2	237	uGfaGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfu uu	302	aaaaggGfAfCfaguauucucauu
434_3	238	uGfaGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfua u	303	uaaaaggGfAfCfaguauucuca
434_4	239	uGfaGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfua a	304	uuaaaaggGfAfCfaguauucuca
434_5	240	uGfaGfaAfuacugUfcCfcUfuUfuaa	305	uuaaaaggGfAfCfaguauucuca
437_1	241	uAfcUfgAfgAfAfUfaCfuGfuCfcCf uuu	306	agGfgAfcAfGfUfaUfuCfuCfaGfu auu
437_2	242	uAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfu u	307	agggacAfGfUfauucucaguaauu
437_3	243	uAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfu u	308	aaggacAfGfUfauucucagua
437_4	244	uAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfu u	309	aaaggacAfGfUfauucucagua
437_5	245	uAfcUfgAfgaauaCfuGfuCfcCfuuu	310	aaaggacAfGfUfauucucagua

Tabla 4. Secuencias de cadena antisentido del agente de iARN de APOC3.

ID de cadena antisentido modificada (5' → 3')	SE Q ID NO	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos no modificada)	SE Q ID NO
AM0620 3-AS usAfsCsUfuGfuCfcUfuAfaCfGfuGf cusu	311	UACUUGUCCUUAACGGUG CUU	603
AM0620 4-AS usAfsCsUfuGfuCfcUfuAfaCfGfuGf cusc	312	UACUUGUCCUUAACGGUG CUC	604
AM0620 5-AS asAfsCsUfuGfuCfcUfuAfaCfGfuGf cusu	313	AACUUGUCCUUAACGGUG CUU	655
AM0621 0-AS usGfsgsAfcUfuGfgGfgUfaUfuGfaGf gusu	314	UGGACUUGGGGUAUUGA GGUU	610
AM0621 1-AS usGfsgsAfcUfuGfgGfgUfaUfuGfaGf gusc	315	UGGACUUGGGGUAUUGA GGUC	611
AM0621 4-AS usCfsusUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGf cusu	316	UCUUUCAGGGAACUGAAG CUU	597
AM0621 5-AS usCfsusUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGf ccscu	317	UCUUUCAGGGAACUGAAG CCU	598
AM0621 8-AS usGfsasAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUf cusu	318	UGAACUGAAGCCAUCGGU CUU	594
AM0621 9-AS usGfsasAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUf casc	319	UGAACUGAAGCCAUCGGU CAC	596
AM0626 2-AS usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUf ugsg	320	UGAGAAUACUGUCCCUUU UGG	656
AM0626 3-AS usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUf ugscg	321	UGAGAAUACUGUCCCUUU UGCG	657
AM0626 6-AS usAfsasCfGfuGfcUfcCfaGfuAfgUf cusu	322	UAACGGUGCUCCAGUAGU CUU	500
AM0626 7-AS usAfsasCfGfuGfcUfcCfaGfuAfgUf cgsu	323	UAACGGUGCUCCAGUAGU CGU	658
AM0627 2-AS usAfsCsUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCf uusu	324	UACUGAGAAUACUGUCCC UUU	615
AM0627 3-AS usAfsCsUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCf ugsu	325	UACUGAGAAUACUGUCCC UGU	659
AM0627 6-AS usUfsasAfcGfgUfgCfuCfcAfgUfaGf ucsu	326	UUAACGGUGCUCCAGUAG UCU	602
AM0627 7-AS usUfsasAfcGfgUfgCfuCfcAfgUfaGf gcsu	327	UUAACGGUGCUCCAGUAG GCU	660
AM0630 9-AS usAfsGsCfcAfuCfGfuCfaCfcCfaGf cusu	328	UAGCCAUCGGUCACCCAG CUU	591
AM0631 0-AS asAfsGsCfcAfuCfGfuCfaCfcCfaGf cusu	329	AAGCCAUCGGUCACCCAG CUU	661
AM0631 4-AS usAfsGsAfaCfuUfgUfcCfuUfaAfcGf gusu	330	UAGAACUUGUCCUUAACG GUU	608

ID de Cadena antisentido modificada cadena (5' → 3') antisentido:	SE Q ID NO .	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos no modificada)	SE Q ID NO .
AM0631 5-AS usAfsgsAfaCfuUfgUfcCfuUfaAfcGf gusg	331	UAGAACUUGUCCUUAACG GUG	609
AM0631 8-AS usGfsasAfcUfuGfuCfcUfuAfaCfgGf uusu	332	UGAACUUGUCCUUAACGG UUU	65
AM0631 9-AS asGfsasAfcUfuGfuCfcUfuAfaCfgGf uusu	333	AGAACUUGUCCUUAACGG UUU	662
AM0632 0-AS usGfsasAfcUfuGfuCfcUfuAfaCfgGf ugsc	334	UGAACUUGUCCUUAACGG UGC	607
AM0632 4-AS usGfscsAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCf cusu	335	UGCAACAACAAGGAGUAC CUU	588
AM0632 5-AS usGfscsAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCf ccsg	336	UGCAACAACAAGGAGUAC CCG	590
AM0632 8-AS usAfsasCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCf gusu	337	UAACAACAAGGAGUACCC GUU	585
AM0633 0-AS usGfscsAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCf ccusu	338	UGCACUGAGAAUACUGUC CCUU	663
AM0633 1-AS asGfscsAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCf ccusu	339	AGCACUGAGAAUACUGUC CCUU	664
AM0646 9-AS cPrpusAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfgG fuGfcusu	340	UACUUGUCCUUAACGGUG CUU	603
AM0647 1-AS asAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfgGfuGf cusc	341	AACUUGUCCUUAACGGUG CUC	666
AM0647 2-AS usAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfgGfugs c	342	UACUUGUCCUUAACGGUG C	667
AM0647 5-AS usAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfgGfuGf cucsc	343	UACUUGUCCUUAACGGUG CUCC	668
AM0647 6-AS usAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfgGfuGf cucusu	344	UACUUGUCCUUAACGGUG CUCUU	669
AM0647 7-AS usAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfgGfuGf cuccsa	345	UACUUGUCCUUAACGGUG CUCCA	670
AM0647 8-AS asAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfgGfugs c	346	AACUUGUCCUUAACGGUG C	671
AM0648 1-AS asAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfgGfuGf cucsc	347	AACUUGUCCUUAACGGUG CUCC	672
AM0650 7-AS usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUf uusu	348	UGAGAAUACUGUCCCUUU UUU	612
AM0650 9-AS usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUf ugsu	349	UGAGAAUACUGUCCCUUU UGU	673
AM0651 1-AS usGfsaGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUf gsg	350	UGAGAAUACUGUCCCUUU UGG	656
AM0651 3-AS asGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUf ugsg	351	AGAGAAUACUGUCCCUUU UGG	674

ID de Cadena antisentido modificada cadena (5' → 3') antisentido:	SE Q ID NO .	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos no modificada)	SE Q ID NO .
AM0651 usGfscsAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCf 4-AS sc	352	UGCAACAACAAGGAGUAC C	675
AM0651 usGfscsAfaCfaacaaGfgAfgUfaCfcs 7-AS u	353	UGCAACAACAAGGAGUAC CCU	589
AM0651 usGfscsAfaCfaacaaGfgAfgUfaCfcus 8-AS u	354	UGCAACAACAAGGAGUAC CUU	588
AM0651 usGfscsaacaAfcAfaGfgAfguaccusu 9-AS	355	UGCAACAACAAGGAGUAC CUU	588
AM0652 usGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcu 1-AS su	356	UGCAACAACAAGGAGUAC CUU	588
AM0652 asGfscsAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCf 3-AS cusu	357	AGCAACAACAAGGAGUAC CUU	676
AM0671 usCfsusGfaAfgccauCfgGfuCfaCfcCf 2-AS sa	358	UCUGAAGCCAUCGGUCAC CCA	677
AM0671 asCfsusGfaAfgccauCfgGfuCfaCfcCf 4-AS sa	359	ACUGAAGCCAUCGGUCAC CCA	678
AM0671 usGfsgsAfaCfugaagCfcAfuCfGfuC 6-AS fsa	360	UGGAACUGAAGCCAUCGG UCA	679
AM0671 usGfsgsAfaCfugaagCfcAfuCfGfuC 8-AS fsc	361	UGGAACUGAAGCCAUCGG UCC	680
AM0672 usUfscsUfuUfcagggAfaCfuGfaAfgC 0-AS fsc	362	UUCUUUCAGGGAACUGAA GCC	681
AM0672 usUfsusAfaCfggugcUfcCfaGfuAfgU 2-AS fsc	363	UUUAACGGUGCUCCAGUA GUC	682
AM0672 usCfscsUfuAfacgguGfcUfcCfaGfuA 4-AS fsg	364	UCCUUAACGGUGCUCCAG UAG	683
AM0672 usUfscsCfuUfaacggUfgCfuCfcAfgU 6-AS fsa	365	UCCUUAACGGUGCUCCA GUA	684
AM0672 usUfscsCfuUfaacggUfgCfuCfcAfgU 8-AS fsc	366	UCCUUAACGGUGCUCCA GUC	685
AM0673 usAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfgGfuGf 0-AS cUfsc	367	UACUUGUCCUUAACGGUG CUC	604
AM0673 asAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfgGfuGf 2-AS csUfsc	368	AACUUGUCCUUAACGGUG CUC	666
AM0673 usUfsgsAfgGfucucaGfgCfaGfcCfaC 4-AS fsu	369	UUGAGGUCUCAGGCAGCC ACU	686
AM0673 usUfsasUfuGfaGfgUfcUfcAfgGfcAf 6-AS gCfsc	370	UUAUUGAGGUCUCAGGCA GCC	687
AM0673 usGfsusAfuUfgAfgGfuCfuCfaGfgCf 8-AS aGfsc	371	UGUAUUGAGGUCUCAGGC AGC	688
AM0674 usCfsasCfuGfaGfaAfuAfcUfgUfcCf 0-AS cUfsu	372	UCACUGAGAAUACUGUCC CUU	689

ID de Cadena antisentido modificada cadena (5' → 3') antisentido:	SE Q ID NO .	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos no modificada)	SE Q ID NO .
AM0674 usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcU 1-AS fsu	373	UCACUGAGAAUACUGUCC CUU	689
AM0674 usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcG 3-AS fsu	4	UCACUGAGAAUACUGUCC CGU	5
AM0674 usCfsusUfuUfaAfgCfaAfcCfuAfcAf 5-AS gGfsg	374	UCUUUUAAGCAACCUACA GGG	690
AM0678 usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUf 0-AS ucsc	375	UGAGAAUACUGUCCCUUU UCC	691
AM0678 usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcU 3-AS fsc	2	UCACUGAGAAUACUGUCC CUC	3
AM0678 usUfsasUfuGfaggucUfcAfgGfcAfgC 4-AS fsc	376	UUAUUGAGGUCUCAGGCA GCC	687
AM0678 usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUf 6-AS gcsc	13	UGAGAAUACUGUCCCUUU GCC	14
AM0686 usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUf 2-AS uCfsc	377	UGAGAAUACUGUCCCUUU UCC	691
AM0686 usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUf 5-AS ucsu	378	UGAGAAUACUGUCCCUUU UCU	692
AM0686 usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUf 8-AS gGfsg	379	UUCUUGUCCAGCUUUAUU GGG	693
AM0687 usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUf 0-AS gGfsc	7	UUCUUGUCCAGCUUUAUU GGC	8
AM0687 usAfsGsUfcUfuUfcAfgGfgAfaCfuGf 2-AS aAfsG	380	UAGUCUUUCAGGGAACUG AAG	694
AM0687 usAfsGsUfcUfuUfcAfgGfgAfaCfuGf 4-AS aAfsC	381	UAGUCUUUCAGGGAACUG AAC	695
AM0687 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAf 6-AS aGfsc	11	AGAAUACUGUCCCUUUUA AGC	12
AM0690 usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcus 8-AS u	382	UCACUGAGAAUACUGUCC CUU	689
AM0692 usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfGus 8-AS u	383	UCACUGAGAAUACUGUCC GUU	696
AM0695 usAfsGsUfcUfuUfcAfgGfgAfaCfuGf 1-AS aCfsg	384	UAGUCUUUCAGGGAACUG ACG	697
AM0695 usAfsGsUfcUfuUfcAfgGfgAfaCfuGf 3-AS aGfsg	385	UAGUCUUUCAGGGAACUG AGG	698
AM0695 usAfsGsUfcUfuUfcAfgGfgAfaCfuGf 6-AS aCfsc	386	UAGUCUUUCAGGGAACUG ACC	699
AM0695 usAfsGsUfcUfuUfcAfgGfgAfaCfuGf 8-AS aGfsc	387	UAGUCUUUCAGGGAACUG AGC	700
AM0696 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAf 1-AS gGfsc	388	AGAAUACUGUCCCUUUUA GGC	701

ID de Cadena antisentido modificada cadena (5' → 3') antisentido:	SE Q ID NO .	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos no modificada)	SE Q ID NO .
AM0696 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAf 3-AS aGfsg	389	AGAAUACUGUCCCUUUUA AGG	702
AM0698 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAf 8-AS gGfsg	9	AGAAUACUGUCCCUUUUA GGG	10
AM0717 usGfscsAfaCfA _{UNA} acaaGfgAfgUfaC 9-AS fccsu	390	UGCAACAACAAGGAGUAC CCU	589
AM0718 usAfsGsUfcUfU _{UNA} UfcAfgGfgAfaC 2-AS fuGfaAfsG	391	UAGUCUUUCAGGGAACUG AAG	694
AM0718 asGfsasAfuAfcU _{UNA} UfgUfcCfcUfuUf 5-AS uAfaGfsc	392	AGAAUACUGUCCCUUUUA AGC	12
AM0718 usGfsasGfaAfU _{UNA} AfcUfgUfcCfcUf 8-AS uUfgcsc	393	UGAGAAUACUGUCCCUUU GCC	14
AM0719 usCfsasCfuGfA _{UNA} gaauAfcUfgUfcC 0-AS fcUfsc	394	UCACUGAGAAUACUGUCC CUC	3
AM0719 usUfscsUfuGfU _{UNA} CfcAfgCfuUfuA 3-AS fuUfgGfsc	395	UUCUUGUCCAGCUUUAUU GGC	8
AM0751 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAf 8-AS gGfsu	396	AGAAUACUGUCCCUUUUA GGU	707
AM0752 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAf 0-AS cGfsc	397	AGAAUACUGUCCCUUUUA CGC	708
AM0752 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAf 2-AS gAfsc	398	AGAAUACUGUCCCUUUUA GAC	709
AM0752 usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc 4-AS	6	UCACUGAGAAUACUGUCC CUC	3
AM0760 asGfsasauacugucCfcUfuUfuAfgGfsc 0-AS	399	AGAAUACUGUCCCUUUUA GGC	701
AM0764 usUfscsuuguccagCfuUfuAfuUfgGfs 5-AS c	400	UUCUUGUCCAGCUUUAUU GGC	8
AM0775 usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcU 0-AS fsg	401	UCACUGAGAAUACUGUCC CUG	710
AM0775 usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcCf 3-AS su	402	UCACUGAGAAUACUGUCC CCU	711
AM0775 usCfsA _{UNAS} CfuGfagaauAfcUfgUfcC 5-AS fcUfsc	403	UCACUGAGAAUACUGUCC CUC	3
AM0775 usCfsasC _{UNA} UgfagaauAfcUfgUfcCf 6-AS cUfsc	404	UCACUGAGAAUACUGUCC CUC	3
AM0775 usCfsasCfU _{UNA} GfagaauAfcUfgUfcC 7-AS fcUfsc	405	UCACUGAGAAUACUGUCC CUC	3
AM0775 usCfsasCfuG _{UNA} agaauAfcUfgUfcCf 8-AS cUfsc	406	UCACUGAGAAUACUGUCC CUC	3
AM0776 asGfsusGfcAfuccuuGfgCfGfGfuCfu 0-AS su	407	AGUGCAUCCUUGGCGGUC UUU	712

ID de Cadena antisentido modificada cadena (5' → 3') antisentido:	SE Q ID NO .	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de ID nucleótidos no modificada)	SE Q ID NO .
AM0776 asGfsusGfcAfUUNACcuuGfgCfgGfu 2-AS Cfuusu	408	AGUGCAUCCUUGGCGGUC UUU	712
AM0776 asGfsusAfgUfcuuucAfgGfgAfaCfuG 4-AS fsa	409	AGUAGUCUUUCAGGGAAC UGA	713
AM0776 asGfsusAfgUfCUNAuuucAfgGfgAfa 5-AS CfuGfsa	410	AGUAGUCUUUCAGGGAAC UGA	713
AM0776 usGfsusAfgUfcuuucAfgGfgAfaCfu 7-AS Gfsa	411	UGUAGUCUUUCAGGGAAC UGA	714
AM0776 usCfsusUfaAfcggugCfuCfcAfgUfaG 9-AS fsu	412	UCUUAACGGUGCUCCAGU AGU	715
AM0777 usCfscsUfuUfuaagcAfaCfcUfaCfaGf 1-AS sg	413	UCCUUUUAAGCAACCUAC AGG	716
AM0777 usCfscsUfuUfuaagcAfaCfcUfaCfaGf 3-AS sc	414	UCCUUUUAAGCAACCUAC AGC	717
AM0777 usAfsugsUfcUfuucagGfgAfaCfuGfaC 5-AS fsc	415	UAGUCUUUCAGGGAACUG ACC	699

Tabla 5. Secuencias de cadena sentido del agente de iARN de APOC3.

ID de cadena a sentid o:	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SE Q ID N O.	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos modificada)	SE Q ID no N O.
AM06 206-SS	(NAG37)s(invAb)sgcaccgUfUfAfaggacaa guauus(invAb)	41 6	GCACCGUUAAGGACAA GUAUU	71 8
AM06 207-SS	(NAG37)s(invAb)sgagcaccgUfUfAfaggac aagus(invA)	41 7	GAGCACCGUUAAGGAC AAGUA	71 9
AM06 208-SS	(NAG37)s(invAb)sgcaccgUfUfAfaggacaa gus(invA)	41 8	GCACCGUUAAGGACAA GUA	72 0
AM06 209-SS	(NAG37)s(invAb)sgcaccgUfUfAfaggacaa guus(invAb)	41 9	GCACCGUUAAGGACAA GUU	72 1
AM06 212-SS	(NAG37)s(invAb)scucaaaUfAfCfcccaaguc cs(invA)	42 0	CCUCAAUACCCCAAGUC CA	72 2
AM06 213-SS	(NAG37)s(invAb)sgaccucaaaUfAfCfcccaag uccs(invA)	42 1	GACCUCAAUACCCCAAG UCCA	72 3
AM06 216-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuucaGfUfUfcccugaa ags(invA)	42 2	GCUUCAGUUCCCUGAA AGA	72 4
AM06 217-SS	(NAG37)s(invAb)sggcuucaGfUfUfcccuga aags(invA)	42 3	GCGUUCAGUUCCCUGA AAGA	72 5
AM06 220-SS	(NAG37)s(invAb)sgaccgaUfGfGfcuucagu ucs(invA)	42 4	GACCGAUGGCUUCAGU UCA	72 6
AM06 221-SS	(NAG37)s(invAb)sgugaccgaUfGfGfcuuca guucs(invA)	42 5	GUGACCGAUGGCUUCA GUUCA	72 7
AM06 264-SS	(NAG37)s(invAb)sccaaaaggGfAfCfaguau ucucs(invA)	42 6	CCAAAAGGGACAGUAU UCUCA	72 8
AM06 265-SS	(NAG37)scsgcaaaaggGfAfCfaguauucucs(i nvA)	42 7	CGCAAAAGGGACAGUA UUCUCA	72 9
AM06 268-SS	(NAG37)s(invAb)sgacuacUfGfGfagcaccg uus(invA)	42 8	GACUACUGGAGCACCG UUA	73 0
AM06 269-SS	(NAG37)s(invAb)sgacuacUfGfGfagcacug uus(invA)	42 9	GACUACUGGAGCACUG UUA	73 1
AM06 270-SS	(NAG37)s(invAb)scgacuacUfGfGfagcacc guus(invA)	43 0	CGACUACUGGAGCACC GUUA	73 2
AM06 271-SS	(NAG37)s(invAb)sgacuacUfGfGfagcaucg uus(invA)	43 1	GACUACUGGAGCAUCG UUA	73 3
AM06 274-SS	(NAG37)s(invAb)sagggacAfGfUfauucuca gus(invA)	43 2	AGGGACAGUAUUCUCA GUA	73 4
AM06 275-SS	(NAG37)s(invAb)scagggacAfGfUfauucuc agus(invA)	43 3	CAGGGACAGUAUUCUC AGUA	73 5
AM06 278-SS	(NAG37)s(invAb)sgacuacuGfGfAfgcaccg uuas(invA)	43 4	GACUACUGGAGCACCG UUAA	73 6
AM06 279-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuacuGfGfAfgcaccg uuas(invA)	43 5	GCCUACUGGAGCACCG UUAA	73 7

ID de cadena a sentid o:	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SE Q ID N O.	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos modificada)	SE Q ID N O.
AM06 280-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuacuGfGfAfgcacug uuas(inv dA)	43 6	GCCUACUGGAGCACUG UUAA	73 8
AM06 311-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugggUfGfAfccgaugg cus(inv dA)	43 7	GCUGGGUGACCGAUGG CUA	73 9
AM06 312-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugggUfGfAfccgaugg cuus(invAb)	43 8	GCUGGGUGACCGAUGG CUU	74 0
AM06 313-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugggUfGfAfccgauga cus(inv dA)	43 9	GCUGGGUGACCGAUGA CUA	74 1
AM06 316-SS	(NAG37)s(invAb)scgguuaAfGfGfacaaguu cus(inv dA)	44 0	CCGUUAAGGACAAGUU CUA	74 2
AM06 317-SS	(NAG37)s(invAb)scaccguuaAfGfGfacaag uucus(inv dA)	44 1	CACCGUUAAGGACAAG UUCUA	74 3
AM06 321-SS	(NAG37)s(invAb)saccguuAfAfGfgacaagu ucs(inv dA)	44 2	ACCGUUAAGGACAAGU UCA	74 4
AM06 322-SS	(NAG37)s(invAb)saccguuAfAfGfgacaagu ucus(invAb)	44 3	ACCGUUAAGGACAAGU UCU	74 5
AM06 323-SS	(NAG37)s(invAb)sgcaccguuAfAfGfgacaa guucs(inv dA)	44 4	GCACCGUUAAGGACAA GUUCA	74 6
AM06 326-SS	(NAG37)s(invAb)sgguacuCfCfUfuguuguu gcs(inv dA)	44 5	GGUACUCCUUGUUGUU GCA	74 7
AM06 327-SS	(NAG37)s(invAb)scggguacuCfCfUfuguug uugcs(inv dA)	44 6	CGGGUACUCCUUGUUG UUGCA	74 8
AM06 329-SS	(NAG37)s(invAb)scggguaCfUfCfcuuguug uus(inv dA)	44 7	CGGGUACUCCUUGUUG UUA	74 9
AM06 332-SS	(NAG37)s(invAb)sgggacagUfAfUfucucag ugcs(inv dA)	44 8	GGGACAGUAUUCUCAG UGCA	75 0
AM06 333-SS	(NAG37)s(invAb)sgggacagUfAfUfucucag ugcus(invAb)	44 9	GGGACAGUAUUCUCAG UGCU	75 1
AM06 470-SS	(NAG37)sgscaccgUfUfAfaggacaaguuus(i nvAb)	45 0	GCACCGUUAAGGACAA GUUUU	75 2
AM06 473-SS	(NAG37)sgsagcaccgUfUfAfaggacaagus(in vdA)	45 1	GAGCACCGUUAAGGAC AAGUA	71 9
AM06 474-SS	(NAG37)sgsgagcaccgUfUfAfaggacaagus(i nvdA)	45 2	GGAGCACCGUUAAGGA CAAGUA	75 3
AM06 479-SS	(NAG37)sgsagcaccgUfUfAfaggacaaguus(i nvAb)	45 3	GAGCACCGUUAAGGAC AAGUU	75 4
AM06 480-SS	(NAG37)sgsgagcaccgUfUfAfaggacaaguus (invAb)	45 4	GGAGCACCGUUAAGGA CAAGUU	75 5
AM06 506-SS	(NAG37)s(invAb)saaaaggGfAfCfaguauuc ucauus(invAb)	45 5	AAAAGGGACAGUAUUC UCAUU	75 6
AM06 508-SS	(NAG37)s(invAb)scaaaaggGfAfCfaguauu cucs(inv dA)	45 6	CAAAAGGGACAGUAUU CUCA	75 7

ID de cadena sentido: o:	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SE Q ID N O.	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos modificada)	SE Q ID N O.
AM06 510-SS	(NAG37)(invAb)ccaaaaggGfAfCfaguauuc uc(invAb)	45 7	CCAAAAGGGACAGUAU UCUCA	72 8
AM06 512-SS	(NAG37)s(invAb)scaaaaggGfAfCfaguau ucucus(invAb)	45 8	CCAAAAGGGACAGUAU UCUCU	75 8
AM06 515-SS	(NAG37)s(invAb)sggguacuCfCfUfuguuguu gcuuus(invAb)	45 9	GGUACUCCUUGUUGUU GCAUU	75 9
AM06 516-SS	(NAG37)s(invAb)sggguacuCfCfUfuguugu ugcs(invAb)	46 0	GGGUACUCCUUGUUGU UGCA	76 0
AM06 520-SS	(NAG37)(invAb)ggguacuCfCfUfuguuguug c(invAb)	46 1	GGUACUCCUUGUUGUU GCA	74 7
AM06 522-SS	(NAG37)s(invAb)sggguacuCfCfUfuguuguu gcus(invAb)	46 2	GGUACUCCUUGUUGUU GCU	76 1
AM06 711-SS	(NAG37)s(invAb)sugggugacCfGfAfuggcu ucagas(invAb)	46 3	UGGGUGACCGAUGGCU UCAGA	76 2
AM06 713-SS	(NAG37)s(invAb)sugggugacCfGfAfuggcu ucagus(invAb)	46 4	UGGGUGACCGAUGGCU UCAGU	76 3
AM06 715-SS	(NAG37)s(invAb)sugaccgauGfGfCfuucag uuccas(invAb)	46 5	UGACCGAUGGCUUCAG UCCA	76 4
AM06 717-SS	(NAG37)s(invAb)sugaccgauGfGfCfuucag uuccas(invAb)	46 6	GGACCGAUGGCUUCAG UCCA	76 5
AM06 719-SS	(NAG37)s(invAb)sggcuucagUfUfCfccuga aagaas(invAb)	46 7	GGCUUCAGUUCCCUGA AAGAA	76 6
AM06 721-SS	(NAG37)s(invAb)sgacuacugGfAfGfcaccg uuaaas(invAb)	46 8	GACUACUGGAGCACCG UAAA	76 7
AM06 723-SS	(NAG37)s(invAb)scuacuggaGfCfAfccguu aaggas(invAb)	46 9	CUACUGGAGCACCGUU AAGGA	76 8
AM06 725-SS	(NAG37)s(invAb)suacuggagCfAfCfcguua aggaas(invAb)	47 0	UACUGGAGCACCGUUA AGGAA	76 9
AM06 727-SS	(NAG37)s(invAb)sgacuggagCfAfCfcguua aggaas(invAb)	47 1	GACUGGAGCACCGUUA AGGAA	77 0
AM06 729-SS	(NAG37)s(invAb)sgagcaccgUfUfAfaggac aaguas(invAb)	47 2	GAGCACCGUUAAGGAC AAGUA	71 9
AM06 731-SS	(NAG37)s(invAb)sgagcaccgUfUfAfaggac aaguus(invAb)	47 3	GAGCACCGUUAAGGAC AAGUU	75 4
AM06 733-SS	(NAG37)s(invAb)saguggcugCfCfUfgagac cucaas(invAb)	47 4	AGUGGCUGCCUGAGAC CUCAA	77 1
AM06 735-SS	(NAG37)s(invAb)sggcugccuGfAfGfaccuc aauaas(invAb)	47 5	GGCUGCCUGAGACCUC AAUAA	77 2
AM06 737-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugccugAfGfAfccuca auacas(invAb)	47 6	GCUGCCUGAGACCUC AUACA	77 3
AM06 739-SS	(NAG37)s(invAb)saagggacaGfUfAfuucuc agugas(invAb)	47 7	AAGGGACAGUAUUCUC AGUGA	77 4

ID de cadena sentido o:	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SE Q ID N O.	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos modificada)	SE Q ID N O.
AM06 742-SS	(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucuc agugas(invAb)	47 8	ACGGGACAGUAUUCUC AGUGA	77 5
AM06 744-SS	(NAG37)s(invAb)scccuguagGfUfUfgcuua aaagas(invAb)	47 9	CCCUGUAGGUUGCUUA AAAGA	77 6
AM06 779-SS	(NAG37)s(invAb)sggaaaaggGfAfCfaguau ucucas(invAb)	48 0	GGAAAAGGGACAGUAU UCUCA	77 7
AM06 781-SS	(NAG37)sgsaaaaggGfAfCfaguauucucas(in vAb)	48 1	GGAAAAGGGACAGUAU UCUCA	77 7
AM06 782-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuucuc agugas(invAb)	48 2	GAGGGACAGUAUUCUC AGUGA	21
AM06 785-SS	(NAG37)s(invAb)sggcaaaggGfAfCfaguau ucucas(invAb)	48 3	GGCAAAGGGACAGUAU UCUCA	31
AM06 787-SS	(NAG37)gsgcaaaggGfAfCfaguauucucas(in vAb)	48 4	GGCAAAGGGACAGUAU UCUCA	31
AM06 788-SS	(NAG37)s(invAb)susgaccgauGfGfCfuucui uuccas(invAb)	48 5	UGACCGAUGGCUUCAIU UCCA	78 0
AM06 789-SS	(NAG37)usgaccgauGfGfCfuucaguuccas(in vAb)	48 6	UGACCGAUGGCUUCAG UCCA	76 4
AM06 790-SS	(NAG37)usgaccgauGfGfCfuucuiuccas(in vAb)	48 7	UGACCGAUGGCUUCAIU UCCA	78 0
AM06 791-SS	(NAG37)gsagggacaGfUfAfuucucagugas(i nvAb)	48 8	GAGGGACAGUAUUCUC AGUGA	21
AM06 792-SS	(NAG37)gsgcugccuGfAfGfaccucaauaas(in vAb)	48 9	GGCUGCCUGAGACCUC AAUAA	77 2
AM06 863-SS	(NAG37)s(invAb)sgha_2NaaaggGfAfCfag uauucucas(invAb)	49 0	GG(A ^{2N})AAAGGGACAGU AUUCUCA	78 1
AM06 864-SS	(NAG37)s(invAb)sa_2NgaaaaggGfAfCfag uauucucas(invAb)	49 1	(A ^{2N})GAAAAGGGACAGU AUUCUCA	78 2
AM06 866-SS	(NAG37)s(invAb)sa_2Na_2NaaaaggGfAf Cfaguauucucas(invAb)	49 2	(A ^{2N})(A ^{2N})AAAAGGGACA GUAUUCUCA	78 3
AM06 867-SS	(NAG37)s(invAb)scccaauaaAfGfCfuggaca agaas(invAb)	49 3	CCCAAUAAAGCUGGAC AAGAA	78 4
AM06 869-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaAfGfCfuggac aagaas(invAb)	49 4	GCCAAUAAAGCUGGAC AAGAA	23
AM06 871-SS	(NAG37)s(invAb)scuucaguuCfCfCfugaaa gacuas(invAb)	49 5	CUUCAGUUCCCUGAAA GACUA	78 6
AM06 873-SS	(NAG37)s(invAb)sguucaguuCfCfCfugaaa gacuas(invAb)	49 6	GUUCAGUUCCCUGAAA GACUA	78 7
AM06 875-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuuaaaaGfGfGfacagu auucus(invAb)	49 7	GCUUAAAAGGGACAGU AUUCU	29
AM06 907-SS	(NAG37)s(invAb)sgggacaGfUfAfuucucag ugauus(invAb)	49 8	GGGACAGUAUUCUCAG UGAUU	78 9

ID de cadena sentido o:	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SE Q ID N O.	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos modificada)	SE Q ID N O.
AM06 922-SS	(NAG37)s(invAb)sa_2NagggacaGfUfAfu ucucagugas(invAb)	49 9	(A ^{2N})AGGGACAGUAUUC UCAGUGA	79 0
AM06 923-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuucuc aiugas(invAb)	50 0	GAGGGACAGUAUUCUC AIUGA	79 1
AM06 924-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuucuc aguas(invAb)	50 1	GAGGGACAGUAUUCUC AGUIA	16
AM06 925-SS	(NAG37)ascgggacaGfUfAfuucucagugas(i nvAb)	50 2	ACGGGACAGUAUUCUC AGUGA	77 5
AM06 926-SS	(NAG37)gsggacaGfUfAfuucucagugauus(i nvAb)	50 3	GGGACAGUAUUCUCAG UGAUU	78 9
AM06 927-SS	(NAG37)s(invAb)scggacaGfUfAfuucucag ugauus(invAb)	50 4	CGGACAGUAUUCUCAG UGAUU	79 3
AM06 929-SS	(NAG37)gsgcaaaggGfAfCfaGuauucucas(i nvAb)	50 5	GGCAAAGGGACAGUAU UCUCA	31
AM06 932-SS	(NAG37)s(invAb)sggcaaagiGfAfCfaguauu cucas(invAb)	50 6	GGCAAAGIGACAGUAU CUCA	79 4
AM06 933-SS	(NAG37)s(invAb)sggcaaigGfAfCfaguauu cucas(invAb)	50 7	GGCAAAGIGACAGUAU CUCA	77 8
AM06 934-SS	(NAG37)s(invAb)saggguaCuCfCfufuguug uugcas(invAb)	50 8	AGGGUACUCCUUGUUG UUGCA	79 5
AM06 948-SS	(NAG37)s(invAb)scuucaguuCfUfCfugaaa gacuas(invAb)	50 9	CUUCAGUUCUCUGAAA GACUA	79 6
AM06 949-SS	(NAG37)s(invAb)scuucaguuUfCfCfugaaa gacuas(invAb)	51 0	CUUCAGUUUCCUGAAA GACUA	79 7
AM06 950-SS	(NAG37)s(invAb)scgucaguuCfCfCfugaaa gacuas(invAb)	51 1	CGUCAGUUCCUGAAA GACUA	79 8
AM06 952-SS	(NAG37)s(invAb)sccucaguuCfCfCfugaaa gacuas(invAb)	51 2	CCUCAGUUCCUGAAA GACUA	79 9
AM06 954-SS	(NAG37)s(invAb)scgucaguuCfUfCfugaaa gacuas(invAb)	51 3	CGUCAGUUCUCUGAAA GACUA	80 0
AM06 955-SS	(NAG37)s(invAb)sggucaguuCfCfCfugaaa gacuas(invAb)	51 4	GGUCAGUUCCUGAAA GACUA	80 1
AM06 957-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaguuCfCfCfugaaa gacuas(invAb)	51 5	GCUCAGUUCCUGAAA GACUA	80 2
AM06 960-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaaaaGfGfGfacagu auucus(invAb)	51 6	GCCUAAAAGGGACAGU AUUCU	80 3
AM06 962-SS	(NAG37)s(invAb)sccuuaaaaGfGfGfacagu auucus(invAb)	51 7	CCUAAAAGGGACAGU AUUCU	80 4
AM06 964-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuuaaaaGfGfiacaguau ucus(invAb)	51 8	GCUAAAAGGIACAGUA UUCU	80 5
AM06 965-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuuaaaaGfiGfacaguau ucus(invAb)	51 9	GCUAAAAGIGACAGUA UUCU	77 9

ID de caden a sentid o:	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SE Q ID N O.	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos modificada)	SE Q ID N O.
AM06 966-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuuaaaaiGfGfacaguau ucus(invAb)	52 0	GCUUAAAAAIGGACAGUA UUCU	78 5
AM06 987-SS	(NAG37)s(invAb)scuuuaaaaGfGfGfacagua uucus(invAb)	52 1	CCCUAAAAGGGACAGU AUUCU	27
AM07 178-SS	(NAG37)s(invAb)saggguaacuCfCfUfuguug uucas(invAb)	52 2	AGGGUACUCCUUGUUG UUIA	80 7
AM07 180-SS	(NAG37)s(invAb)saggguaacuCfCfUfuGuu guugcas(invAb)	52 3	AGGGUACUCCUUGUUG UUGCA	79 5
AM07 181-SS	(NAG37)s(invAb)scuucaguuCfCfCfugaaa gaiuas(invAb)	52 4	CUUCAGUUCCCUGAAA GAIUA	80 8
AM07 183-SS	(NAG37)s(invAb)scuucaguuCfCfCfuGaaa gacuas(invAb)	52 5	CUUCAGUUCCCUGAAA GACUA	78 6
AM07 184-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuuaaaaGfGfGfacagu auuius(invAb)	52 6	GCUUAAAAGGGACAGU AUUIU	80 9
AM07 186-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuuaaaaGfGfGfaCagu auucus(invAb)	52 7	GCUUAAAAGGGACAGU AUUCU	29
AM07 187-SS	(NAG37)s(invAb)sggcaaaggGfAfCfaguau ucuias(invAb)	52 8	GGCAAAGGGACAGUAU UCUIA	81 0
AM07 189-SS	(NAG37)s(invAb)sggcaaaggGfAfCfaGuau ucucas(invAb)	52 9	GGCAAAGGGACAGUAU UCUCA	31
AM07 191-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuUcuc aguias(invAb)	53 0	GAGGGACAGUAUUCUC AGUIA	16
AM07 192-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaAfGfCfuggac aaias(invAb)	53 1	GCCAAUAAAGCUGGAC AAIAA	81 1
AM07 194-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaAfGfCfuGgac aagaas(invAb)	53 2	GCCAAUAAAGCUGGAC AAGAA	23
AM07 309-SS	(NAG37)s(invAb)saggguaacuCfIfUfuguugu ugcas(invAb)	53 3	AGGGUACUCIUUGUUGU UGCA	81 2
AM07 310-SS	(NAG37)s(invAb)saggguaacuIfCfUfuguugu ugcas(invAb)	53 4	AGGGUACUICUUGUUGU UGCA	78 8
AM07 311-SS	(NAG37)s(invAb)scuucaguuCfCfIfugaaag acuas(invAb)	53 5	CUUCAGUUCCIUGAAAG ACUA	81 3
AM07 312-SS	(NAG37)s(invAb)scuucaguuCfIfCfugaaag acuas(invAb)	53 6	CUUCAGUUCICUGAAAG ACUA	79 2
AM07 313-SS	(NAG37)s(invAb)scuucaguulIfCfCfugaaag acuas(invAb)	53 7	CUUCAGUUICCUGAAAG ACUA	80 6
AM07 314-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuuaaaaGfGfIfacagua uucus(invAb)	53 8	GCUUAAAAGGIACAGUA UUCU	80 5
AM07 315-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuuaaaaGfIfGfacagua uucus(invAb)	53 9	GCUUAAAAGIGACAGUA UUCU	81 7
AM07 316-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuuaaaaIfGfGfacagua uucus(invAb)	54 0	GCUUAAAAGGACAGUA UUCU	82 4

ID de cadena a sentid o:	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SE Q ID N O.	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos modificada)	SE Q ID N O.
AM07 317-SS	(NAG37)s(invAb)sggcaaaggGfAfIfaguauu cucas(invAb)	54 1	GGCAAAGGGAIAGUAUU CUCA	81 4
AM07 318-SS	(NAG37)s(invAb)sggcaaaggIfAfCfaguauu cucas(invAb)	54 2	GGCAAAGGIACAGUAUU CUCA	79 4
AM07 319-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacaIfUfAfuucuca guias(invAb)	54 3	GAGGGACAIUAUUCUCA GUIA	81 5
AM07 320-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaAfGfIfuggaca agaas(invAb)	54 4	GCCAAUAAAGIUGGACA AGAA	81 6
AM07 321-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaAfIfCfuggaca agaas(invAb)	54 5	GCCAAUAAAICUGGACA AGAA	25
AM07 515-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaaaaGfGfiacaguau ucus(invAb)	54 6	GCCUAAAAGGIACAGUA UUCU	81 8
AM07 516-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaaaaGfGfIfacagua uucus(invAb)	54 7	GCCUAAAAGGIACAGUA UUCU	81 8
AM07 517-SS	(NAG37)s(invAb)saccuaaaaGfGfGfacagua uucus(invAb)	54 8	ACCUAAAAGGGACAGU AUUCU	81 9
AM07 519-SS	(NAG37)s(invAb)sgcguaaaaGfGfGfacagu auucus(invAb)	54 9	GCGUAAAAGGGACAGU AUUCU	82 0
AM07 521-SS	(NAG37)s(invAb)sgucuaaaaGfGfGfacagu auucus(invAb)	55 0	GUCUAAAAGGGACAGU AUUCU	82 1
AM07 523-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuUcuc agugas(invAb)	55 1	GAGGGACAGUAUUCUC AGUGA	21
AM07 525-SS	(NAG37)s(invAb)sgggacaGfUfAfuucucag uiauus(invAb)	55 2	GGGACAGUAUUCUCAG UIAUU	82 2
AM07 526-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaAfGfCfudGga caagaas(invAb)	55 3	GCCAAUAAAGCUGGAC AAGAA	23
AM07 598-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaaaaGfgGfaCfagu auucus(invAb)	55 4	GCCUAAAAGGGACAGU AUUCU	80 3
AM07 599-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaaaaGfgIfaCfagua uucus(invAb)	55 5	GCCUAAAAGGIACAGUA UUCU	81 8
AM07 601-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacaGfuAfuUfcuc agugas(invAb)	55 6	GAGGGACAGUAUUCUC AGUGA	21
AM07 602-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacaGfuAfuUfcuc aguias(invAb)	55 7	GAGGGACAGUAUUCUC AGUIA	16
AM07 644-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfuAfaAfGfCfug gacaagaas(invAb)	55 8	GCCAAUAAAGCUGGAC AAGAA	23
AM07 646-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfuAfaAfgCfugg acaagaas(invAb)	55 9	GCCAAUAAAGCUGGAC AAGAA	23
AM07 647-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfUfAfaAfGfCf uggacaagaas(invAb)	56 0	GCCAAUAAAGCUGGAC AAGAA	23
AM07 648-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaAMAfGfCfugg acaagaas(invAb)	56 1	GCCAAUAAAGCUGGAC AAGAA	23

ID de cadena sentido:	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SE Q ID N O.	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos modificada)	SE Q ID N O.
AM07 649-SS	(NAG37)s(invAb)sgccAMauaaAfGfCfugg acaagaas(invAb)	56 2	GCCAAUAAAGCUGGAC AAGAA	23
AM07 650-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfuAfaAflfCfug gacaagaas(invAb)	56 3	GCCAAUAAAICUGGACA AGAA	25
AM07 651-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfUfAfaAflfCfu ggacaagaas(invAb)	56 4	GCCAAUAAAICUGGACA AGAA	25
AM07 652-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaAfiCfuggacaa gaas(invAb)	56 5	GCCAAUAAAICUGGACA AGAA	25
AM07 653-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfuAfaAfGfCfui gacaagaas(invAb)	56 6	GCCAAUAAAGCUIGACA AGAA	82 3
AM07 654-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfuAfaAfGfCfug iacaagaas(invAb)	56 7	GCCAAUAAAGCUGIACA AGAA	83 6
AM07 655-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfuAfaAfaGfGfGfac aguauucus(invAb)	56 8	GCCUAAAAGGGACAGU AUUCU	80 3
AM07 656-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfuAfaAfaGfgGfaca guauucus(invAb)	56 9	GCCUAAAAGGGACAGU AUUCU	80 3
AM07 657-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfuAfaAfaGfGflfaca guauucus(invAb)	57 0	GCCUAAAAGGIACAGUA UUCU	81 8
AM07 658-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfuAfaAfaGfglfacag uauucus(invAb)	57 1	GCCUAAAAGGIACAGUA UUCU	81 8
AM07 748-SS	(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucuc aguas(invAb)	57 2	ACGGGACAGUAUUCUC AGUIA	18
AM07 749-SS	(NAG37)s(invAb)scagggacaGfUfAfuucuc agugas(invAb)	57 3	CAGGGACAGUAUUCUC AGUGA	82 5
AM07 751-SS	(NAG37)s(invAb)scagggacaGfUfAfuucuc aguas(invAb)	57 4	CAGGGACAGUAUUCUC AGUIA	83 7
AM07 752-SS	(NAG37)s(invAb)saggggacaGfUfAfuucuc agugas(invAb)	57 5	AGGGGACAGUAUUCUC AGUGA	82 6
AM07 754-SS	(NAG37)s(invAb)saggggacaGfUfAfuucuca guias(invAb)	57 6	AGGGGACAGUAUUCUC AGUIA	82 7
AM07 759-SS	(NAG37)s(invAb)sagaccgCfCfAfaggaugca cuuus(invAb)	57 7	AGACCGCCAAGGAUGC ACUUU	82 8
AM07 761-SS	(NAG37)s(invAb)sagaccgCfCfAfaggauiica cuuus(invAb)	57 8	AGACCGCCAAGGAUICA CUUU	82 9
AM07 763-SS	(NAG37)s(invAb)sucaguuccCfUfGfaaagac uacus(invAb)	57 9	UCAGUUCCCUGAAAGA CUACU	83 0
AM07 766-SS	(NAG37)s(invAb)sucaguuccCfUfGfaaagac uacas(invAb)	58 0	UCAGUUCCCUGAAAGA CUACA	83 1
AM07 768-SS	(NAG37)s(invAb)sacuacuggAfGfCfacciuu aagas(invAb)	58 1	ACUACUGGAGCACCIUU AAGA	83 2
AM07 770-SS	(NAG37)s(invAb)sccuguaggUfUfGfcuuaaa aggas(invAb)	58 2	CCUGUAGGUUGCUUAA AAGGA	83 3

ID de cadena a sentido: o:	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SE Q ID N O.	Secuencia base subyacente (5' → 3') (Mostrada como secuencia de nucleótidos modificada)	SE Q ID no N O.
AM07 772-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuguaggUfUfGfcuuaa aaggas(invAb)	58 3	GCUGUAGGUUGCUUAA AAGGA	83 4
AM07 774-SS	(NAG37)s(invAb)sggucaguuCfUfCfugaaag acuas(invAb)	58 4	GGUCAGUUCUCUGAAA GACUA	83 5

(A^{2N}) = 2-aminoadenina nucleótido

Los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente se forman hibridando una cadena antisentido con una cadena sentido. Una cadena sentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 5 se puede hibridar con cualquier cadena antisentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 4, siempre que las dos secuencias tengan una región de al menos 85% de complementariedad sobre una secuencia de 16, 17, 18, 19, 20, o 21 nucleótidos contiguos.

En algunas modalidades, la cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 descrito en al presente difiere en 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de cualquier secuencia de cadena antisentido en la Tabla 4. En algunas modalidades, la cadena sentido de un agente de iARN de APOC3 descrito en al presente difiere en 0, 1, 2, o 3 nucleótidos de cualquier secuencia de cadena sentido en la Tabla 5.

En algunas modalidades, una cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 4. En algunas modalidades, una cadena antisentido del agente de iARN de APOC3 comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo 5'→ extremo 3') 1-17, 2-17, 1-18, 2-18, 1-19, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21, 2-21, 1-22, 2-22, 1-23, 2-23, 1-24, o 2-24, 1-25, 2-25, 1-16, o 2-16 de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 4. En determinadas modalidades, una cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 comprende o consiste en una secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 4. En determinadas modalidades, una cadena antisentido de un agente de iARN de APOC3 comprende o consiste en una secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 3.

En algunas modalidades, una cadena sentido de un agente de iARN de APOC3 comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 5. En algunas modalidades, una cadena sentido del agente de iARN de APOC3 comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo 5'→ extremo 3') 1-17, 2-17, 3-17, 4-17, 1-18, 2-18, 3-18, 4-18, 1-19, 2-19, 3-19, 4-19, 1-20, 2-20, 3-20, 4-20, 1-21, 2-21, 3-21, 4-21, 1-22, 2-22, 3-22, 4-22, 1-23, 2-23, 3-23, 4-23, 1-24, 2-24, 3-24, 4-24, 1-25, 2-25, 3-25, 4-25, 1-26, 2-26, 3-26, o 4-26, de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 5. En determinadas modalidades, una cadena sentido de un agente de iARN de APOC3

comprende o consiste en una secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 5. En determinadas modalidades, una cadena sentido de un agente de iARN de APOC3 comprende o consiste en una secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 3.

Para los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (del extremo 5' → extremo 3') puede ser perfectamente complementario con un gen APOC3, o puede no ser complementario con un gen APOC3. En algunas modalidades, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (del extremo 5' → extremo 3') es U, A, o dT (o una versión modificada de estos). En algunas modalidades, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (del extremo 5' → extremo 3') forma un par de bases A:U o U:A con la misma cadena sentido.

En algunas modalidades, una cadena antisentido del agente de iARN de APOC3 comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo 5' → extremo 3') 2-18 o 2-19 de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2 o Tabla 4. En algunas modalidades, una cadena sentido del iARN de APOC3 comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo 5' → extremo 3') 1-17 o 1-18 de cualquiera de las secuencias de cadena sentido en la Tabla 2 o Tabla 5.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 incluye (i) una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo 5' → extremo 3') 2-18 o 2-19 de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 4, y (ii) una cadena sentido que comprende la secuencia de nucleótidos (del extremo 5' → extremo 3') 1-17 o 1-18 de cualquiera de las secuencias de cadena sentido en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 5.

Una cadena sentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 5 se puede hibridar con cualquier cadena antisentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 4, siempre que las dos secuencias tengan una región de al menos 85% de complementariedad sobre una secuencia de 16, 17, 18, 19, 20, o 21 nucleótidos contiguos. En algunas modalidades, el agente de iARN de APOC3 tiene una cadena sentido que consiste en la secuencia modificada de cualquiera de las secuencias

modificadas en la Tabla 5, y una cadena antisentido que consiste en la secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 4. Los pares de secuencias representativos se ejemplifican en los n.º de ID de dúplex que se muestran en la Tabla 3 y Tabla 6.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende cualquiera de los dúplex representados por cualquiera de los n.º de ID de dúplex presentados en la presente. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 consiste en cualquiera de los dúplex representados por cualquiera de los n.º de ID de dúplex presentados en la presente. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende las secuencias de nucleótidos de cadena sentido y cadena antisentido de cualquiera de los dúplex representados por cualquiera de los n.º de ID de dúplex presentados en la presente. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 incluye las secuencias de nucleótidos de cadena sentido y cadena antisentido de cualquier de los dúplex representados por cualquiera de los n.º de ID de dúplex presentados en la presente y un grupo diana y/o grupo de enlace, donde el grupo diana y/o grupo de enlace está unido covalentemente (es decir, conjugado) con la cadena sentido o cadena antisentido. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 incluye las secuencias de nucleótidos modificadas de cadena sentido y cadena antisentido de cualquiera de los dúplex representados por cualquiera de los n.º de ID de dúplex presentados en la presente. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende las secuencias de nucleótidos modificada de cadena sentido y cadena antisentido de cualquier de los dúplex representados por cualquiera de los n.º de ID de dúplex presentados en la presente y un grupo diana y/o grupo de enlace, donde el grupo diana y/o grupo de enlace está unido covalentemente con la cadena sentido o cadena antisentido.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende una cadena antisentido y una cadena sentido con las secuencias de nucleótidos de cualquiera de los dúplex de cadena antisentido/cadena sentido de la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 6, y comprende un grupo diana de ligando del receptor de asialoglicoproteína.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende una cadena antisentido y una cadena sentido con las secuencias de nucleótidos de cualquiera de los dúplex de

cadena antisentido/cadena sentido de la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 6, y además comprende un grupo diana que se selecciona 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), (NAG39)s. En algunas modalidades, el grupo diana es (NAG25) o (NAG25)s como se define en la Tabla 7. En otras modalidades, el grupo diana es (NAG37) o (NAG37)s como se define en la Tabla 7.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende una cadena antisentido y una cadena sentido con la secuencia de nucleótidos modificada de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena antisentido y/o cadena sentido de cualquiera de los dúplex de la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 6.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende una cadena antisentido y una cadena sentido con una secuencia de nucleótidos modificada de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena antisentido y/o cadena sentido de cualquiera de los dúplex de la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 6, y comprende un grupo diana de ligando del receptor de asialoglicoproteína.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 comprende cualquiera de los dúplex de la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 6.

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 consiste en cualquiera de los dúplex de la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 6.

Tabla 6. Agentes de iARN de APOC3 identificados por n.º de ID de dúplex con las correspondientes cadenas sentido y antisentido.

ID de dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena sentido	ID de dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena sentido
AD04812	AM06203-AS	AM06206-SS	AD04813	AM06204-AS	AM06207-SS

ID de dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena sentido
AD04814	AM06203-AS	AM06208-SS
AD04815	AM06205-AS	AM06209-SS
AD04816	AM06210-AS	AM06212-SS
AD04817	AM06211-AS	AM06213-SS
AD04818	AM06214-AS	AM06216-SS
AD04819	AM06215-AS	AM06217-SS
AD04820	AM06218-AS	AM06220-SS
AD04821	AM06219-AS	AM06221-SS
AD04860	AM06262-AS	AM06264-SS
AD04861	AM06263-AS	AM06265-SS
AD04862	AM06266-AS	AM06268-SS
AD04863	AM06266-AS	AM06269-SS
AD04864	AM06267-AS	AM06270-SS
AD04865	AM06266-AS	AM06271-SS
AD04866	AM06272-AS	AM06274-SS
AD04867	AM06273-AS	AM06275-SS
AD04868	AM06276-AS	AM06278-SS
AD04869	AM06277-AS	AM06279-SS
AD04870	AM06277-AS	AM06280-SS
AD04886	AM06309-AS	AM06311-SS
AD04887	AM06310-AS	AM06312-SS
AD04888	AM06309-AS	AM06313-SS

ID de dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena sentido
AD04889	AM06314-AS	AM06316-SS
AD04890	AM06315-AS	AM06317-SS
AD04891	AM06318-AS	AM06321-SS
AD04892	AM06319-AS	AM06322-SS
AD04893	AM06320-AS	AM06323-SS
AD04894	AM06324-AS	AM06326-SS
AD04895	AM06325-AS	AM06327-SS
AD04896	AM06328-AS	AM06329-SS
AD04897	AM06330-AS	AM06332-SS
AD04898	AM06331-AS	AM06333-SS
AD04987	AM06469-AS	AM06206-SS
AD04988	AM06469-AS	AM06208-SS
AD04989	AM06471-AS	AM06470-SS
AD04990	AM06205-AS	AM06470-SS
AD04991	AM06472-AS	AM06208-SS
AD04992	AM06204-AS	AM06473-SS
AD04993	AM06475-AS	AM06474-SS
AD04994	AM06476-AS	AM06207-SS
AD04995	AM06477-AS	AM06207-SS
AD04996	AM06478-AS	AM06209-SS
AD04997	AM06471-AS	AM06479-SS
AD04998	AM06481-AS	AM06480-SS

ID de dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena sentido
AD05007	AM06507-AS	AM06506-SS
AD05008	AM06509-AS	AM06508-SS
AD05009	AM06511-AS	AM06510-SS
AD05010	AM06513-AS	AM06512-SS
AD05011	AM06514-AS	AM06326-SS
AD05012	AM06324-AS	AM06515-SS
AD05013	AM06517-AS	AM06516-SS
AD05014	AM06518-AS	AM06326-SS
AD05015	AM06519-AS	AM06326-SS
AD05016	AM06521-AS	AM06520-SS
AD05017	AM06523-AS	AM06522-SS
AD05127	AM06712-AS	AM06711-SS
AD05128	AM06714-AS	AM06713-SS
AD05129	AM06716-AS	AM06715-SS
AD05130	AM06718-AS	AM06717-SS
AD05131	AM06720-AS	AM06719-SS
AD05132	AM06722-AS	AM06721-SS
AD05133	AM06724-AS	AM06723-SS
AD05134	AM06726-AS	AM06725-SS
AD05135	AM06728-AS	AM06727-SS
AD05136	AM06730-AS	AM06729-SS
AD05137	AM06732-AS	AM06731-SS

ID de dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena sentido
AD05138	AM06734-AS	AM06733-SS
AD05139	AM06736-AS	AM06735-SS
AD05140	AM06738-AS	AM06737-SS
AD05141	AM06740-AS	AM06739-SS
AD05142	AM06741-AS	AM06739-SS
AD05143	AM06743-AS	AM06742-SS
AD05144	AM06745-AS	AM06744-SS
AD05167	AM06780-AS	AM06779-SS
AD05168	AM06780-AS	AM06781-SS
AD05169	AM06783-AS	AM06782-SS
AD05170	AM06784-AS	AM06735-SS
AD05171	AM06786-AS	AM06785-SS
AD05172	AM06786-AS	AM06787-SS
AD05173	AM06716-AS	AM06788-SS
AD05174	AM06716-AS	AM06789-SS
AD05175	AM06716-AS	AM06790-SS
AD05176	AM06783-AS	AM06791-SS
AD05177	AM06784-AS	AM06792-SS
AD05215	AM06862-AS	AM06779-SS
AD05216	AM06780-AS	AM06863-SS
AD05217	AM06865-AS	AM06864-SS
AD05218	AM06507-AS	AM06866-SS

ID de dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena sentido
AD05219	AM06868-AS	AM06867-SS
AD05220	AM06870-AS	AM06869-SS
AD05221	AM06872-AS	AM06871-SS
AD05222	AM06874-AS	AM06873-SS
AD05223	AM06876-AS	AM06875-SS
AD05239	AM06908-AS	AM06907-SS
AD05249	AM06741-AS	AM06922-SS
AD05250	AM06783-AS	AM06923-SS
AD05251	AM06783-AS	AM06924-SS
AD05252	AM06743-AS	AM06925-SS
AD05253	AM06908-AS	AM06926-SS
AD05254	AM06928-AS	AM06927-SS
AD05255	AM06786-AS	AM06929-SS
AD05258	AM06786-AS	AM06932-SS
AD05259	AM06786-AS	AM06933-SS
AD05260	AM06517-AS	AM06934-SS
AD05275	AM06872-AS	AM06948-SS
AD05276	AM06872-AS	AM06949-SS
AD05277	AM06951-AS	AM06950-SS
AD05278	AM06953-AS	AM06952-SS
AD05279	AM06951-AS	AM06954-SS
AD05280	AM06956-AS	AM06955-SS

ID de dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena sentido
AD05281	AM06958-AS	AM06957-SS
AD05282	AM06959-AS	AM06875-SS
AD05283	AM06961-AS	AM06960-SS
AD05284	AM06963-AS	AM06962-SS
AD05285	AM06876-AS	AM06964-SS
AD05286	AM06876-AS	AM06965-SS
AD05287	AM06876-AS	AM06966-SS
AD05299	AM06988-AS	AM06987-SS
AD05431	AM06517-AS	AM07178-SS
AD05432	AM07179-AS	AM06934-SS
AD05433	AM06517-AS	AM07180-SS
AD05434	AM06872-AS	AM07181-SS
AD05435	AM07182-AS	AM06871-SS
AD05436	AM06872-AS	AM07183-SS
AD05437	AM06876-AS	AM07184-SS
AD05438	AM07185-AS	AM06875-SS
AD05439	AM06876-AS	AM07186-SS
AD05440	AM06786-AS	AM07187-SS
AD05441	AM07188-AS	AM06785-SS
AD05442	AM06786-AS	AM07189-SS
AD05443	AM07190-AS	AM06924-SS
AD05444	AM06783-AS	AM07191-SS

ID de dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena sentido
AD05445	AM06870-AS	AM07192-SS
AD05446	AM07193-AS	AM06869-SS
AD05447	AM06870-AS	AM07194-SS
AD05535	AM06517-AS	AM07309-SS
AD05536	AM06517-AS	AM07310-SS
AD05537	AM06872-AS	AM07311-SS
AD05538	AM06872-AS	AM07312-SS
AD05539	AM06872-AS	AM07313-SS
AD05540	AM06876-AS	AM07314-SS
AD05541	AM06876-AS	AM07315-SS
AD05542	AM06876-AS	AM07316-SS
AD05543	AM06786-AS	AM07317-SS
AD05544	AM06786-AS	AM07318-SS
AD05545	AM06783-AS	AM07319-SS
AD05546	AM06870-AS	AM07320-SS
AD05547	AM06870-AS	AM07321-SS
AD05705	AM06961-AS	AM07515-SS
AD05706	AM06961-AS	AM07516-SS
AD05707	AM07518-AS	AM07517-SS
AD05708	AM07520-AS	AM07519-SS
AD05709	AM07522-AS	AM07521-SS
AD05710	AM07190-AS	AM06782-SS

ID de dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena sentido
AD05711	AM06783-AS	AM07523-SS
AD05712	AM07524-AS	AM06924-SS
AD05713	AM06908-AS	AM07525-SS
AD05714	AM06870-AS	AM07526-SS
AD05761	AM06961-AS	AM07598-SS
AD05762	AM06961-AS	AM07599-SS
AD05763	AM07600-AS	AM06960-SS
AD05764	AM07600-AS	AM07516-SS
AD05765	AM07600-AS	AM07598-SS
AD05766	AM07600-AS	AM07599-SS
AD05767	AM07524-AS	AM06782-SS
AD05768	AM07524-AS	AM07601-SS
AD05769	AM07524-AS	AM07602-SS
AD05811	AM06870-AS	AM07644-SS
AD05812	AM07645-AS	AM07644-SS
AD05813	AM07645-AS	AM07646-SS
AD05814	AM07645-AS	AM07647-SS
AD05815	AM06870-AS	AM07648-SS
AD05816	AM06870-AS	AM07649-SS
AD05817	AM07645-AS	AM07650-SS
AD05818	AM07645-AS	AM07651-SS
AD05819	AM06870-AS	AM07652-SS

ID de dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena sentido
AD05820	AM07645-AS	AM07653-SS
AD05821	AM07645-AS	AM07654-SS
AD05822	AM07600-AS	AM07655-SS
AD05823	AM07600-AS	AM07656-SS
AD05824	AM07600-AS	AM07657-SS
AD05825	AM07600-AS	AM07658-SS
AD05876	AM06743-AS	AM07748-SS
AD05877	AM07750-AS	AM07749-SS
AD05878	AM07750-AS	AM07751-SS
AD05879	AM07753-AS	AM07752-SS
AD05880	AM07753-AS	AM07754-SS
AD05881	AM07755-AS	AM06782-SS
AD05882	AM07756-AS	AM06782-SS
AD05883	AM07757-AS	AM06782-SS

ID de dúplex	ID de cadena antisentido	ID de cadena sentido
AD05884	AM07758-AS	AM06782-SS
AD05885	AM07755-AS	AM06924-SS
AD05886	AM07756-AS	AM06924-SS
AD05887	AM07757-AS	AM06924-SS
AD05888	AM07758-AS	AM06924-SS
AD05889	AM07760-AS	AM07759-SS
AD05890	AM07762-AS	AM07761-SS
AD05891	AM07764-AS	AM07763-SS
AD05892	AM07765-AS	AM07763-SS
AD05893	AM07767-AS	AM07766-SS
AD05894	AM07769-AS	AM07768-SS
AD05895	AM07771-AS	AM07770-SS
AD05896	AM07773-AS	AM07772-SS
AD05897	AM07775-AS	AM07774-SS

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 se prepara o proporciona como una sal, sal mezclada, o un ácido libre. Los agentes de iARN descritos en la presente, tras la administración a una célula que expresa un gen APOC3, inhibe o inactiva la expresión de uno o más genes APOC3 *in vivo*.

Grupos diana, grupos de enlace y vehículos de administración

En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 se conjuga con uno o más grupos de no nucleótidos que incluyen de modo no taxativo un grupo diana, grupo de enlace, polímero de administración o un vehículo de administración. El grupo de no nucleótidos puede potenciar el direccionamiento, la administración o la unión del agente de iARN. Ejemplos de grupos diana y grupos de enlace se proporcionan en la Tabla 7. El grupo de no nucleótidos puede estar covalentemente unido con el extremo 3' y/o extremo 5' de la cadena sentido y/o la cadena antisentido. En algunas modalidades, un agente de iARN de APOC3 contiene un grupo de no nucleótidos unido al extremo 3' y/o extremo 5' de la cadena sentido. En algunas modalidades, un grupo de no nucleótidos está unido con el extremo 5' de una cadena sentido de agente de iARN de APOC3. Un grupo de no nucleótidos puede estar unido directa o indirectamente con el agente de iARN mediante un grupo enlazador/de enlace. En algunas modalidades, un grupo de no nucleótidos está unido con el agente de iARN mediante una unión o un enlazador lábil, escindible o reversible.

En algunas modalidades, un grupo de no nucleótidos potencia las propiedades de biodistribución o farmacocinética de un agente de iARN o conjugado con el que está unido para mejorar la distribución específica de célula o tejido y la absorción específica de célula de un agente o conjugado de iARN. En algunas modalidades, un grupo de no nucleótidos potencia la endocitosis del agente de iARN.

Los grupos diana o restos diana pueden potenciar las propiedades de biodistribución o farmacocinética de un conjugado o agente de iARN con el que están unidos para mejorar la distribución específica de célula y la absorción específica de célula del conjugado de agente de iARN. Un grupo diana puede ser monovalente, divalente, trivalente, tetravalente o tener una valencia mayor para la diana a la cual está dirigido. Los grupos diana representativos incluyen de modo no taxativo compuestos con afinidad por moléculas de superficie celular, ligandos del receptor celular, haptenos, anticuerpos, anticuerpos monoclonales, fragmentos

de anticuerpo, e imitaciones de anticuerpos con afinidad por moléculas de superficie molecular. En algunas modalidades, un grupo diana está unido con un agente de iARN usando un enlazador, tal como un enlazador PEG o uno, dos, o tres residuos abásicos y/o de ribitol (ribosa abásica), que en algunos casos pueden servir como enlazadores. En algunas modalidades, un grupo diana comprende un grupo derivado de galactosa.

Los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente se pueden sintetizar con un grupo de reacción, tal como un grupo amina en el extremo terminal 5'. El grupo de reacción se puede usar para unir posteriormente un grupo diana usando métodos típicos en la técnica.

En algunas modalidades, un grupo diana comprende un ligando del receptor de asialoglicoproteína. Como se usa en la presente, un ligando del receptor de asialoglicoproteína es un ligando que contiene un compuesto que tiene afinidad por el receptor de asialoglicoproteína, que se expresa extensamente en hepatocitos. En algunas modalidades, un ligando del receptor de asialoglicoproteína incluye o consiste en uno o más derivados de galactosa. Tal como se usa en la presente, el término derivado de galactosa incluye tanto galactosa como derivados de galactosa con afinidad por el receptor de asialoglicoproteína que es igual o mayor al de galactosa. Los derivados de galactosa incluyen de modo no taxativo: galactosa, galactosamina, N-formilgalactosamina, N-acetilgalactosamina, N-propionil-galactosamina, N-n-butanoil-galactosamina, y N-iso-butanoilgalactos-amina (véase por ejemplo: S.T. Iobst and K. Drickamer, J.B.C., 1996, 271, 6686). Los derivados de galactosa y grupos de derivados de galactosa que son útiles para el direccionamiento *in vivo* de oligonucleótidos y otras moléculas al hígado, son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Baenziger and Fiete, 1980, Cell, 22, 611-620; Connolly et al., 1982, J. Biol. Chem., 257, 939-945).

Los derivados de galactosa se usaron para dirigir moléculas a hepatocitos *in vivo* a través de su unión al receptor de asialoglicoproteína en la superficie de hepatocitos. La unión de los ligandos del receptor de asialoglicoproteína con los uno o más receptores de asialoglicoproteína facilita el direccionamiento específico de célula a hepatocitos y la endocitosis de la molécula en hepatocitos. Los ligandos del receptor de asialoglicoproteína pueden ser monoméricos (por ejemplo, tener un solo derivado de galactosa) o multiméricos (por ejemplo, tener múltiples derivados de galactosa). El derivado de galactosa o grupo de

derivados de galactosa puede estar unido con el extremo 3' o 5' de la cadena antisentido y sentido del agente iARN usando métodos conocidos en la técnica. La preparación de grupos diana tales como grupos de derivados de galactosa, se describe por ejemplo en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2018/044350 otorgada a Arrowhead Pharmaceuticals, Inc. y publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2017/156012 otorgada a Arrowhead Pharmaceuticals, Inc., cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

Tal como se usa en la presente, un grupo de derivados de galactosa comprende una molécula con dos a cuatro derivados de galactosa terminal. Un derivado de galactosa terminal se une con una molécula a través de su carbono C-1. En algunas modalidades, el grupo de derivados de galactosa es un trímero de derivado de galactosa (también denominado derivado de galactosa triantenario o derivado de galactosa trivalente). En algunas modalidades, el grupo de derivados de galactosa comprende N-acetil-galactosaminas. En algunas modalidades, el grupo de derivados de galactosa comprende tres N-acetil-galactosaminas. En algunas modalidades, el grupo de derivados de galactosa es un tetrámero de derivado de galactosa (también denominado derivado de galactosa tetraantenario o derivado de galactosa tetravalente). En algunas modalidades, el grupo de derivados de galactosa comprende cuatro N-acetil-galactosaminas.

Tal como se usa en la presente, un trímero de derivado de galactosa contiene tres derivados de galactosa, cada uno enlazado con un punto de ramificación central. Tal como se usa en la presente, un tetrámero de derivado de galactosa contiene cuatro derivados de galactosa, cada uno enlazado con un punto de ramificación central. Los derivados de galactosa se pueden unir con el punto de ramificación central a través del carbono C-1 de los sacáridos. En algunas modalidades, los derivados de galactosa están enlazados con el punto de ramificación mediante enlazadores o espaciadores. En algunas modalidades, el enlazador o espaciador es un espaciador hidrofílico flexible, tal como un grupo PEG (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5,885,968; Biessen et ál. J. Med. Chem. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546). En algunas modalidades, el espaciador PEG es un espaciador PEG₃. El punto de ramificación puede ser cualquier molécula pequeña que permite la unión de tres derivados de galactosa y permite además la unión del punto de ramificación con el agente de iARN. Un ejemplo de grupo de punto de ramificación es un di-lisina o di-glutamato. La unión del

punto de ramificación con el agente de iARN puede ocurrir a través de un enlazador o espaciador. En algunas modalidades, el enlazador o espaciador comprende un espaciador hidrofílico flexible, tal como de modo no taxativo, un espaciador PEG. En algunas modalidades, el enlazador comprende un enlazador rígido, tal como un grupo cíclico. En algunas modalidades, un derivado de galactosa comprende o consiste en N-acetil-galactosamina. En algunas modalidades, el grupo de derivado de galactosa comprende un tetrámero de derivado de galactosa que puede ser por ejemplo un tetrámero de N-acetil-galactosamina.

Las modalidades de la presente descripción incluyen composiciones farmacéuticas para administrar un agente de iARN de APOC3 a una célula hepática *in vivo*. Dichas composiciones farmacéuticas pueden incluir por ejemplo, un agente de iARN de APOC3 conjugado con un grupo de derivado de galactosa. En algunas modalidades, el grupo de derivado de galactosa comprende un trímero de derivado de galactosa, que puede ser por ejemplo un trímero de N-acetil-galactosamina, o un tetrámero de derivado de galactosa que puede ser por ejemplo un tetrámero de N-acetil-galactosamina.

Los grupos diana incluyen de modo no taxativo, (PAZ), (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 como se define en la Tabla 7. Se conocen en la técnica otros grupos diana que incluyen ligandos diana de grupo de galactosa.

En algunas modalidades, un grupo de enlace se conjuga con el agente de iARN. El grupo de enlace facilita el enlace covalente del agente con un grupo diana o polímero de administración o vehículo de administración. El grupo de enlace se puede unir con el extremo 3' o 5' de la cadena sentido o cadena antisentido del agente de iARN. En algunas modalidades, el grupo de enlace está unido con la cadena sentido del agente de iARN. En algunas modalidades, el grupo de enlace está conjugado con el extremo 3' o 5' de una cadena sentido del agente de iARN. En algunas modalidades, un grupo de enlace está conjugado con el extremo 5' de una cadena sentido del agente de iARN. Ejemplos de grupos de enlace

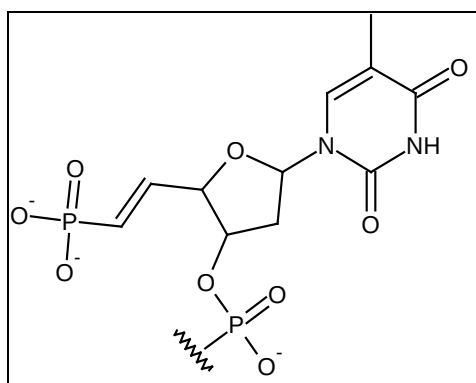
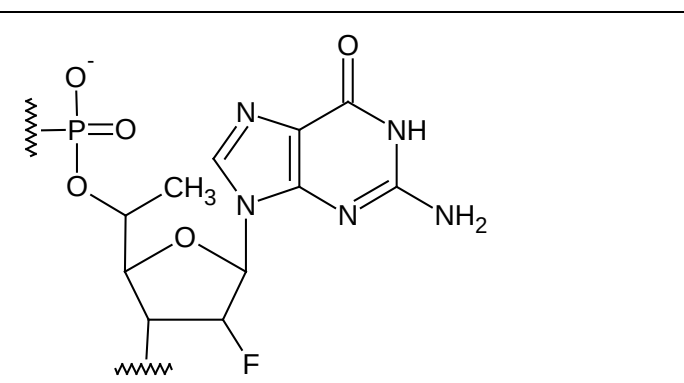
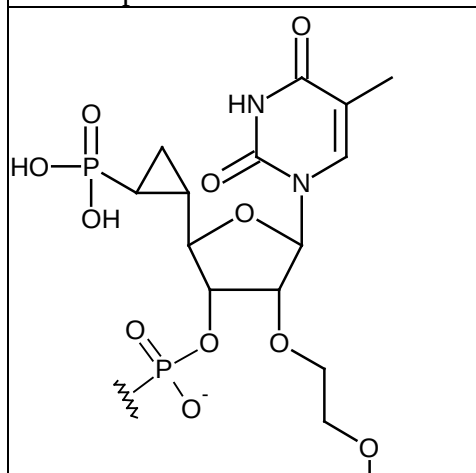
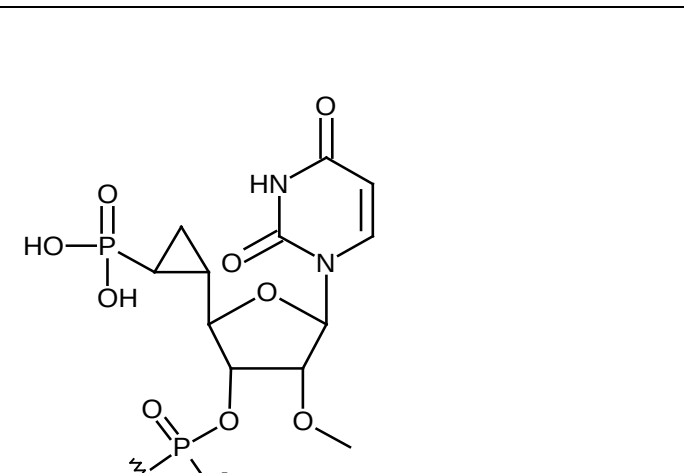
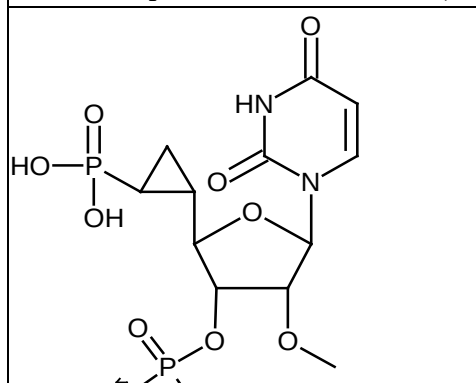
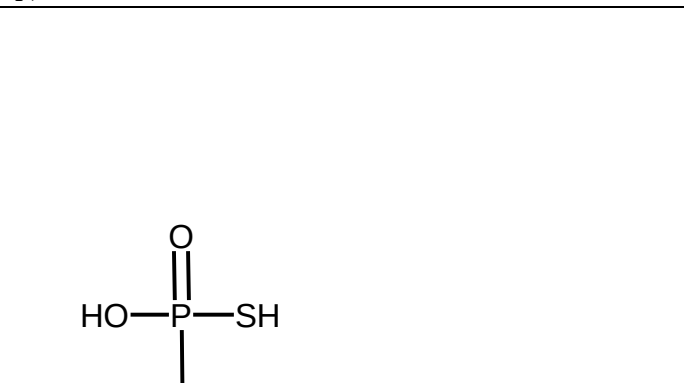
pueden incluir pero no se limitan a: grupos de reacción tales como aminas primarias y alquinos, grupos alquilo, nucleótidos abásicos, ribitol (ribosa abásica) y/o grupos PEG.

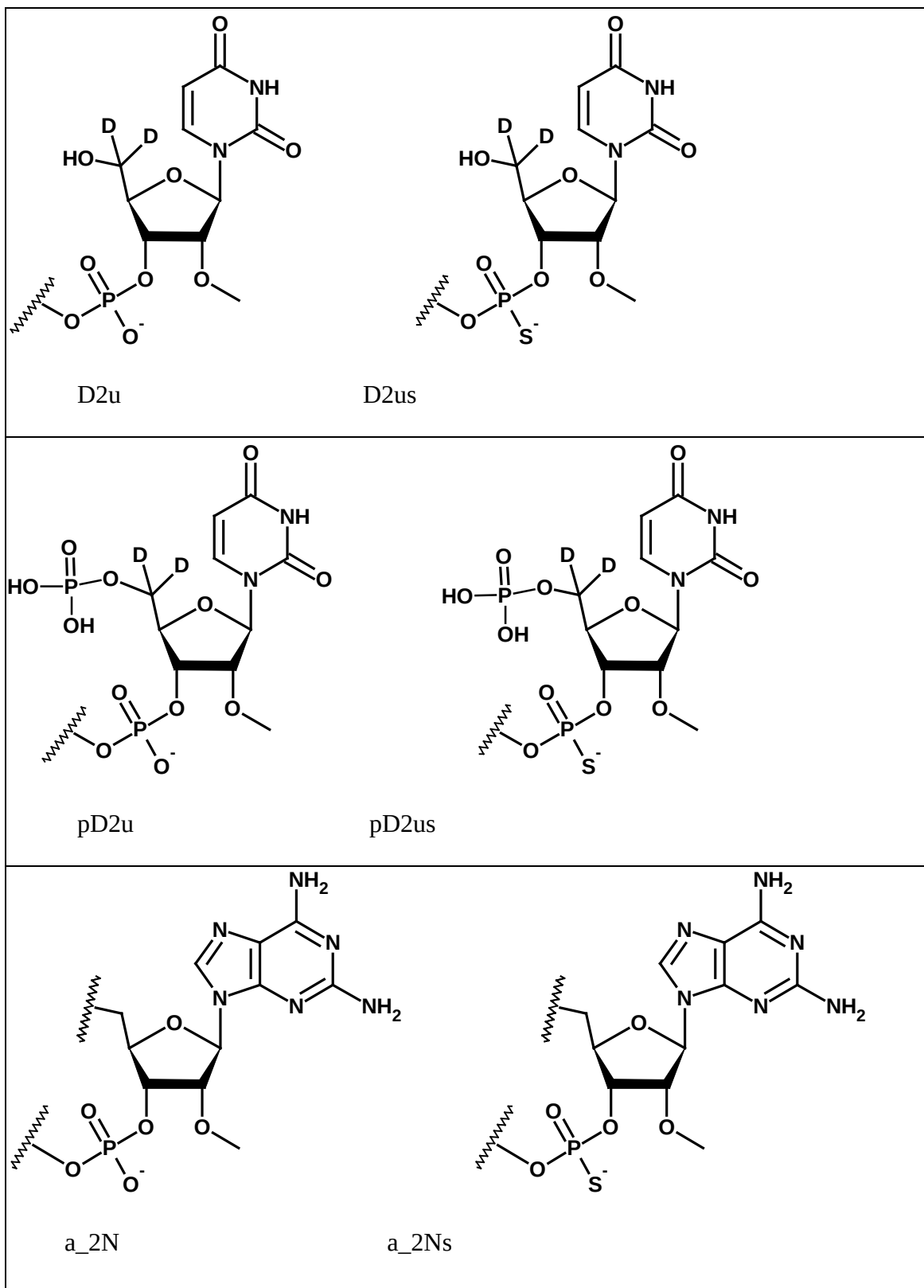
Un enlazador o grupo de enlace es una conexión entre dos átomos que unen un grupo químico (tal como un agente iARN) o segmento de interés con otro grupo químico (tal como un grupo diana o polímero de administración) o segmento de interés mediante una o más uniones covalentes. Un enlace lábil contiene una unión lábil. Un enlace puede incluir opcionalmente un espaciador que aumenta la distancia entre los dos átomos unidos. Un espaciador puede además agregar flexibilidad y/o longitud al enlace. Los espaciadores pueden incluir de modo no taxativo, grupos alquilo, grupos alóquenilo, grupos alquimila, grupos arilo, grupos alquilo, grupos aralquenilo, y grupos aralquinilo; cada uno de los cuales puede contener uno o más heteroátomos, heterociclos, aminoácidos, nucleótidos y sacáridos. Los grupos espaciadores se conocen en la técnica y la lista anterior no pretende limitar el alcance de la descripción.

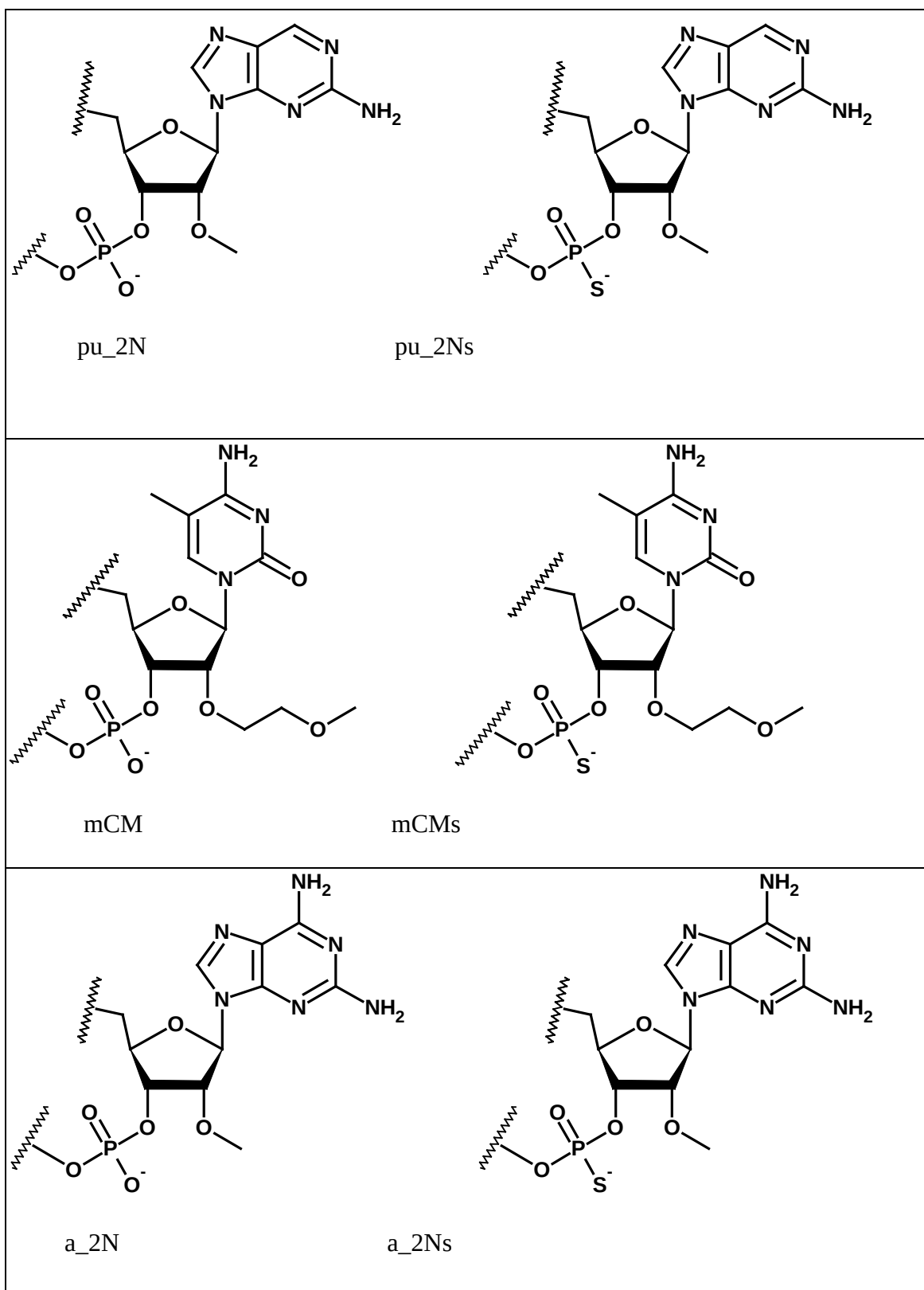
Cualquiera de las secuencias de nucleótidos del agente de iARN de APOC3 enumeradas en las Tablas 2, 3, 4, o 5, ya sea modificadas o no modificadas, pueden contener un grupo diana o grupo de enlace 3' o 5'. Cualquiera de las secuencias del agente de iARN de APOC3 enumeradas en la Tabla 4 o 5 que contiene un grupo diana o grupo de enlace 3' o 5', puede de manera alternativa no contener un grupo diana o grupo de enlace 3' o 5', u puede contener un grupo diana o grupo de enlace 3' o 5' diferente que incluye de modo no taxativo los representados en la Tabla 7. Cualquiera de los dúplex del agente de iARN de APOC3 enumerados en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 6, ya sea modificado o no modificado, pueden contener además un grupo diana o grupo de enlace, que incluye de modo no taxativo, los representados en la Tabla 7, y el grupo diana o grupo de enlace puede estar unido al extremo terminal 3' o 5' de la cadena sentido o la cadena antisentido del dúplex de agente de iARN de APOC3.

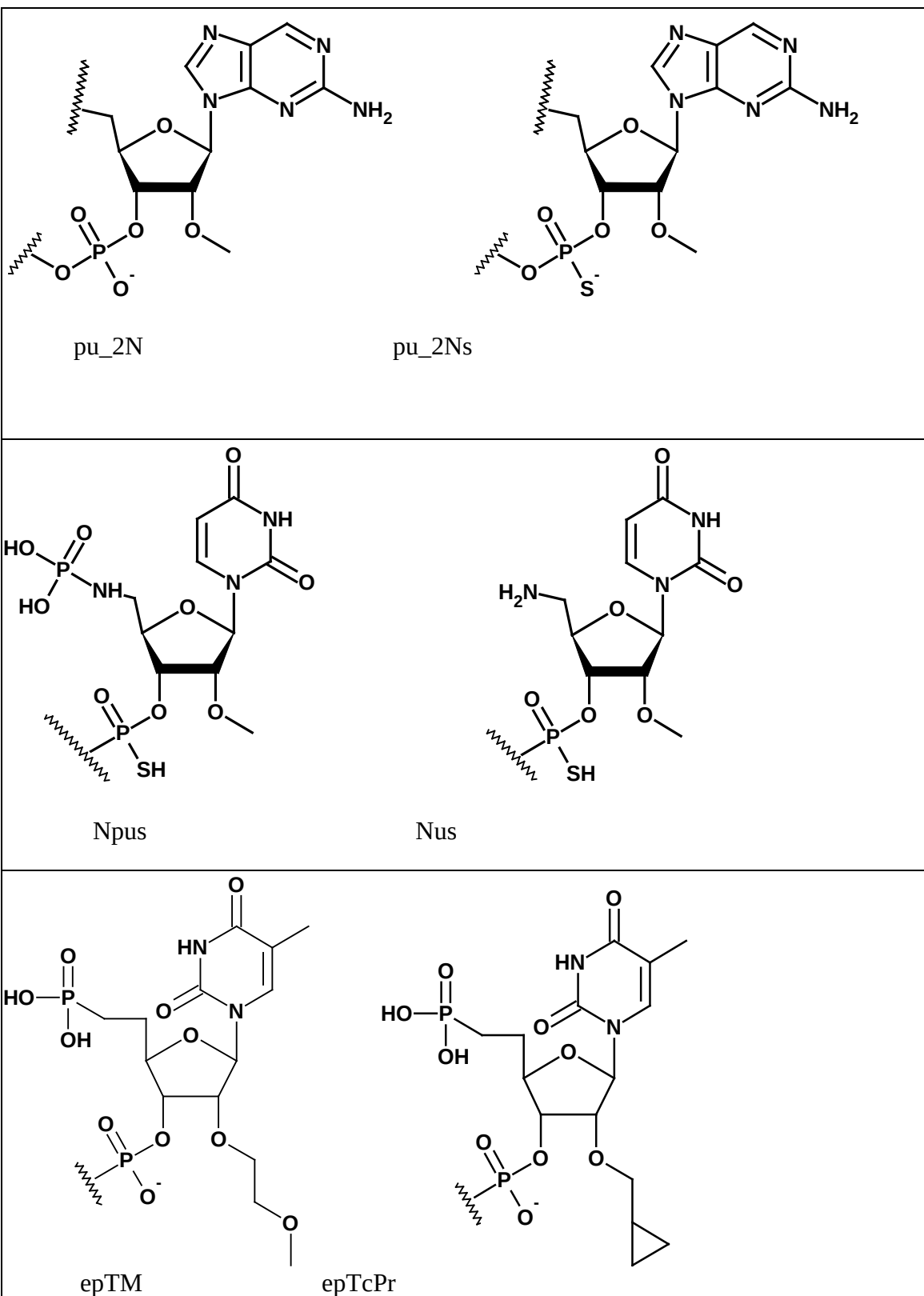
Ejemplos de grupos diana y grupos de enlace se proporcionan en la Tabla 7. La Tabla 5 proporciona varias modalidades de las cadenas sentido del agente de iARN de APOC3 con un grupo diana o grupo de enlace enlazado con el extremo 5' o 3'.

Tabla 7. Estructuras que representan varios nucleótidos modificados, grupos diana y grupos de enlace.

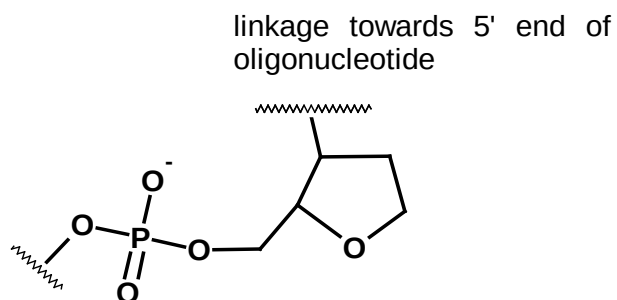
 vpdT	 5Me-Gf
 cPrpTM	 (cPrp)u
 cPrpus	 sp





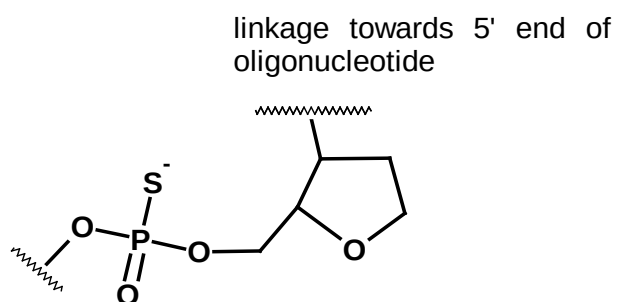


Cuando se coloca internamente en el oligonucleótido:



(invAb)

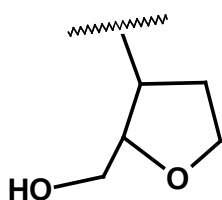
Cuando se coloca internamente en el oligonucleótido:



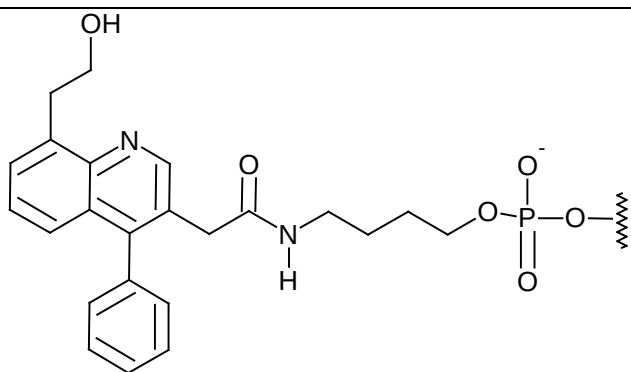
(invAb)s

Cuando se coloca en el extremo terminal 3' del oligonucleótido:

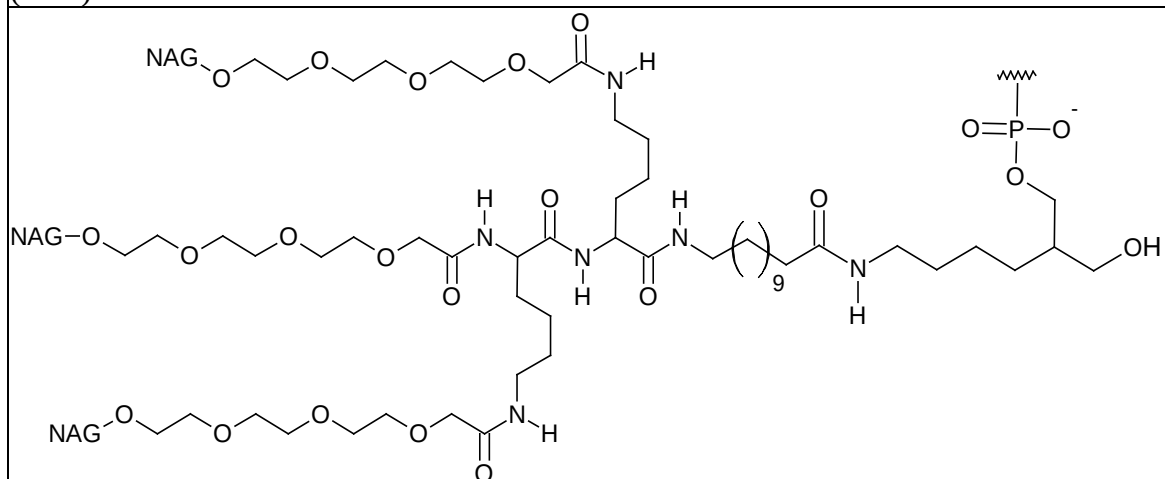
linkage towards 5' end of oligonucleotide



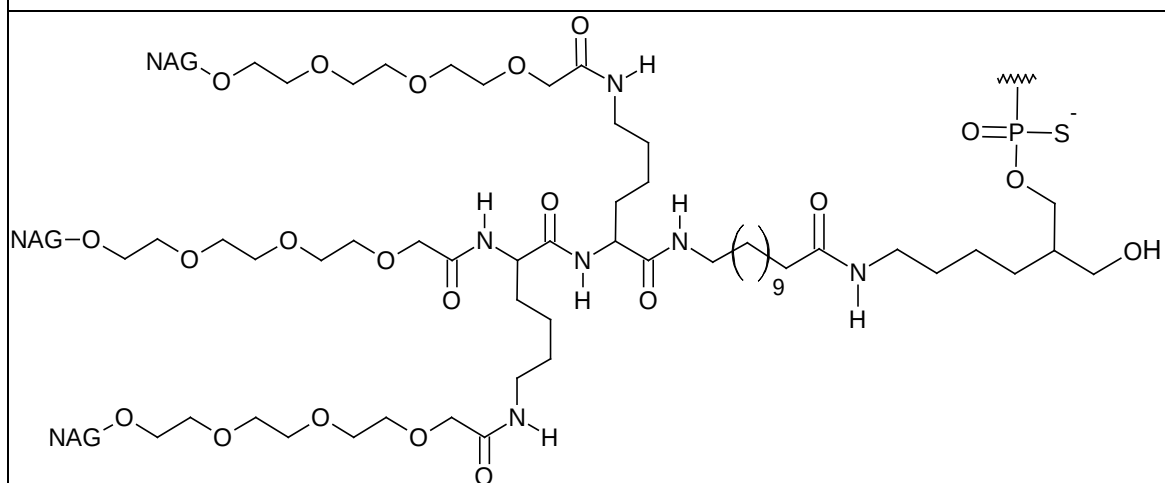
(invAb)



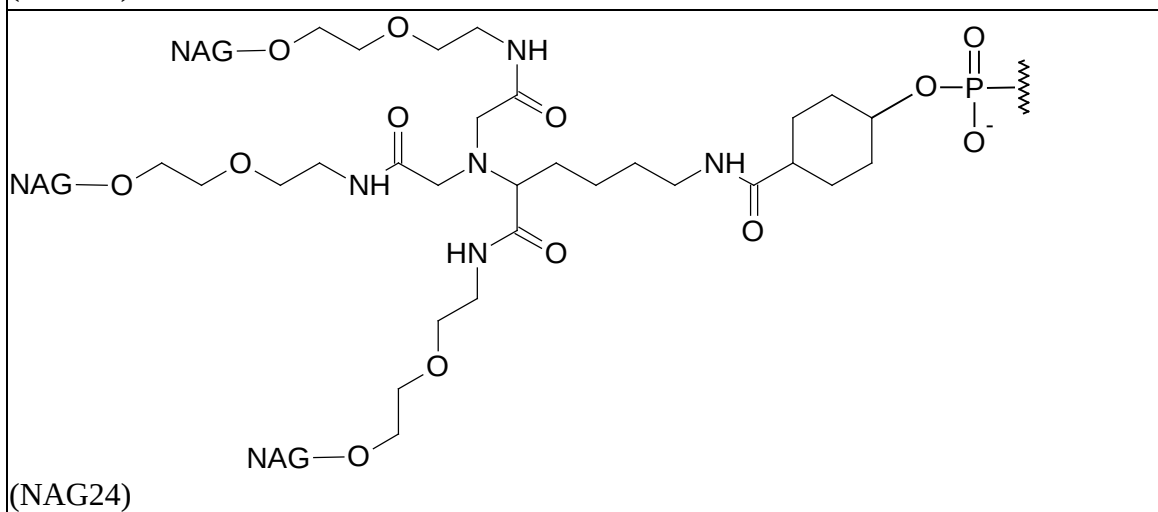
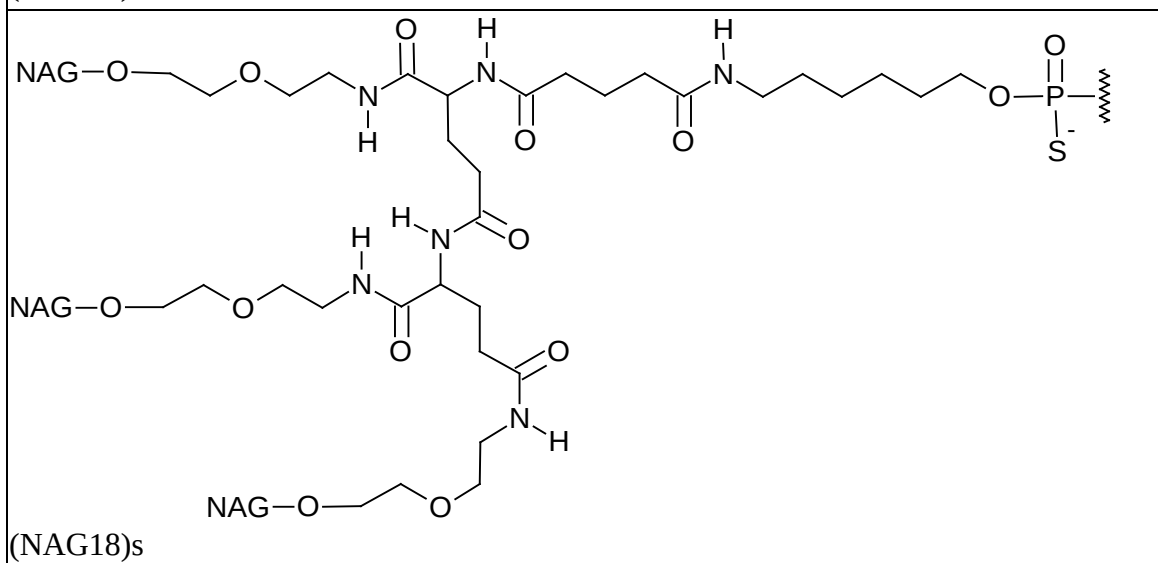
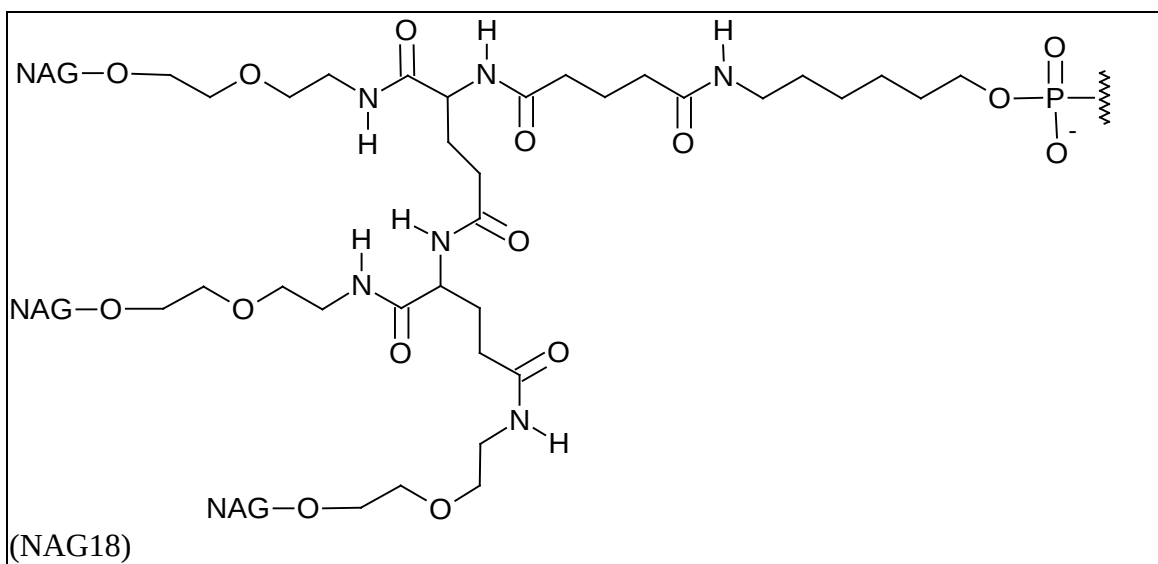
(PAZ)

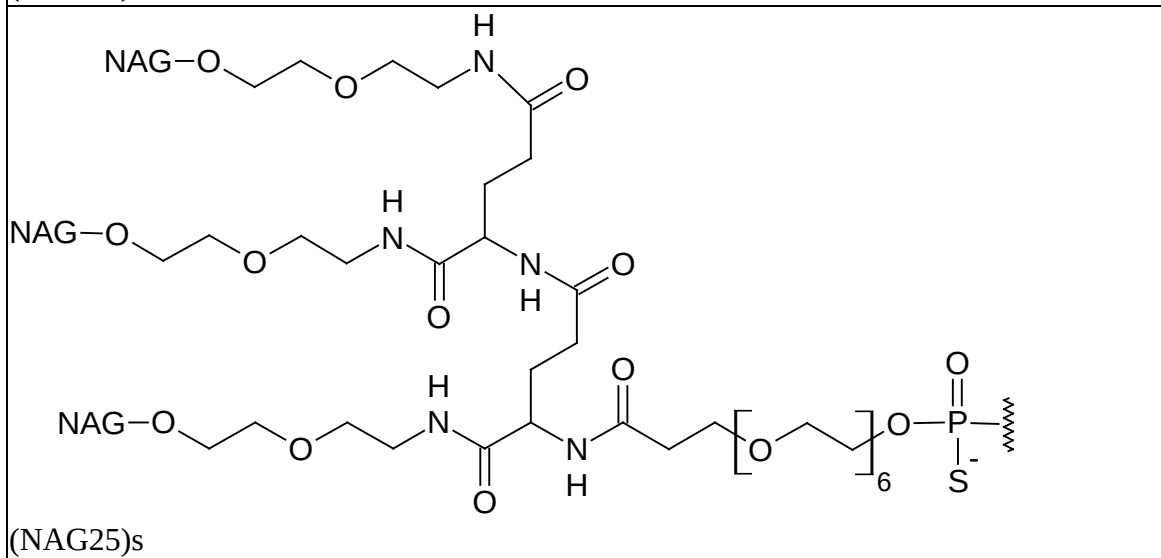
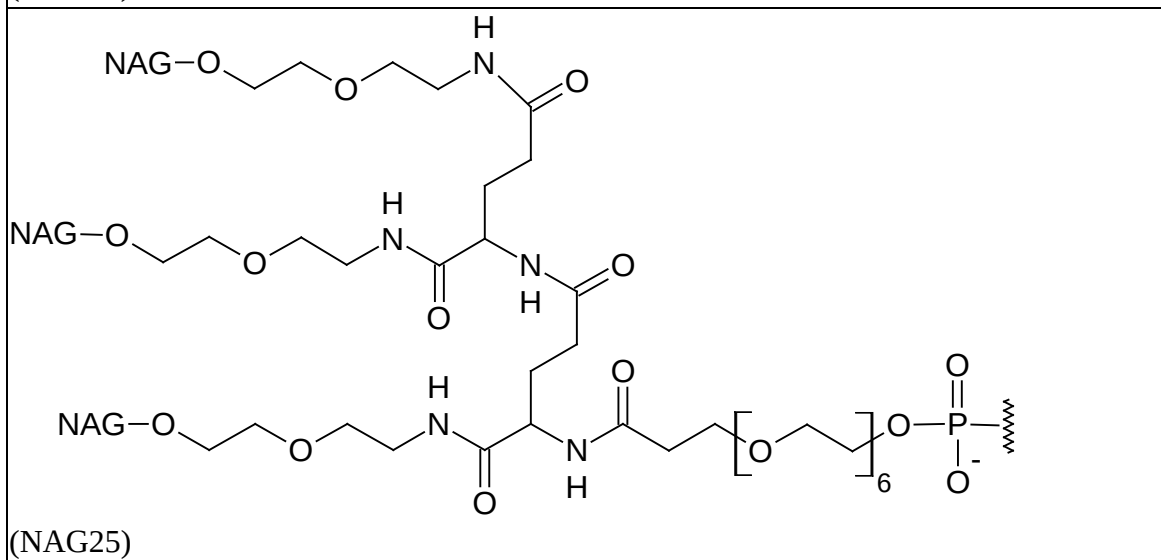
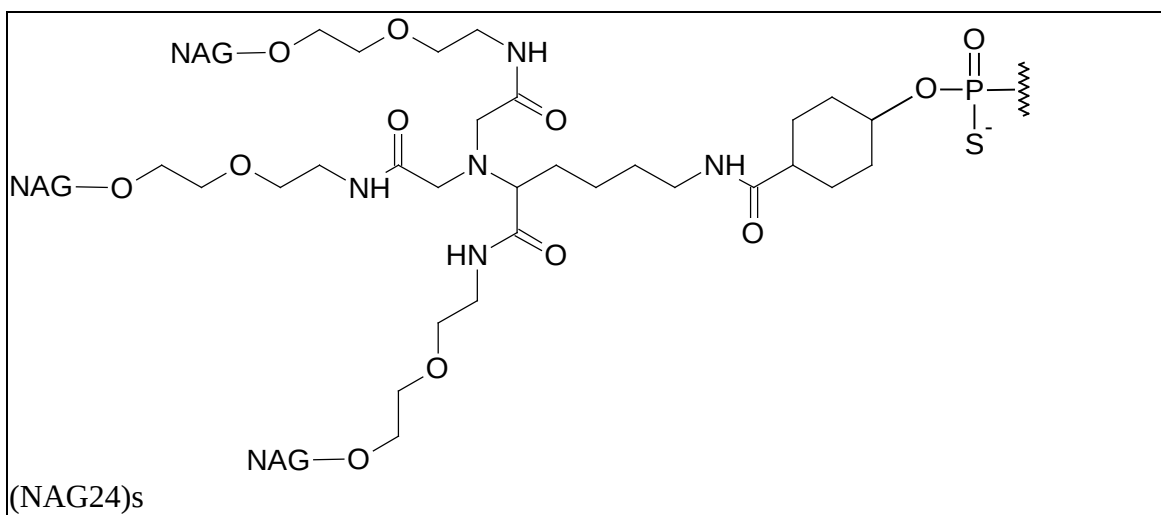


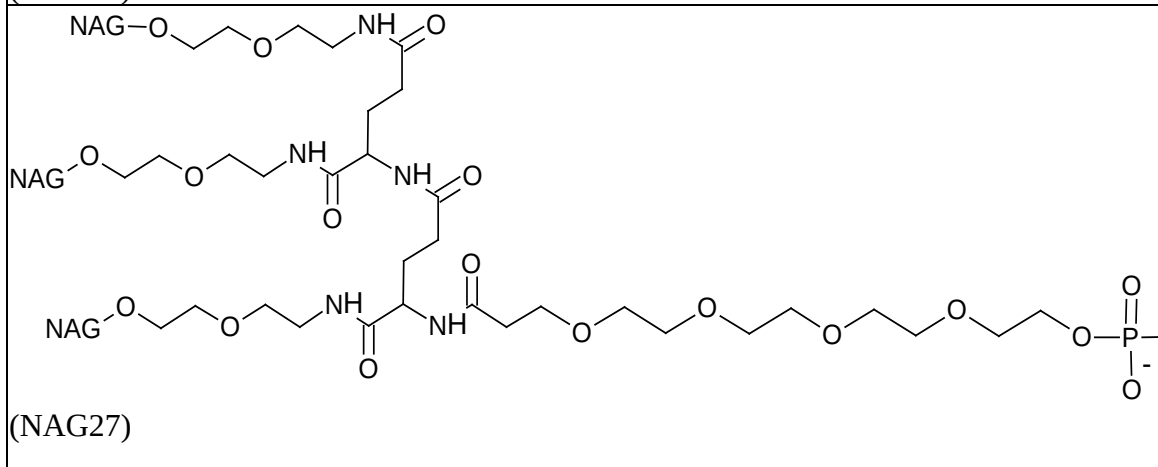
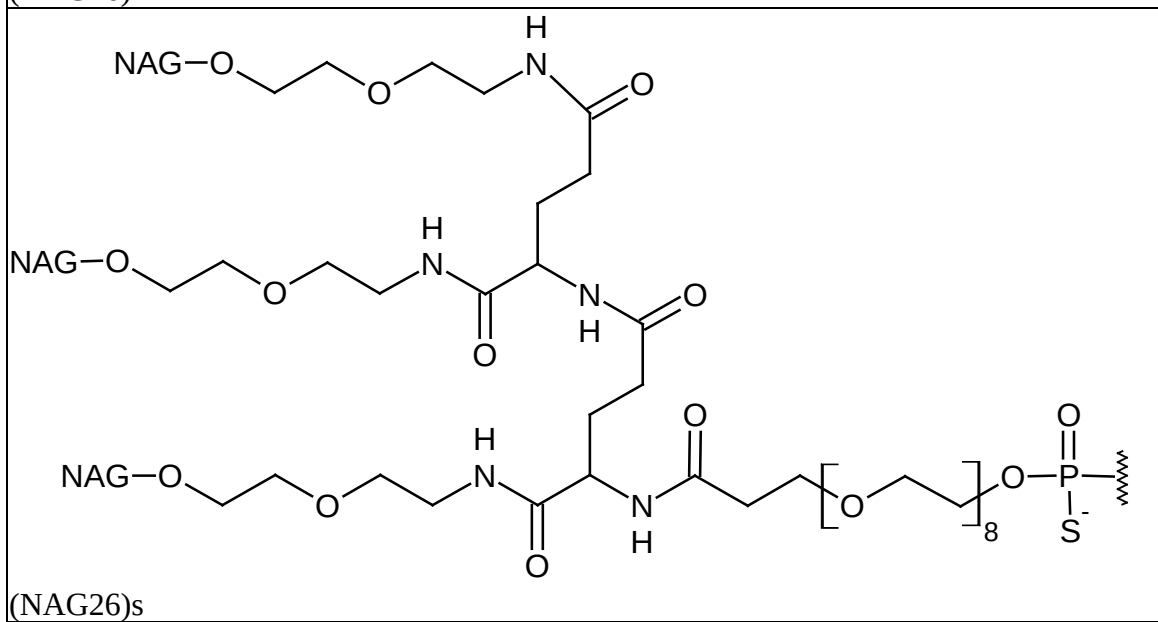
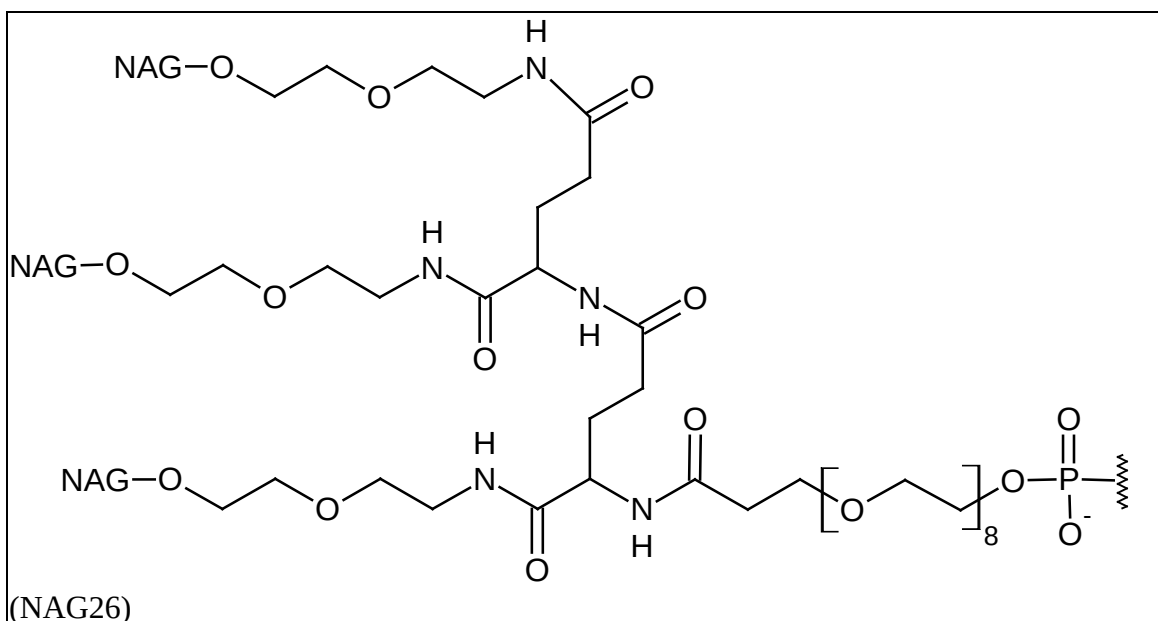
(NAG13)



(NAG13)s

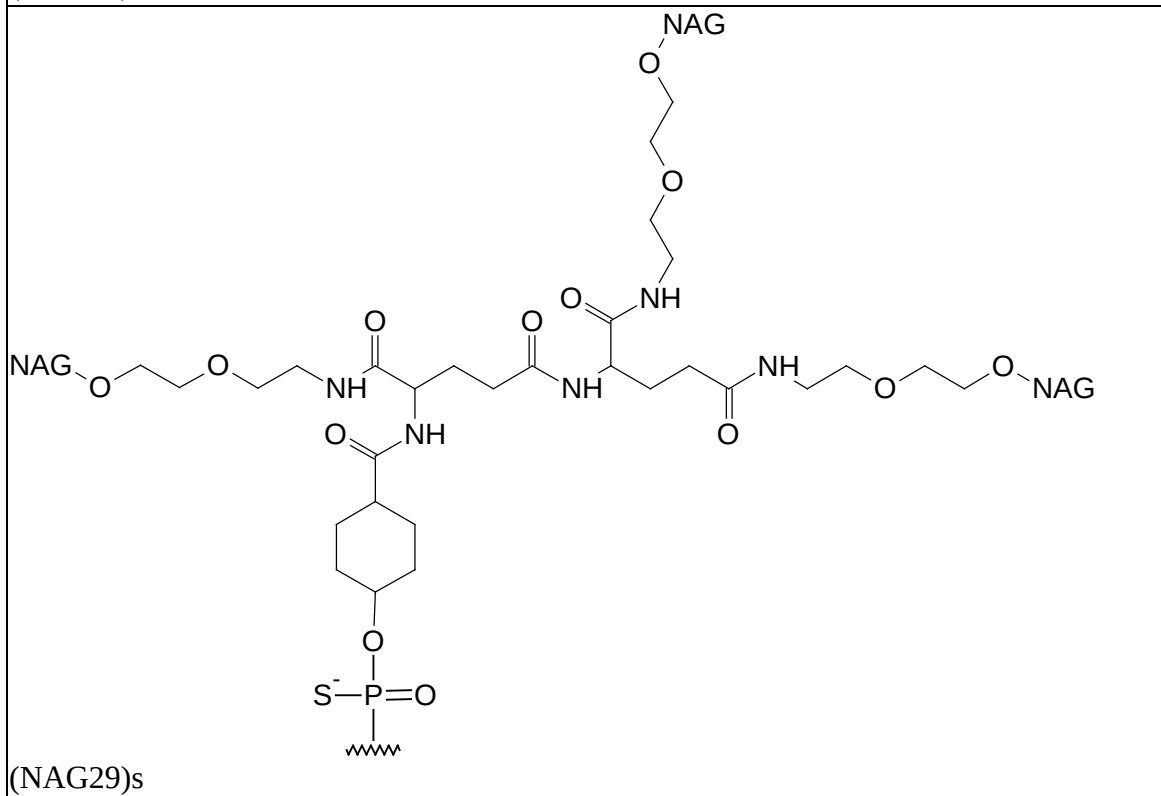
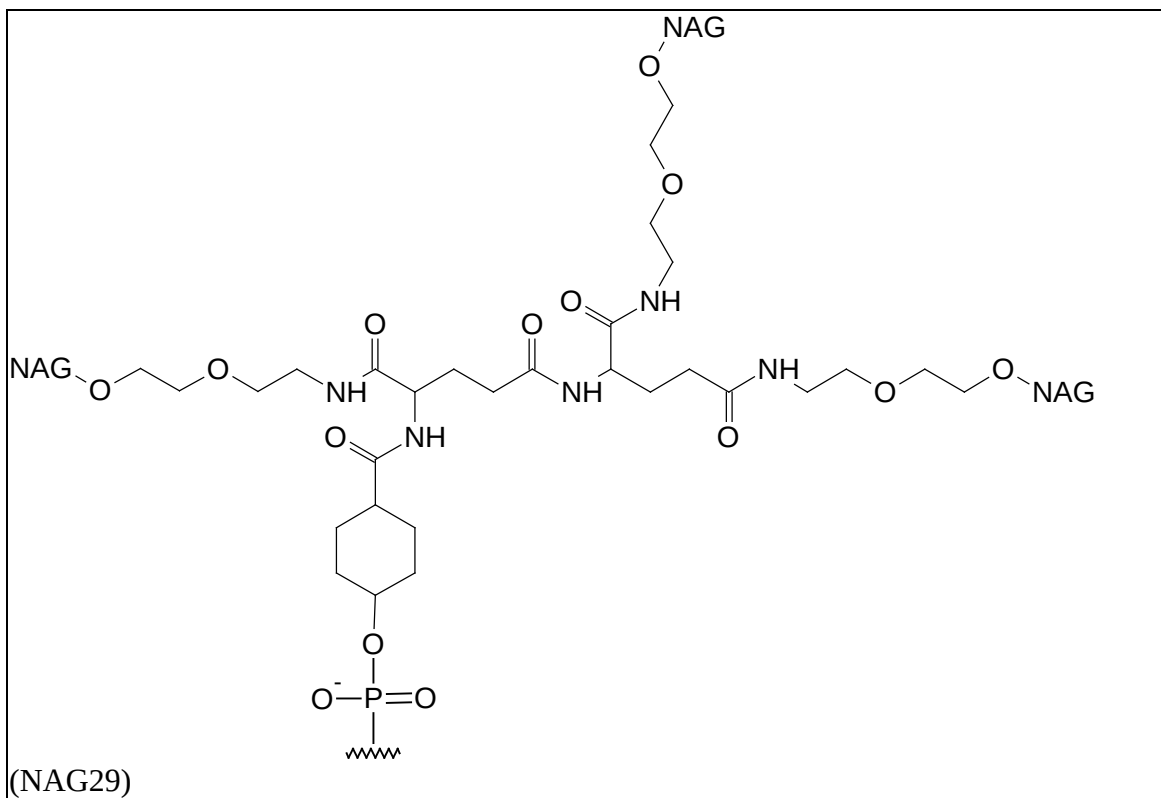


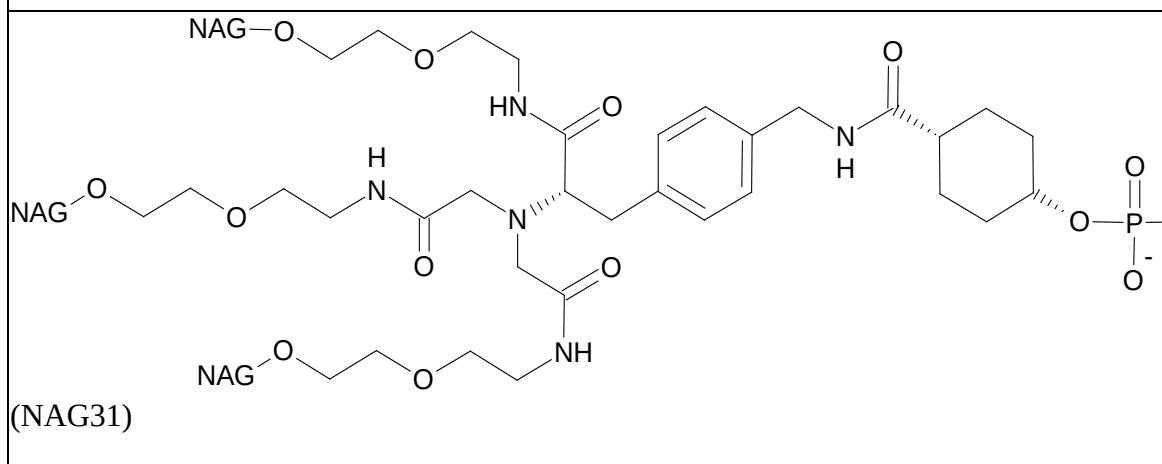
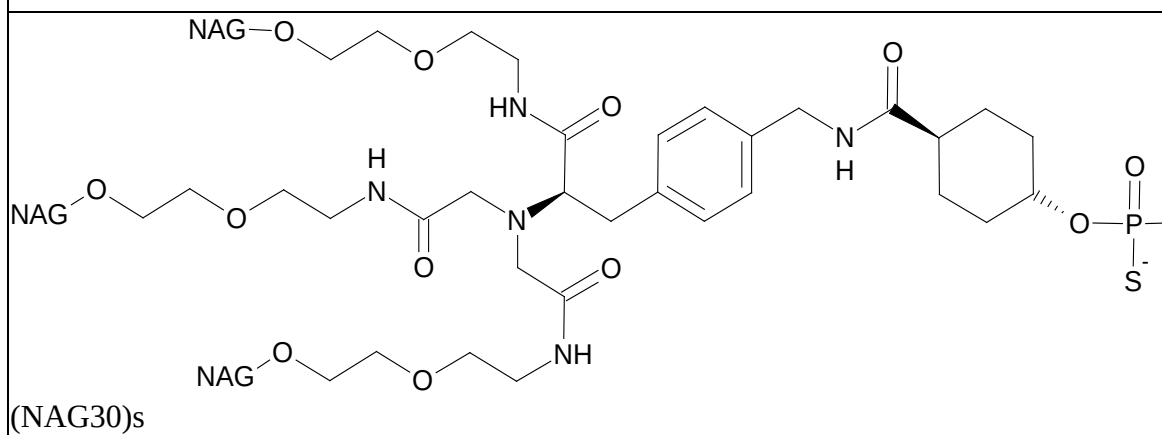
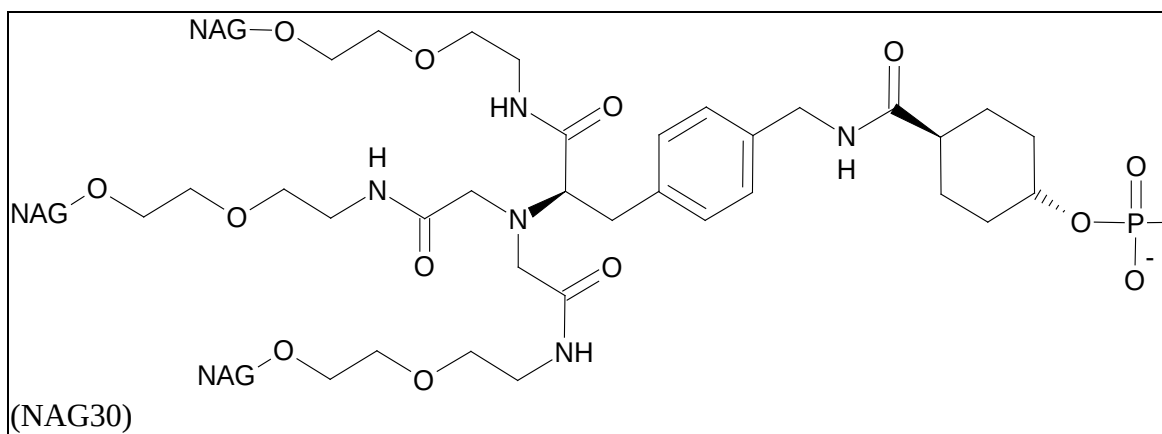


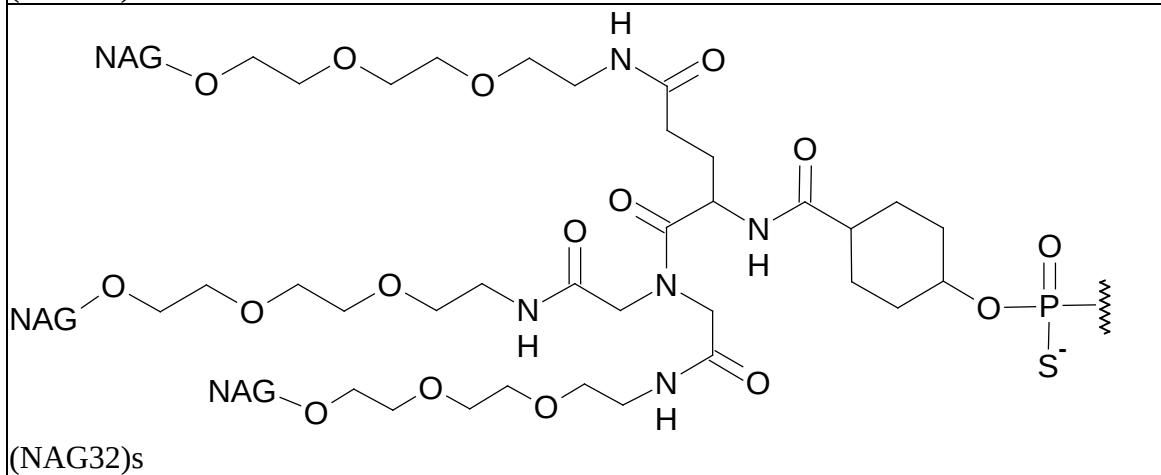
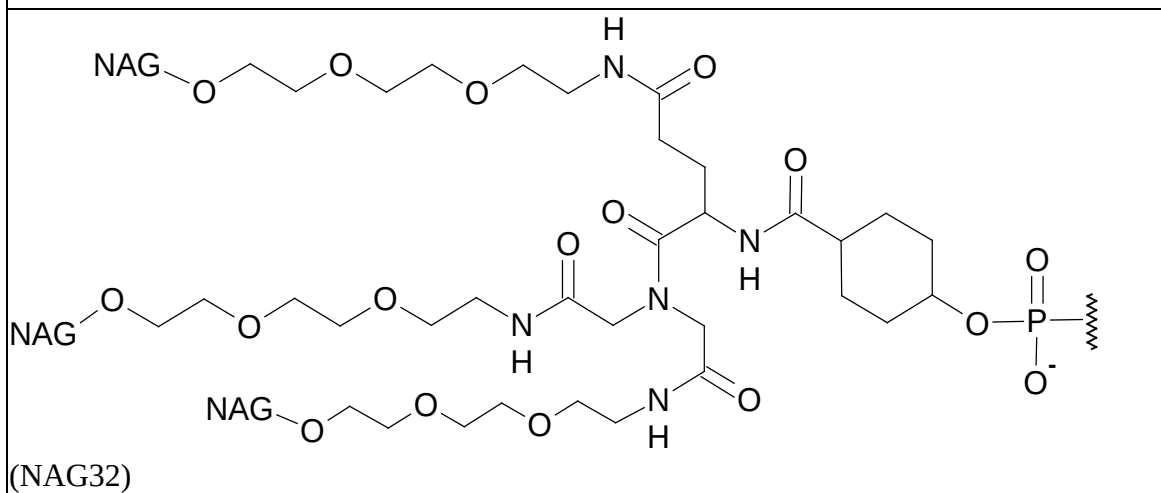
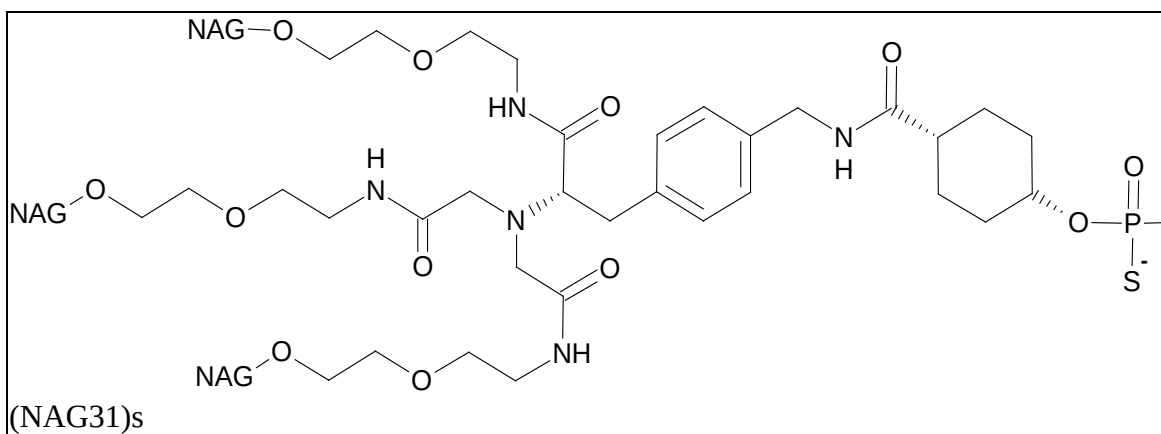


[illegible][illegible]

(NAG28)s

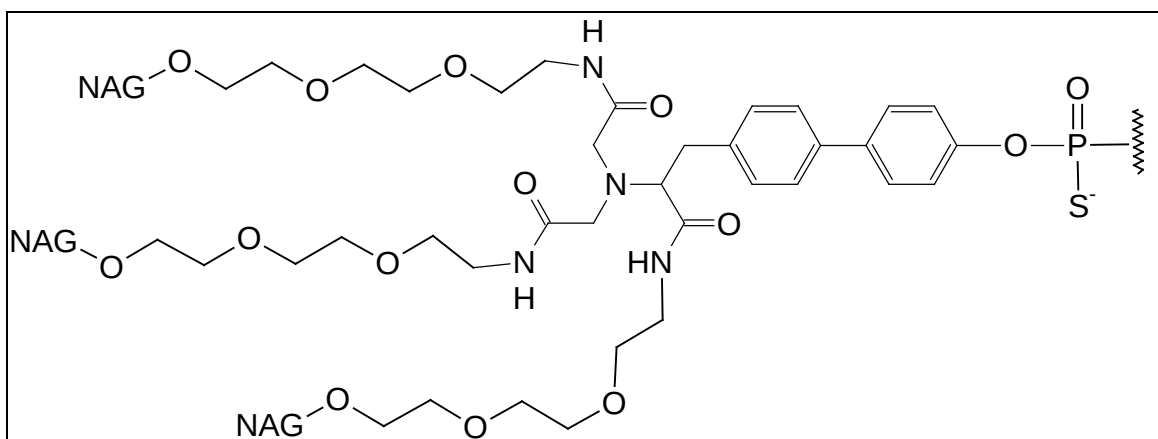




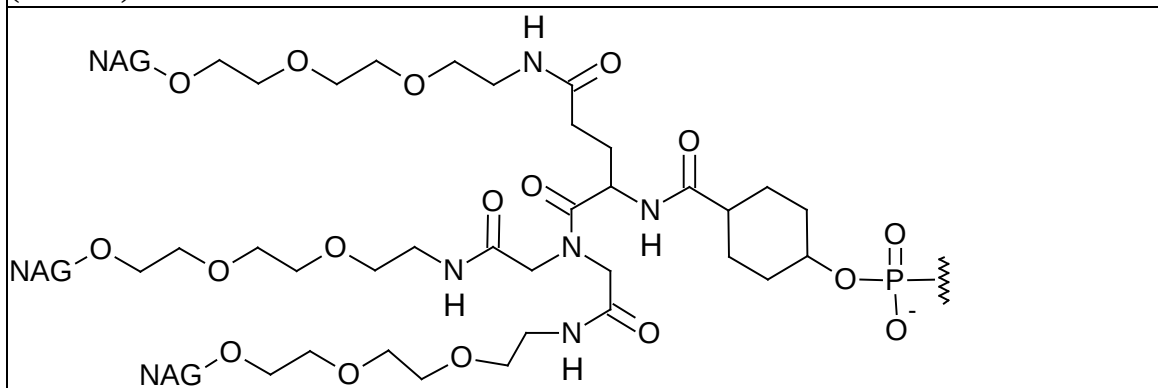


[illegible]CCOP(=O)([O-])c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)CC(=O)NCC(=O)NCC(=O)NCCOP(=O)([O-])c3ccc(cc3)-c4ccc(cc4)CC(=O)NCC(=O)NCCOP(=O)([O-])c5ccc(cc5)-c6ccc(cc6)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c7ccc(cc7)-c8ccc(cc8)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c9ccc(cc9)-c10ccc(cc10)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c11ccc(cc11)-c12ccc(cc12)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c13ccc(cc13)-c14ccc(cc14)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c15ccc(cc15)-c16ccc(cc16)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c17ccc(cc17)-c18ccc(cc18)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c19ccc(cc19)-c20ccc(cc20)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c21ccc(cc21)-c22ccc(cc22)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c23ccc(cc23)-c24ccc(cc24)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c25ccc(cc25)-c26ccc(cc26)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c27ccc(cc27)-c28ccc(cc28)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c29ccc(cc29)-c30ccc(cc30)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c31ccc(cc31)-c32ccc(cc32)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c33ccc(cc33)-c34ccc(cc34)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c35ccc(cc35)-c36ccc(cc36)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c37ccc(cc37)-c38ccc(cc38)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c39ccc(cc39)-c40ccc(cc40)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c41ccc(cc41)-c42ccc(cc42)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c43ccc(cc43)-c44ccc(cc44)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c45ccc(cc45)-c46ccc(cc46)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c47ccc(cc47)-c48ccc(cc48)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c49ccc(cc49)-c50ccc(cc50)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c51ccc(cc51)-c52ccc(cc52)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c53ccc(cc53)-c54ccc(cc54)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c55ccc(cc55)-c56ccc(cc56)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c57ccc(cc57)-c58ccc(cc58)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c59ccc(cc59)-c60ccc(cc60)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c61ccc(cc61)-c62ccc(cc62)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c63ccc(cc63)-c64ccc(cc64)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c65ccc(cc65)-c66ccc(cc66)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c67ccc(cc67)-c68ccc(cc68)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c69ccc(cc69)-c70ccc(cc70)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c71ccc(cc71)-c72ccc(cc72)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c73ccc(cc73)-c74ccc(cc74)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c75ccc(cc75)-c76ccc(cc76)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c77ccc(cc77)-c78ccc(cc78)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c79ccc(cc79)-c80ccc(cc80)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c81ccc(cc81)-c82ccc(cc82)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c83ccc(cc83)-c84ccc(cc84)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c85ccc(cc85)-c86ccc(cc86)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c87ccc(cc87)-c88ccc(cc88)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c89ccc(cc89)-c90ccc(cc90)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c91ccc(cc91)-c92ccc(cc92)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c93ccc(cc93)-c94ccc(cc94)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c95ccc(cc95)-c96ccc(cc96)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c97ccc(cc97)-c98ccc(cc98)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c99ccc(cc99)-c100ccc(cc100)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c101ccc(cc101)-c102ccc(cc102)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c103ccc(cc103)-c104ccc(cc104)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c105ccc(cc105)-c106ccc(cc106)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c107ccc(cc107)-c108ccc(cc108)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c109ccc(cc109)-c110ccc(cc110)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c111ccc(cc111)-c112ccc(cc112)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c113ccc(cc113)-c114ccc(cc114)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c115ccc(cc115)-c116ccc(cc116)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c117ccc(cc117)-c118ccc(cc118)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c119ccc(cc119)-c120ccc(cc120)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c121ccc(cc121)-c122ccc(cc122)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c123ccc(cc123)-c124ccc(cc124)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c125ccc(cc125)-c126ccc(cc126)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c127ccc(cc127)-c128ccc(cc128)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c129ccc(cc129)-c130ccc(cc130)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c131ccc(cc131)-c132ccc(cc132)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c133ccc(cc133)-c134ccc(cc134)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c135ccc(cc135)-c136ccc(cc136)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c137ccc(cc137)-c138ccc(cc138)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c139ccc(cc139)-c140ccc(cc140)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c141ccc(cc141)-c142ccc(cc142)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c143ccc(cc143)-c144ccc(cc144)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c145ccc(cc145)-c146ccc(cc146)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c147ccc(cc147)-c148ccc(cc148)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c149ccc(cc149)-c150ccc(cc150)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c151ccc(cc151)-c152ccc(cc152)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c153ccc(cc153)-c154ccc(cc154)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c155ccc(cc155)-c156ccc(cc156)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c157ccc(cc157)-c158ccc(cc158)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c159ccc(cc159)-c160ccc(cc160)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c161ccc(cc161)-c162ccc(cc162)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c163ccc(cc163)-c164ccc(cc164)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c165ccc(cc165)-c166ccc(cc166)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c167ccc(cc167)-c168ccc(cc168)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c169ccc(cc169)-c170ccc(cc170)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c171ccc(cc171)-c172ccc(cc172)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c173ccc(cc173)-c174ccc(cc174)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c175ccc(cc175)-c176ccc(cc176)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c177ccc(cc177)-c178ccc(cc178)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c179ccc(cc179)-c180ccc(cc180)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c181ccc(cc181)-c182ccc(cc182)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c183ccc(cc183)-c184ccc(cc184)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c185ccc(cc185)-c186ccc(cc186)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c187ccc(cc187)-c188ccc(cc188)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c189ccc(cc189)-c190ccc(cc190)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c191ccc(cc191)-c192ccc(cc192)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c193ccc(cc193)-c194ccc(cc194)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c195ccc(cc195)-c196ccc(cc196)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c197ccc(cc197)-c198ccc(cc198)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c199ccc(cc199)-c200ccc(cc200)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c201ccc(cc201)-c202ccc(cc202)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c203ccc(cc203)-c204ccc(cc204)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c205ccc(cc205)-c206ccc(cc206)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c207ccc(cc207)-c208ccc(cc208)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c209ccc(cc209)-c210ccc(cc210)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c211ccc(cc211)-c212ccc(cc212)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c213ccc(cc213)-c214ccc(cc214)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c215ccc(cc215)-c216ccc(cc216)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c217ccc(cc217)-c218ccc(cc218)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c219ccc(cc219)-c220ccc(cc220)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c221ccc(cc221)-c222ccc(cc222)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c223ccc(cc223)-c224ccc(cc224)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c225ccc(cc225)-c226ccc(cc226)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c227ccc(cc227)-c228ccc(cc228)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c229ccc(cc229)-c230ccc(cc230)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c231ccc(cc231)-c232ccc(cc232)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c233ccc(cc233)-c234ccc(cc234)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c235ccc(cc235)-c236ccc(cc236)CC(=O)NCCOP(=O)([O-])c237ccc(cc237)-c238ccc(cc238)CC(=O)NCCOP(=O)([

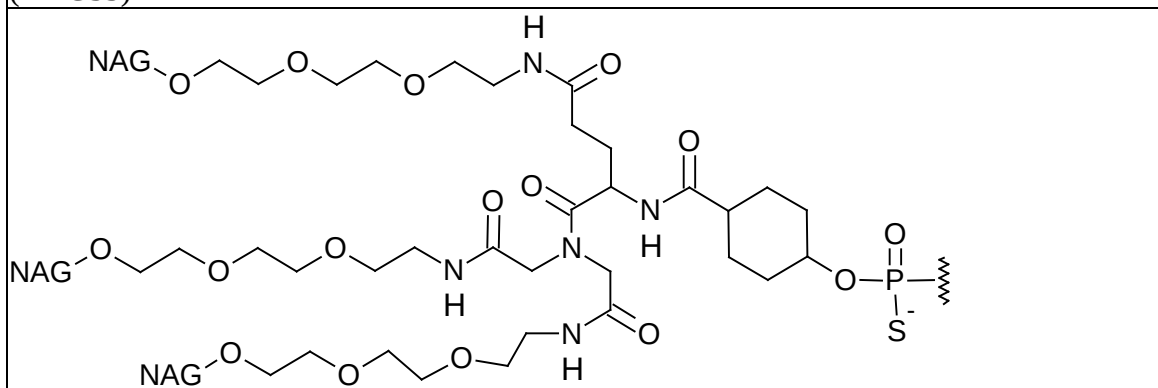
(NAG34)



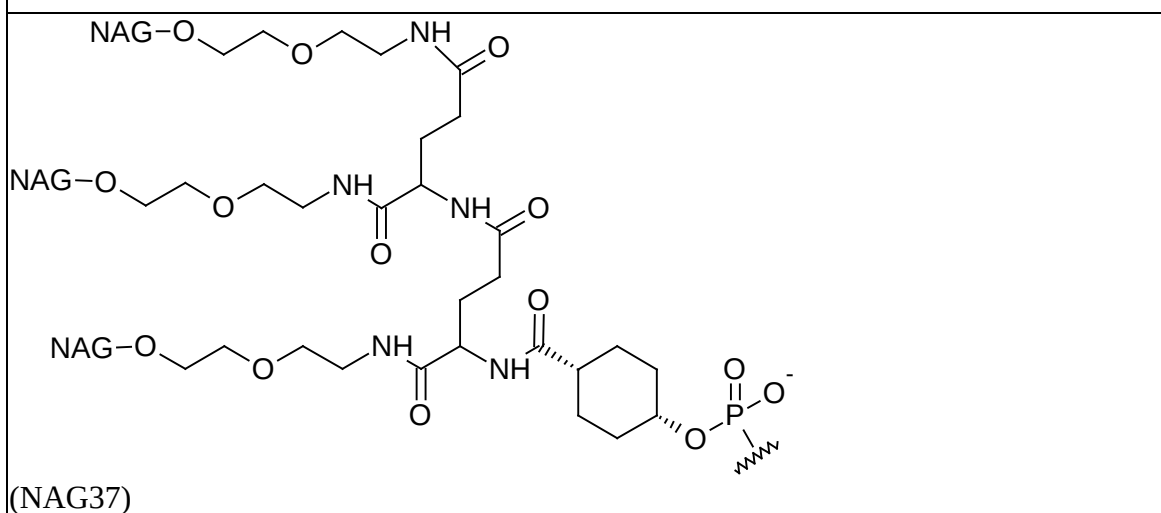
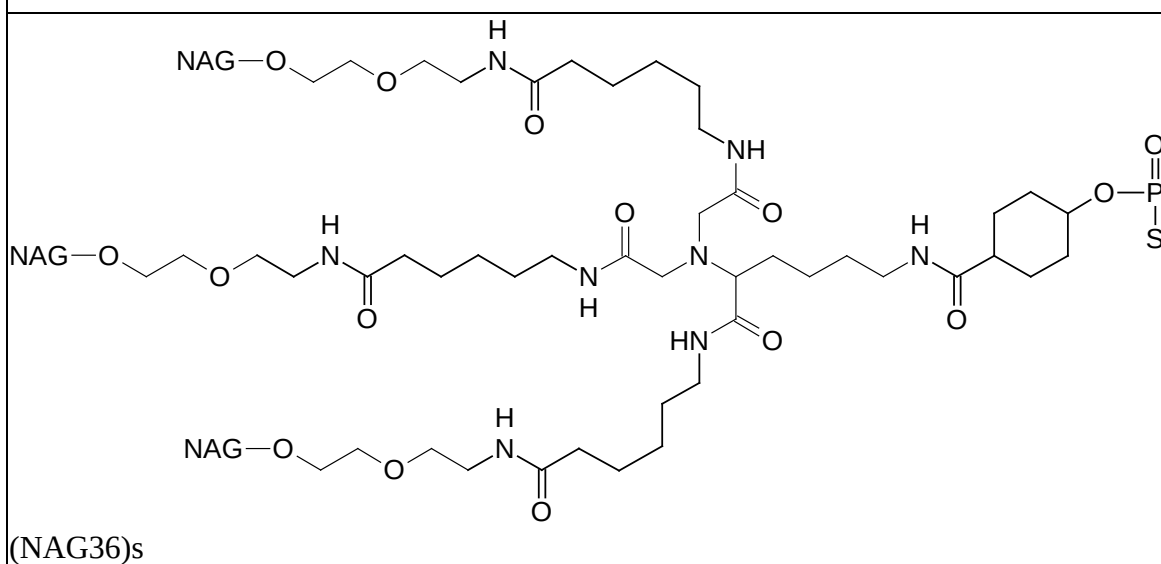
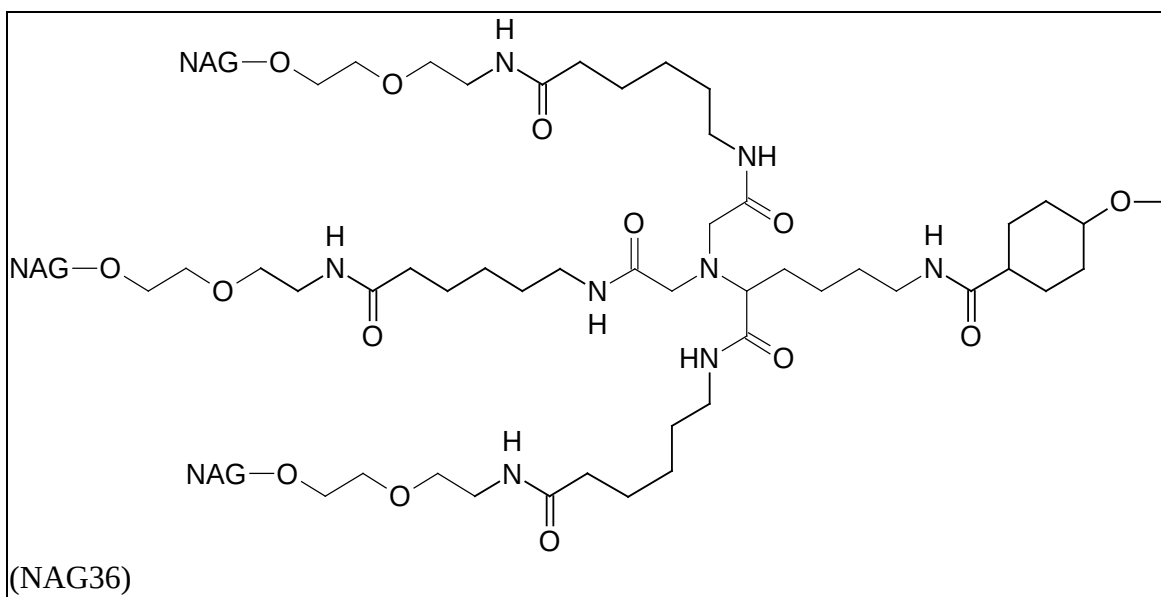
(NAG34)s

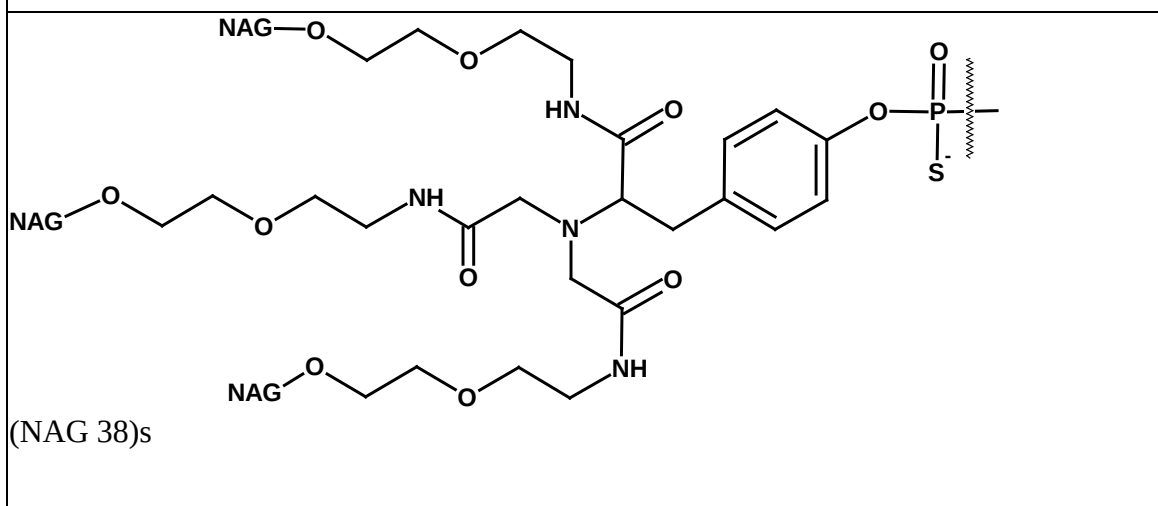
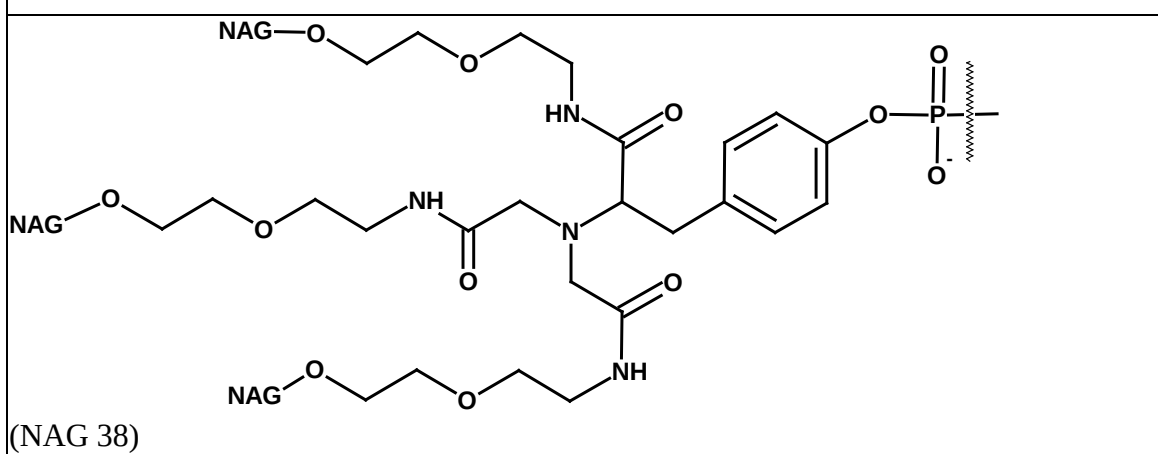
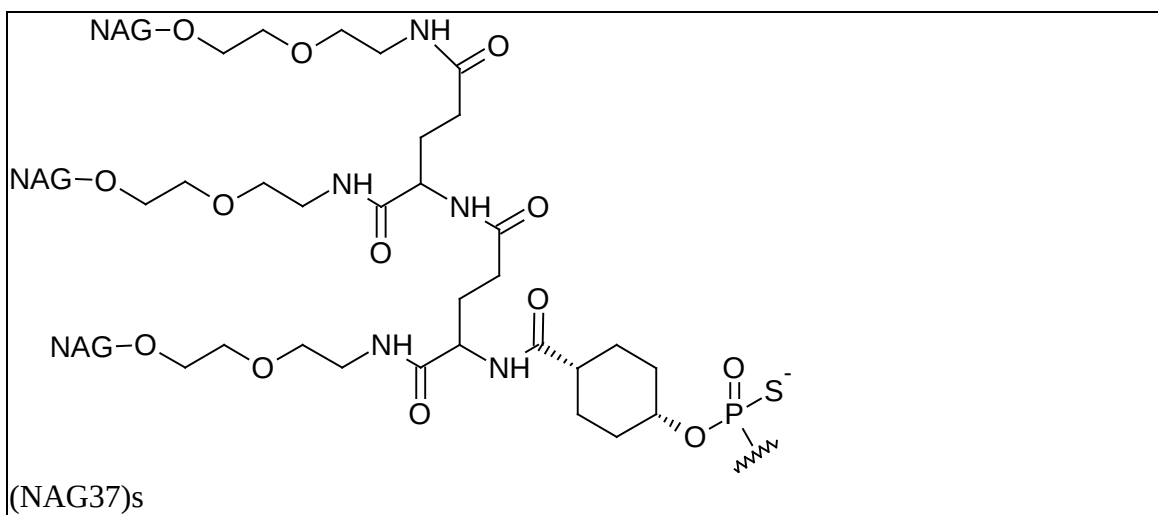


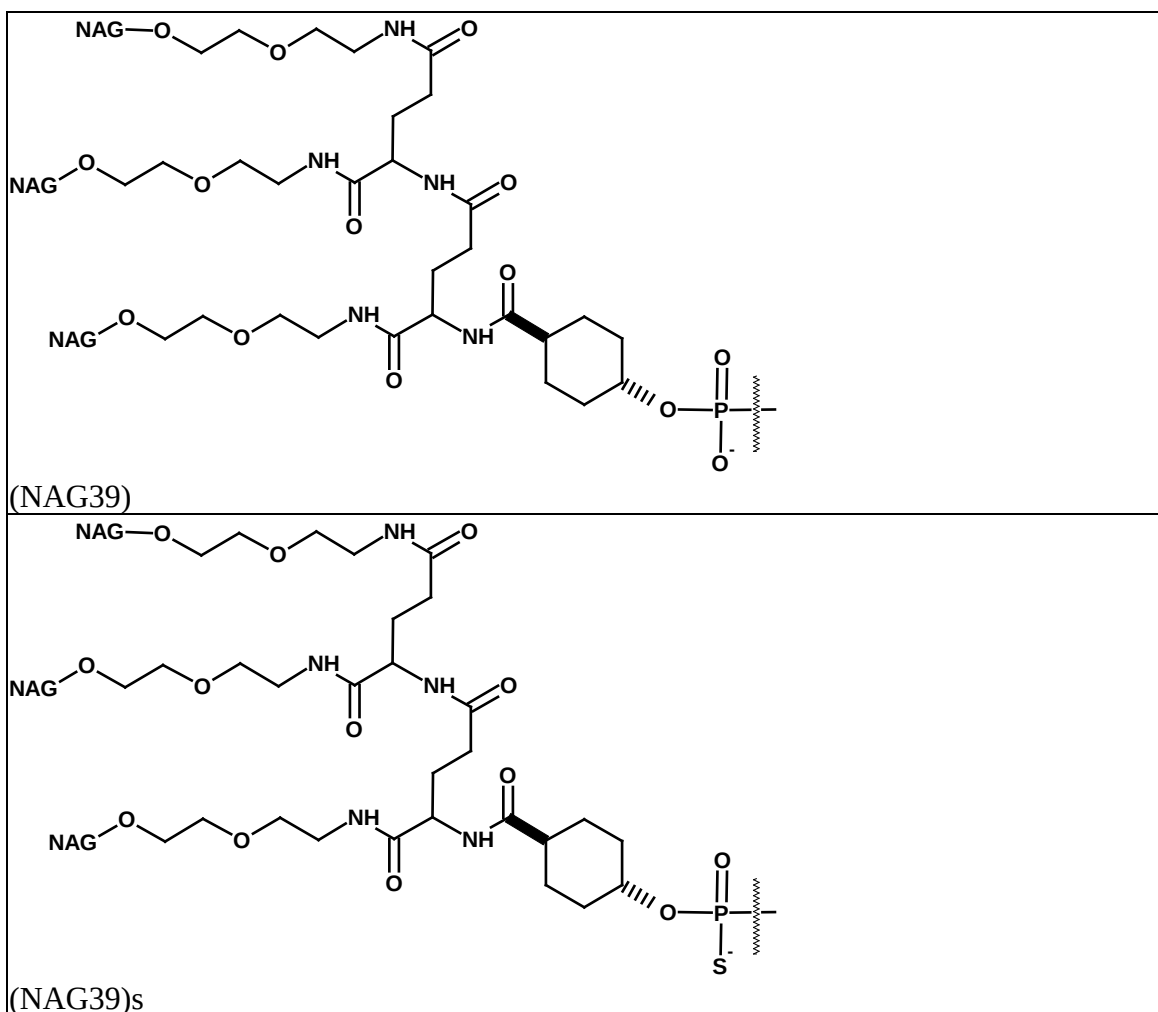
(NAG35)



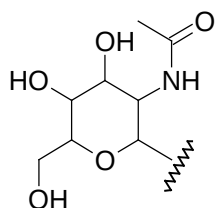
(NAG35)s







En cada una de las estructuras anteriores en la Tabla 7, NAG comprende una N-acetil-galactosamina u otro derivado de galactosa, como entenderá una persona experta en la técnica que está unido en vista de las estructuras anteriores y la descripción que se proporcionan en la presente. Por ejemplo, en algunas modalidades, NAG en las estructuras que proporcionan en la Tabla 7 se representa con la siguiente estructura:



(N-acetil-galactosamina)

Cada (NAGx) puede estar unido con un agente de iARN de APOC3 mediante un grupo fosfato (como en (NAG25), (NAG30), y (NAG31)), o un grupo fosforotioato, (como en (NAG25)s, (NAG29)s, (NAG30)s, (NAG31)s, o (NAG37)s), u otro grupo de enlace.



Grupo fosfato Grupo fosforotioato

Pueden emplearse otros grupos de enlace conocidos en la técnica.

En algunas modalidades, se puede usar un vehículo de administración para administrar un agente de iARN a una célula o tejido. Un vehículo de administración es un compuesto que mejora la administración del agente de iARN a una célula o tejido. Un vehículo de administración puede incluir, o consistir en, pero no se limita a: un polímero, tal como un polímero anfipático, un polímero activo de membrana, un péptido, un péptido de melitina, un péptido tipo melitina (MLP), un lípido, un polímero o péptido modificado de forma reversible, o una poliamina activa de membrana modificada de forma reversible. En algunas modalidades, los agentes de iARN se pueden combinar con lípidos, nanopartículas, polímeros, liposomas, micelas, DPC u otros sistemas de administración disponibles en la técnica. Los agentes de iARN también pueden conjugarse químicamente con grupos diana, lípidos (que incluyen de modo no taxativo derivados de colesterol y colesteril), nanopartículas, polímeros, liposomas, micelas, DPC (véase, por ejemplo WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169, y WO 2012/083185, WO 2013/032829, WO 2013/158141, cada uno de los cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia), u otros sistemas de administración disponibles en la técnica.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente se pueden preparar como composiciones o formulaciones farmacéuticas. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un agente de iARN de APOC3. Estas composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en la inhibición de la expresión del ARNm diana en una célula diana, un grupo de células, un tejido o un organismo. Las composiciones

farmacéuticas se pueden usar para tratar un sujeto con una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de la reducción del nivel de ARNm diana, o de la inhibición de la expresión del gen diana. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección que se beneficiaría de la reducción del nivel de ARNm diana, o una inhibición de la expresión del gen diana. En una modalidad, el método incluye administrar un agente de iARN de APOC3 enlazado con un ligando diana como se describe en la presente, a un sujeto a ser tratado. En algunas modalidades, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (que incluyen vehículos, portadores, diluyentes, y/o polímeros de administración) se agregan a las composiciones farmacéuticas que incluyen un agente de iARN de APOC3, formando así una formulación farmacéutica adecuada para administración *in vivo* a un sujeto, que incluye un ser humano.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen un agente de iARN de APOC3 y métodos descritos en la presente pueden reducir el nivel del ARNm diana en una célula, grupo de células, tejido o sujeto, que incluye: administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de iARN de APOC3 descrito en la presente, inhibiendo así la expresión de ARNm de APOC3 en el sujeto. En algunas modalidades, el sujeto fue identificado previamente como que tiene un aumento patogénico del gen diana en el tejido o célula diana.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas que incluyen un agente de iARN de APOC3 se usan para tratar o manejar presentaciones clínicas asociadas con niveles de TG elevados y/o sobreexpresión de ARNm de APOC3 en un sujeto. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente (que incluye profilácticamente) eficaz de una o más composiciones farmacéuticas se administra a un sujeto que necesita dicho tratamiento (que incluye prevención o manejo de síntomas, enfermedades o trastornos). En algunas modalidades, la administración de cualquiera de los agentes de iARN de APOC3 se puede usar para reducir la cantidad, la gravedad y/o frecuencia de los síntomas de una enfermedad en un sujeto.

Las composiciones farmacéuticas descritas que incluyen un agente de iARN de APOC3 se pueden usar para tratar al menos un síntoma en un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de la reducción o inhibición de la expresión de ARNm de APOC3. En algunas modalidades, al sujeto se le administra una cantidad terapéuticamente

eficaz de una o más composiciones farmacéuticas que incluyen un agente de iARN de APOC3 tratando así el síntoma. En otras modalidades, al sujeto se le administra una cantidad profilácticamente eficaz de uno o más agentes de iARN de APOC3, previniendo así al menos un síntoma.

La ruta de administración es la senda por la que un agente de iARN de APOC3 se pone en contacto con el cuerpo. En general, los métodos de administración de fármacos y oligonucleótidos y ácido nucleico para tratar un mamífero son conocidos en la técnica y se pueden aplicar a la administración de las composiciones descritas en la presente. Los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente se pueden administrar mediante una ruta adecuada en una preparación adaptada de forma adecuada a la ruta particular. Entonces, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar por inyección, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraarticular o intraperitoneal. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran mediante inyección subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen un agente de iARN de APOC3 descritas en la presente se pueden administrar a una célula, grupo de células, tejido o sujeto usando tecnologías de administración de oligonucleótido conocidas en la técnica. En general, cualquier método adecuado reconocido en la técnica por administrar una molécula de ácido nucleico (in vitro o in vivo) se puede adaptar para su uso con las composiciones descritas en la presente. Por ejemplo, la administración puede ser por administración local (por ejemplo, inyección directa, implantación o administración tópica), administración sistémica, o por vía subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, o parenteral, que incluye intracraneal (por ejemplo, intraventricular, intraparenquimal e intratecal), intramuscular, transdérmica, por inhalación (aerosol), nasal, oral, rectal, o tópica (que incluye bucal y sublingual). En determinadas modalidades, las composiciones se administran por inyección o infusión subcutánea o intravenosa.

Por lo tanto, en algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se formulan para la administración a un sujeto.

Como se usa en la presente, una composición farmacéutica o medicamento incluye una cantidad farmacológicamente eficaz de al menos uno de los compuestos terapéuticos descritos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes) son sustancias diferentes al ingrediente activo farmacéutico (API, producto terapéutico, por ejemplo, agente de iARN de APOC3) que se incluye intencionalmente en el sistema de administración del fármaco. Los excipientes no ejercen o no pretenden ejercer un efecto terapéutico en la dosificación deseada. Los excipientes pueden actuar para a) ayudar al procesamiento del sistema de administración del fármaco durante su fabricación, b) proteger, apoyar o potenciar la solubilidad, biodisponibilidad o aceptación del paciente del API, c) ayudar a la identificación del producto y/o d) potenciar cualquier otro atributo de la seguridad global, eficacia de administración del API durante el almacenamiento o uso. Un excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser una sustancia inerte o no.

Los excipientes incluyen de modo no taxativo: potenciadores de absorción, antiadherentes, agentes antiespumantes, antioxidantes, aglutinantes, agentes amortiguadores, portadores, agentes de revestimiento, colores, potenciadores de administración, polímeros de administración, dextrán, dextrosa, diluyentes, desintegrantes, emulsionantes, extensores, rellenos, sabores, deslizantes, humectantes, lubricantes, aceites, polímeros, conservantes, solución salina, sales, solventes, azúcares, agentes de suspensión, matrices de liberación sostenida, endulzantes, agentes espesantes, agentes de tonicidad, vehículos, agentes repelentes al agua y agentes humectantes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen dispersiones o soluciones acuosas estériles (cuando sean solubles en agua) y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o soluciones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, CREMOPHOR ELTM (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS). Los portadores adecuados deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debería conservar contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por

ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido) y mezclas adecuadas de estos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de la dispersión y utilizando tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición. Se puede provocar la absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante la inclusión en la composición de un agente que retarde la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un solvente adecuado con una o más combinaciones de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiere, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo esterilizado que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los mencionados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación incluyen el secado al vacío y liofilización que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente filtrada estérilmente de estos.

Las formulaciones adecuadas para la administración intraarticular pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril del fármaco que puede estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión microcristalina acuosa. Las formulaciones liposómicas o los sistemas de polímeros biodegradables también se pueden utilizar para presentar el fármaco para la administración intraarticular y oftálmica.

Los compuestos activos se pueden preparar con portadores que protegen los compuestos de la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, inclusive implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables o biocompatibles, tal como acetato de etilvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los expertos en la técnica conocen métodos para la preparación de estas formulaciones. Las suspensiones liposomales también se puede usar como portadores farmacéuticamente

aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente estadounidense No. 4,522,811.

Los agentes de iARN de APOC3 se pueden formular en composiciones en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Las formas de dosificación unitaria se refieren a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos que se desean tratar, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico necesario. La especificación de las formas de dosificación unitaria de la descripción están impuestas por y dependen directamente de las características exclusivas del compuesto activo y el efecto terapéutico que se desea lograr y las limitaciones inherentes en la técnica de formación de compuestos con dicho compuesto activo para el tratamiento de individuos.

Una composición farmacéutica puede contener otros componentes adicionales que se encuentran comúnmente en las composiciones farmacéuticas. Dichos componentes adicionales incluyen de modo no taxativo: antipruriginosos, astringentes, anestesia local, analgésicos, antihistaminas o a agentes antiinflamatorios (por ejemplo, acetaminofeno, NSAID, difenhidramina, etc). También se comprende que las células, tejidos u órganos aislados que expresan o comprenden los agentes de iARN definidos en la presente se pueden usar como “composiciones farmacéuticas”. Tal como se usa en la presente, “cantidad farmacológicamente eficaz”, “cantidad terapéuticamente eficaz” o simplemente “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de agente de iARN para producir un resultado preventivo, terapéutico, o farmacológico.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente comprenden además el paso de administrar un segundo tratamiento o producto terapéutico además de administrar un agente de iARN descrito en la presente. En algunas modalidades, el segundo producto terapéutico es otro agente de iARN de APOC3 (por ejemplo un agente de iARN de APOC3 que se dirige a una secuencia diferente dentro de la APOC3 diana). En otras modalidades, el segundo producto terapéutico puede ser un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o un aptámero.

Generalmente, una cantidad eficaz de un compuesto activo estará en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 100 mg/kg del peso corporal/día, por ejemplo, de alrededor de 1,0 a alrededor de 50 mg/kg del peso corporal/día. En algunas modalidades, una cantidad eficaz de un compuesto activo estará en el intervalo de alrededor de 0,25 a alrededor de 5 mg/kg del peso corporal por dosis. En algunas modalidades, una cantidad eficaz de un ingrediente activo estará en el intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor de 4 mg/kg del peso corporal por dosis. La cantidad administrada también posiblemente dependerá de dichas variables como el estado general de salud del paciente, la eficacia biológica relativa del compuesto administrado, la formulación del fármaco, la presencia y tipos de excipientes en la formulación, y la ruta de administración. También, se entenderá que la dosificación inicial administrada puede en algunos casos aumentar más allá del nivel superior para alcanzar rápidamente el nivel en sangre o el nivel en tejido deseado, o la dosificación inicial puede en algunos casos ser menor que el óptimo.

Para el tratamiento de enfermedad o para la formación de un medicamento o composición para tratamiento de una enfermedad, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente que incluyen un agente de iARN de APOC3 se pueden combinar con un excipiente o con un segundo un agente terapéutico o tratamiento que incluye de modo no taxativo: un segundo u otro agente de iARN, un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, péptido y/o un aptámero.

Los agentes de iARN de APOC3 descritos, cuando se agregan a excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, se pueden empaquetar en kits, recipientes, paquetes o dispensadores. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden estar empaquetadas en jeringas precargadas o viales.

Métodos de tratamiento e inhibición de expresión

Los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente se pueden usar para tratar un sujeto (por ejemplo, un ser humano u otro mamífero) con una enfermedad o trastorno que se beneficiaría con la administración del compuesto. En algunas modalidades, los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente se pueden usar para tratar un sujeto (por ejemplo un ser humano) con una enfermedad o trastorno que se beneficiaría con una reducción y/o una inhibición de la expresión de ARNm de APOC3, por ejemplo, un sujeto al que se le

diagnosticó o en riesgo de desarrollar síntomas relacionados con obesidad, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, metabolismo de colesterol y/o lípidos anormal, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria, pancreatitis mediada por hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo II, síndrome de quilomicronemia familiar, lipodistrofia parcial familiar y/u otros trastornos y enfermedades metabólicos.

Al sujeto se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los uno o más agentes de iARN. El sujeto puede ser un ser humano, paciente o paciente humano. El sujeto puede ser un adulto, adolescente, niño/a o infante. La administración de una composición farmacéutica descrita en la presente puede ser a un ser humano o animal.

En algunas modalidades, el agente de iARN de APOC3 descrito en la presente se usa para tratar un sujeto con una enfermedad o trastorno relacionados con APOC3. En algunas modalidades, los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente se usan para tratar un sujeto que se beneficiaría con una reducción y/o inhibición de la expresión del gen APOC3. En algunas modalidades, los agentes de iARN de APOC3 descritos se usan para tratar (incluido profilácticamente) al menos un síntoma o estado patológico mediado al menos en parte por la expresión del gen APOC3. Al sujeto se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los uno o más agentes de iARN descritos. En algunas modalidades, al sujeto se le administra una cantidad profilácticamente eficaz de cualesquiera uno o más agentes de iARN descritos, previniendo así al menos un síntoma.

En determinadas modalidades, la presente invención proporciona métodos de tratamiento de enfermedades, trastornos, afecciones o estados patológicos mediados al menos en parte por expresión de APOC3, en un paciente que lo necesita, donde los métodos incluyen administrarle al paciente cualquiera de los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente.

En algunas modalidades, los agentes de iARN de APOC3 se usan para tratar o manejar una presentación clínica de un sujeto con un trastorno o enfermedad relacionada con APOC3. Al sujeto se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los agentes de iARN de APOC3 o composiciones que contienen el agente de iARN de APOC3 descritos

en la presente. En algunas modalidades, el método comprende administrar una composición que comprende un agente de iARN de APOC3 descrito en la presente a un sujeto que va a ser tratado.

En algunas modalidades, el nivel de expresión génica y/o el nivel de ARNm de un gen APOC3 en un sujeto a quien se le administra un agente de iARN de APOC3 descrito, se reduce en al menos alrededor de 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o más de 99% con relación al sujeto antes de administrarle el agente de iARN de APOC3 o a un sujeto que no recibe el agente de iARN de APOC3. El nivel de expresión génica y/o el nivel de ARNm en el sujeto se reducen en una célula, grupo de células y/o tejido del sujeto.

En algunas modalidades, el nivel de proteína de APOC3 en un sujeto a quien se le administró un agente de iARN de APOC3 descrito, se reduce en al menos alrededor de 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o más de 99% con relación al sujeto antes de administrarle el agente de iARN de APOC3 o a un sujeto que no recibe el agente de iARN de APOC3. El nivel de proteína en el sujeto se reduce en una célula, grupo de células, tejido, sangre y/u otro fluido del sujeto.

En algunas modalidades, los niveles de triglicéridos (TG) en un sujeto a quien se le administró un agente de iARN de APOC3 descrito, se reduce en al menos alrededor de 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o más de 99% con relación al sujeto antes de administrarle el agente de iARN de APOC3 o a un sujeto que no recibe el agente de iARN de APOC3. El nivel de TG en el sujeto puede reducirse en una célula, grupo de células, tejido, sangre y/u otro fluido del sujeto.

En algunas modalidades, los niveles de colesterol total en un sujeto a quien se le administró un agente de iARN de APOC3 descrito, se reduce en al menos alrededor de 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o más de 99% con relación al sujeto antes de administrarle el agente de iARN de APOC3 o a un sujeto que no recibe el agente de iARN de APOC3. En algunas modalidades, los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en un sujeto a quien se le

administró un agente de iARN de APOC3 descrito, se reduce en al menos alrededor de 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o más de 99% con relación al sujeto antes de administrarle el agente de iARN de APOC3 o a un sujeto que no recibe el agente de iARN de APOC3. Los niveles de colesterol total y/o los niveles de colesterol de LDL en el sujeto pueden reducirse en una célula, grupo de células, tejido, sangre y/u otro fluido del sujeto.

Una reducción en los niveles de expresión génica, ARNm, niveles de proteína de APOC3, niveles de TG, niveles de colesterol y niveles de colesterol de LDL se puede evaluar mediante cualquier método conocido en la técnica. Como se usa en la presente, una reducción o disminución del nivel de ARNm y/o nivel de proteína de APOC3 se denomina conjuntamente en la presente reducción o disminución de APOC3 o inhibición o reducción o "knock-down" de la expresión de APOC3. Los Ejemplos descritos en la presente ilustran métodos conocidos para evaluar la inhibición de la expresión del gen APOC3.

Células, tejidos, órganos y organismos no humanos

Se contemplan células, tejidos, órganos y organismos no humanos que incluyen al menos uno de los agentes de iARN de APOC3 descritos en la presente. La célula, tejido, órgano u organismo no humanos se realiza mediante la administración del agente de iARN a la célula, órgano, tejido u organismo no humanos.

Las modalidades y los ítems descritos anteriormente se ilustran ahora con los siguientes ejemplos no taxativos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Síntesis de agentes de iARN de APOC3.

Los dúplex de agente de iARN de APOC3 que se muestran en la Tabla 3 y Tabla 6 anteriormente, se sintetizaron de acuerdo con los siguientes procedimientos generales:

A. *Síntesis.* Las cadenas sentido y antisentido de los agentes de iARN de APOC3 se sintetizaron de acuerdo con tecnología de fosforamidita en fase sólida usada en la síntesis de oligonucleótidos. Dependiendo de la escala, se usó MerMade96E® (Bioautomation),

MerMade12® (Bioautomation), o OP Pilot 100 (GE Healthcare). La síntesis se realizaron en un soporte sólido de vidrio de poro controlado (CPG, 500 Å o 600Å, obtenido de Prime Synthesis, Aston, PA, EUA). Todas las fosforamiditas de ARN modificadas 2' se adquirieron en Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, EUA). Específicamente, se usaron las siguientes 2' -O-metil fosforamiditas: (5' -O-dimetoxitritil-N⁶-(benzoyl)-2' -O-metil-adenosina-3' -O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamidita, 5' -O-dimetoxi-tritil-N⁴-(acetil)-2' -O-metil-citidina-3' -O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamidita, (5' -O-dimetoxitritil-N²-(isobutiril)-2' -O-metil-guanosina-3' -O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamidita, y 5' -O-dimetoxitritil-2' -O-metil-uridina-3' -O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamidita. Las 2'-desoxi -2'-fluoro-fosforamidita tenían los mismos grupos protectores que las 2'-O-metil amiditas. Las 5'-dimetoxitritil-2'-O-metil-inosina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamiditas se adquirieron de Glen Research (Virginia) or Hongene Biotech. Las (3' -O-dimetoxitritil-2' -desoxiribosa-5' -O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamiditas abásicas invertidas se adquirieron en ChemGenes (Wilmington, MA, EUA). La 5'-(4,4'-dimetoxitritil)-2',3'-seco-uridina, 2'-benzoyl-3'-[(2- cianoetil)-(N,N- diisopropil)]-fosforamidita también se adquirió de Thermo Fisher Scientific o Hongene Biotech. La 5'-O-dimetoxitritil-N²,N⁶-(fenoxiacetato)-2'-O-metil-diaminopurina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamidita se obtuvo de ChemGenes o Hongene Biotech.

El ligando diana que contiene fosforamiditas se disolvió en diclorometano anhidro o acetonitrilo anhidro (50 mM), mientras que otras amiditas se disolvieron en acetonitrilo anhidro (50 mM), o dimetilformamida anhidra y se agregaron tamices moleculares (3Å). Se usó 5-Benciltio-1H-tetrazol (BTT, 250 mM en acetonitrilo) o 5-Eiltio-1H-tetrazol (ETT, 250 mM en acetonitrilo) como solución activadora. Los tiempos de acoplamiento fueron 12 min (ARN), 15 min (ligando diana), 90 seg (2'OMe), y 60 seg (2'F). Para introducir enlaces fosforotioato, se usó una solución 100 mM de 3-fenil 1,2,4-ditiazolina-5-ona (POS, obtenida de PolyOrg, Inc., Leominster, MA, EUA) en acetonitrilo anhidro. A menos que se identifique específicamente como agente de iARN "desnudo" que no tiene ligando diana presente, cada uno de los dúplex de agente de iARN de APOC3 sintetizados y evaluados en

los siguientes Ejemplos usaron N-acetil galactosamina como "NAG" en las estructuras químicas de ligando diana representadas en la Tabla 7.

B. Escisión y desprotección de oligómero unido a soporte. Después de finalizada la síntesis de fase sólida, el soporte sólido seco se trató con una solución de volumen 1:1 de 40 % en peso de metilamina en agua y 28% de solución de hidróxido de amonio (Aldrich) durante 1,5 horas a 30 °C. La solución se evaporó y el residuo sólido se reconstituyó en agua (véase a continuación).

C. Purificación Los oligómeros brutos se purificaron por HPLC de intercambio aniónico usando columna TSKgel SuperQ-5PW 13µm y sistema Shimadzu LC-8. El amortiguador A era 20 mM Tris, 5 mM EDTA, pH 9,0 y contenía 20% de acetonitrilo y el amortiguador B era igual al amortiguador A con la adición de 1,5 M de cloruro de sodio. Los rastros de UV a 260 nm fueron registrados. Las fracciones apropiadas se juntaron y luego ejecutaron en HPLC por exclusión de tamaño usando una columna GE Healthcare XK 26 /40 empaquetada con medio Sephadex G-25 fino con amortiguador de corrida de agua DI filtrada o 100mM de bicarbonato de amonio, pH 6,7 y 20% de acetonitrilo.

D. Hibridación Las cadenas complementarias se mezclaron combinando soluciones de ARN equimolar (sentido y antisentido) en solución salina tamponada con fosfato 1× (Corning, Cellgro) para formar los agentes de iARN. Algunos agentes de iARN se liofilizaron y almacenaron a -15 a -25°C. La concentración de dúplex se determinó midiendo la absorbancia de la solución en un espectrómetro UV-Vis en solución salina tamponada 1×. La absorbancia de la solución a 260 nm luego se multiplicó por un factor de conversión y el factor de dilución para determinar la concentración de dúplex. Salvo que se indique lo contrario, todos los factores de conversión fueron 0,037 mg/(mL·cm). Para algunos experimentos, se calculó un factor de conversión a partir de un coeficiente de extinción determinado de forma experimental.

Ejemplo 2. Pruebas *in vitro* de agentes de iARN de APOC3.

Los dúplex de secuencias candidato que se muestra en la Tabla 3, anterior, se analizaron *in vitro*. Los agentes de iARN de APOC3 se prepararon de acuerdo con los procedimientos establecidos en el Ejemplo 1.

Evaluación de agentes de iARN de APOC3 *in vitro* se realizó por transfección de células HuH7, una línea de carcinoma hepatocelular humana. Las células se colocaron a ~7.500 células por pocillo en formato de 96 pocillos, y cada uno de los 65 dúplex de agente de iARN de APOC3 mostrado en la Tabla 3 se transfectó en tres concentraciones (10 nM, 1 nM, y 0,1 nM), usando reactivo de transfección LipoFectamine RNAiMax (Thermo Fisher). La expresión relativa de cada uno de los agentes de iARN de APOC3 se determinó por qRT-PCR comparando los niveles de expresión de ARNm de APOC3 con un control endógeno, y se normalizaron contra células no tratadas HuH7 (análisis $\Delta\Delta C_T$), como se muestra en la Tabla 8. Entonces, para dúplex ID n.º 56_1, la expresión relativa a 1 nM de 0,126 muestra inactivación del gen APOC3 del 87,4%.

Tabla 8. Pruebas In vitro de agentes de iARN de APOC3.

Dúple x ID n.º	Prom . Área Exp. 10 nM	Alto (error)	Bajo (error)	Prom . Área Exp. 1 nM	Alto (error)	Bajo (error)	Prom . Área Exp. 0,1 nM	Alto (error)	Bajo (error)
56_1	0,081	0,013	0,016	0,126	0,033	0,045	0,249	0,083	0,125
56_2	0,076	0,014	0,017	0,116	0,027	0,035	0,190	0,060	0,088
56_3	0,084	0,016	0,020	0,124	0,028	0,036	0,313	0,114	0,179
56_4	0,098	0,023	0,031	0,155	0,045	0,063	0,534	0,122	0,157
56_5	0,100	0,026	0,034	0,138	0,029	0,036	0,511	0,161	0,236
58_1	0,130	0,028	0,035	0,237	0,021	0,023	0,713	0,177	0,235
58_2	0,118	0,018	0,021	0,319	0,039	0,045	0,602	0,058	0,064
58_3	0,070	0,011	0,013	0,152	0,018	0,020	0,383	0,025	0,026
58_4	0,069	0,012	0,015	0,168	0,022	0,025	0,453	0,031	0,034
58_5	0,062	0,009	0,011	0,189	0,047	0,062	0,557	0,045	0,049
228_1	0,055	0,011	0,014	0,377	0,039	0,043	0,684	0,043	0,046
228_2	0,096	0,011	0,013	0,472	0,040	0,043	0,720	0,074	0,083
228_3	0,143	0,023	0,027	0,525	0,021	0,022	0,804	0,035	0,036
228_4	0,115	0,018	0,022	0,518	0,036	0,038	0,740	0,029	0,030
228_5	0,165	0,029	0,035	0,547	0,040	0,043	0,721	0,036	0,038
235_1	0,142	0,025	0,030	0,566	0,045	0,049	0,737	0,035	0,036
235_2	0,064	0,013	0,016	0,370	0,030	0,033	0,713	0,042	0,045
235_3	0,029	0,008	0,011	0,085	0,015	0,018	0,535	0,048	0,053
235_4	0,050	0,010	0,012	0,197	0,018	0,019	0,652	0,045	0,048
235_5	0,079	0,019	0,025	0,328	0,043	0,050	0,719	0,113	0,134
243_1	0,044	0,012	0,017	0,222	0,046	0,058	0,671	0,114	0,137
243_2	0,035	0,008	0,011	0,358	0,041	0,047	0,701	0,068	0,076
243_3	0,022	0,007	0,009	0,142	0,033	0,042	0,567	0,070	0,080
243_4	0,016	0,007	0,013	0,115	0,018	0,021	0,502	0,073	0,086
243_5	0,039	0,011	0,016	0,123	0,019	0,022	0,597	0,050	0,055
260_1	0,021	0,007	0,011	0,390	0,062	0,074	0,719	0,034	0,035
260_2	0,042	0,008	0,010	0,728	0,062	0,068	0,719	0,042	0,045
260_3	0,026	0,008	0,012	0,747	0,067	0,073	0,685	0,044	0,047
260_4	0,021	0,009	0,015	0,507	0,064	0,073	0,749	0,064	0,070
260_5	0,057	0,014	0,019	0,572	0,040	0,043	0,745	0,051	0,054
261_1	0,046	0,007	0,008	0,295	0,039	0,045	0,766	0,044	0,046
261_2	0,052	0,017	0,024	0,611	0,037	0,039	0,823	0,050	0,053
261_3	0,032	0,007	0,009	0,303	0,025	0,028	0,727	0,024	0,025
261_4	0,027	0,005	0,007	0,756	0,031	0,032	0,690	0,032	0,033
261_5	0,041	0,005	0,006	0,868	0,099	0,112	0,737	0,031	0,032
270_1	0,031	0,006	0,008	0,294	0,052	0,063	0,719	0,046	0,049
270_2	0,055	0,015	0,020	0,344	0,066	0,082	0,738	0,036	0,038
270_3	0,047	0,014	0,019	0,359	0,019	0,020	0,811	0,028	0,029
270_4	0,023	0,005	0,006	0,212	0,019	0,021	0,706	0,034	0,035
270_5	0,027	0,007	0,010	0,615	0,030	0,032	0,685	0,036	0,038

Dúple x ID n.º	Prom . Área Exp. 10 nM	Alto (error)	Bajo (error)	Prom . Área Exp. 1 nM	Alto (error)	Bajo (error)	Prom . Área Exp. 0,1 nM	Alto (error)	Bajo (error)
272_1	0,046	0,011	0,015	0,398	0,024	0,025	0,696	0,015	0,015
272_2	0,057	0,012	0,015	0,343	0,030	0,033	0,719	0,059	0,064
272_3	0,071	0,010	0,012	0,269	0,034	0,039	0,736	0,034	0,036
272_4	0,061	0,018	0,026	0,135	0,016	0,018	0,747	0,041	0,044
272_5	0,089	0,023	0,031	0,322	0,025	0,027	0,793	0,029	0,030
273_1	0,014	0,004	0,006	0,066	0,019	0,026	0,665	0,043	0,046
273_2	0,016	0,004	0,005	0,064	0,012	0,015	0,676	0,040	0,042
273_3	0,012	0,003	0,005	0,041	0,007	0,008	0,606	0,041	0,044
273_4	0,016	0,003	0,004	0,060	0,009	0,011	0,687	0,036	0,038
273_5	0,024	0,004	0,004	0,101	0,008	0,009	0,736	0,055	0,059
349_1	0,044	0,007	0,009	0,196	0,017	0,018	0,711	0,091	0,104
349_2	0,054	0,017	0,025	0,226	0,015	0,016	0,820	0,058	0,063
349_3	0,031	0,012	0,020	0,157	0,019	0,021	0,761	0,073	0,081
349_4	0,033	0,013	0,022	0,148	0,015	0,017	0,810	0,096	0,108
349_5	0,043	0,016	0,024	0,214	0,013	0,014	0,853	0,077	0,084
434_1	0,074	0,008	0,009	0,147	0,019	0,021	0,860	0,044	0,047
434_2	0,031	0,004	0,005	0,055	0,012	0,016	0,390	0,080	0,101
434_3	0,026	0,003	0,004	0,053	0,011	0,015	0,418	0,015	0,016
434_4	0,020	0,004	0,005	0,085	0,023	0,032	0,488	0,018	0,019
434_5	0,024	0,002	0,002	0,096	0,024	0,032	0,661	0,039	0,042
437_1	0,028	0,005	0,006	0,073	0,022	0,031	0,689	0,033	0,034
437_2	0,046	0,006	0,006	0,150	0,037	0,049	0,798	0,030	0,031
437_3	0,044	0,005	0,005	0,043	0,006	0,007	0,591	0,023	0,024
437_4	0,023	0,004	0,006	0,030	0,005	0,006	0,759	0,033	0,035
437_5	0,024	0,002	0,003	0,061	0,006	0,006	0,750	0,048	0,051

Ejemplo 3. Modelo de ratón APOC3-SEAP.

Se transfectaron transitoriamente ratones albinos C57BL/6 hembra de seis a ocho semanas de edad *in vivo* con plásmido por inyección hidrodinámica en la vena caudal, administrada al menos 15 días antes de la administración de un agente de iARN de APOC3 o control. El plásmido contiene la secuencia de ADNc de APOC3 (GenBank NM_000040.1 (SEQ ID NO:1)) insertada en 3' UTR del gen reportero de SEAP (fosfatasa alcalina placentaria humana secretada). Se inyectó 50 µg de plásmido que contiene la secuencia de ADNc de APOC3 en solución de Ringer en un volumen total de 10% del peso corporal del animal en ratones mediante la vena caudal para crear un ratón modelo APOC3-SEAP. La solución se inyectó a través de una aguja calibre 27 en 5-7 segundos como se describe previamente (Zhang G et ál., "High levels of foreign gene expression in hepatocytes after tail vein injection of naked plasmid DNA." Human Gene Therapy 1999 Vol. 10, p1735-1737.). La inhibición de expresión de APOC3 por un agente de iARN de APOC3 resulta en la inhibición concomitante de expresión de SEAP, que se mide. El día -1, los niveles de expresión de SEAP en suero se midieron por sistema de ensayo de gen reportero SEAP Phospha-Light™ (Invitrogen), y los ratones se agruparon de acuerdo con los niveles de SEAP promedio.

Análisis: Los niveles de SEAP se pueden medir en diferentes momentos, antes y después de la administración de agentes de iARN de APOC3.

i) Recolección de suero: Los ratones se anestesiaron con 2-3% isoflurano y se tomaron muestras de sangre del área submandibular en tubos de separación de suero (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Alemania). Se deja que la sangre coagule a temperatura ambiente durante 20 min. Los tubos se centrifugaron a 8.000 ×g durante 3 min para separar el suero y se almacenaron a 4°C.

ii) Niveles de SEAP en suero: El suero se recogió y midió por sistema de ensayo de gen reportero Phospha-Light™ (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los niveles de SEAP en suero para cada animal se normalizaron contra el grupo de control de ratones inyectados con solución salina para justificar la disminución relacionada con el no tratamiento en la expresión de APOC3 con este modelo. Primero, el nivel de SEAP para cada animal en un período de tiempo se dividió en el nivel de pretratamiento de expresión

ese animal (día -1) para determinar la relación de expresión “normalizada a pre-tratamiento”. La expresión en un período de tiempo específico luego se normalizó contra el grupo de control dividiendo la relación “normalizada a pre-tratamiento” para un animal individual entre el promedio de relación “normalizada a pre-tratamiento” de todos los ratones en el grupo de control de solución salina normal. De manera alternativa, en algunos Ejemplos establecidos aquí, los niveles de SEAP en suero para cada animal se evaluaron normalizando contra solo niveles de pre-tratamiento.

Ejemplo 4. Pruebas *in vivo* de agentes de iARN de APOC3 en ratones APOC3-SEAP.

Se usó el modelo de ratón APOC3-SEAP descrito en el Ejemplo 3 anterior. El día 1, a cada ratón se le dio una sola administración subcutánea de 200 μ l que contiene 5 mg/kg (mpk) de un agente de iARN de APOC3, 3 mg/kg de un agente de iARN de APOC3, o 200 μ l de solución salina tamponada con fosfato sin agente de iARN de APOC3 usado como control, de acuerdo con la siguiente Tabla 9.

Tabla 9. Grupos de dosificación de ratones APOC3-SEAP del Ejemplo 4.

Grupo	Agente de iARN y dosis	Régimen de dosificación
A	Solución salina (sin agente de iARN)	Inyección simple el día 1
B	5,0 mg/kg AD04812	Inyección simple el día 1
C	5,0 mg/kg AD04813	Inyección simple el día 1
D	5,0 mg/kg AD04814	Inyección simple el día 1
E	3,0 mg/kg AD04814	Inyección simple el día 1
F	5,0 mg/kg AD04815	Inyección simple el día 1
G	5,0 mg/kg AD04816	Inyección simple el día 1
H	3,0 mg/kg AD04816	Inyección simple el día 1
I	5,0 mg/kg AD04817	Inyección simple el día 1
J	5,0 mg/kg AD04818	Inyección simple el día 1
K	5,0 mg/kg AD04819	Inyección simple el día 1
L	5,0 mg/kg AD04820	Inyección simple el día 1
M	5,0 mg/kg AD04821	Inyección simple el día 1

Cada uno de los agentes de iARN de APOC3 incluía nucleótidos modificados que estaban conjugados en el extremo terminal 5' de la cadena sentido con un ligando diana que incluía tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) con las secuencias modificadas como se establece en las estructuras de dúplex en la presente. (Véase Tablas 4, 5, 6, y 7 por modificaciones específicas e información de estructura relacionada con los agentes de iARN de APOC3).

Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir inyecciones subcutáneas) en la piel flácida sobre el cuello y el área del hombro. Se analizaron tres (3) ratones en cada grupo (n=3). Se recogió suero los días 8, 15, 22, y 29, y los niveles de expresión de SEAP se determinaron conforme al procedimiento establecido en el Ejemplo 3 anterior. Se muestran datos del experimento en la siguiente Tabla 10 con SEAP promedio que refleja el valor de SEAP promedio normalizado.

Tabla 10. SEAP promedio normalizado para tratamiento previo y control de solución salina en ratones APOC3-SEAP del Ejemplo 4.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	SEAP promedio	Desviación estándar (+/-)	SEAP promedio	Desviación estándar (+/-)	SEAP promedio	Desviación estándar (+/-)	SEAP promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo A (Solución salina)	1,000	0,157	1,000	0,603	1,000	0,864	1,000	0,701
Grupo B (5,0 mg/kg AD048 12)	0,112	0,009	0,112	0,009	0,047	0,014	0,089	0,032
Grupo C (5,0 mg/kg AD048 13)	0,091	0,009	0,046	0,015	0,052	0,019	0,102	0,045
Grupo D (5,0 mg/kg AD048 14)	0,065	0,023	0,045	0,016	0,039	0,017	0,073	0,027
Grupo E (3,0 mg/kg AD048 14)	0,075	0,021	0,041	0,037	0,047	0,046	0,059	0,053
Grupo F (5,0 mg/kg AD048 15)	0,090	0,005	0,032	0,015	0,026	0,012	0,046	0,018
Grupo G (5,0 mg/kg AD048 16)	0,401	0,122	0,399	0,136	0,274	0,053	0,331	0,094

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	SEAP promedio	Desviación estándar (+/-)	SEAP promedio	Desviación estándar (+/-)	SEAP promedio	Desviación estándar (+/-)	SEAP promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo H (3,0 mg/kg AD048 16)	0,389	0,129	0,292	0,090	0,218	0,070	0,185	0,039
Grupo I (5,0 mg/kg AD048 17)	0,371	0,210	0,266	0,091	0,098	0,014	0,144	0,033
Grupo J (5,0 mg/kg AD048 18)	0,373	0,028	0,467	0,190	0,218	0,153	0,323	0,232
Grupo K (5,0 mg/kg AD048 19)	0,216	0,123	0,334	0,034	0,407	0,053	0,408	0,042
Grupo L (5,0 mg/kg AD048 20)	0,164	0,085	0,226	0,206	0,219	0,165	0,252	0,157
Grupo M (5,0 mg/kg AD048 21)	0,169	0,097	0,128	0,061	0,150	0,105	0,191	0,143

Cada uno de los agentes de iARN de APOC3 en cada uno de los grupos de dosificación (es decir, Grupos B a M) mostró una reducción sustancial de SEAP en comparación con el control de solución salina (Grupo A) a través de todos los períodos de tiempo medidos. Por ejemplo, el agente de iARN de APOC3 AD04815 mostró aproximadamente un 97,4% de reducción de SEAP el día 22 después de una sola inyección de 5,0 mg/kg (0,026).

Ejemplo 5. Modelo de ratones transgénicos APOC3.

Para evaluar el efecto de determinados otros agentes de iARN de APOC3 *in vivo*, se adquirieron ratones transgénicos APOC3 comercialmente y se usaron (The Jackson Laboratory, 006907 – B6; CBA-Tg(APOC3)3707Bres/J). Para ratones transgénicos APOC3, se midieron los niveles de proteína APOC3 en suero en un Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

Para normalización, el nivel de APOC3 para cada animal en un período de tiempo se dividió en el nivel de pretratamiento de expresión ese animal para determinar la relación de expresión “normalizada a pre-dosis”. En algunos Ejemplos informados en la presente, la expresión en un período de tiempo específico también se normalizó luego contra el grupo de control de vehículo dividiendo la relación “normalizada a pre-dosis” para un animal individual entre el promedio de relación “normalizada a pre-dosis” de todos los ratones en el grupo de control de vehículo. Esto dio como resultado la expresión para cada período de tiempo normalizada contra ese grupo de control.

Los niveles de APOC3 se pueden medir en diferentes momentos, antes y después de la administración de agentes de iARN de APOC3. Salvo que se indique lo contrario, los ratones se anestesiaron con 2-3% isoflurano y se tomaron muestras de sangre del área submandibular en tubos de separación de suero (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Alemania). Se deja que la sangre coagule a temperatura ambiente durante 20 min. Los tubos se centrifugaron a 8.000 ×g durante 3 min para separar el suero y se almacenaron a 4°C.

Ejemplo 6. Pruebas in vivo de agentes de iARN de APOC3 en ratones transgénicos APOC3.

Se usó el modelo de ratón transgénico APOC3 descrito en el Ejemplo 5 anterior. El día 1, a cada ratón se le dio una sola administración subcutánea de 200 µl del agente de iARN correspondiente disuelto en D5W (dextrosa en 5% de agua) o control (D5W), que incluyó los grupos de dosificación que se muestran en la siguiente Tabla 11.

Tabla 11. Grupos de dosificación de ratones transgénicos de APOC3 del Ejemplo 6.

Grupo	Agente de iARN y dosis	Régimen de dosificación
A	D5W (sin agente de iARN)	Inyección simple el día 1
B	4,0 mg/kg AD05172	Inyección simple el día 1
C	2,0 mg/kg AD05172	Inyección simple el día 1
D	1,0 mg/kg AD05172	Inyección simple el día 1
E	0,5 mg/kg AD05172	Inyección simple el día 1
F	1,0 mg/kg AD05215	Inyección simple el día 1
G	1,0 mg/kg AD05216	Inyección simple el día 1
H	1,0 mg/kg AD05217	Inyección simple el día 1
I	1,0 mg/kg AD05218	Inyección simple el día 1
J	1,0 mg/kg AD05171	Inyección simple el día 1
K	2,0 mg/kg AD05219	Inyección simple el día 1
L	2,0 mg/kg AD05222	Inyección simple el día 1
M	2,0 mg/kg AD05221	Inyección simple el día 1
N	2,0 mg/kg AD05223	Inyección simple el día 1

Cada uno de los agentes de iARN de APOC3 se conjugó con un ligando diana que incluía tres N-acetil-galactosaminas (es decir un ligando NAG tridentado), con las secuencias modificadas y estructuras como se establece en la presente. (Véase Tablas 4, 5, 6, y 7 por modificaciones específicas e información de estructura para los agentes de iARN de APOC3 usados en el Ejemplo 6).

Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir inyecciones subcutáneas) en la piel flácida sobre el cuello y el área del hombro. Se analizaron tres (3) ratones en cada grupo (n=3). Se recogió suero del ratón, incluido el día -1 (sangrado pre dosis con cuatro horas de ayuno), y los días 8, 15, 22, y 29. Los ratones ayunaron durante cuatro horas antes

de cada recolección. Los niveles de expresión de APOC3 se determinaron conforme al procedimiento establecido en el Ejemplo 5 anterior. Se muestran datos en la siguiente Tabla 12, con APOC3 promedio que refleja el valor promedio normalizado de proteína APOC3 expresado en suero:

Tabla 12. Proteína APOC3 promedio normalizada para tratamiento previo y control de vehículo (D5W) en ratones transgénicos de APOC3 del Ejemplo 6.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo A (D5W)	1,000	0,038	1,000	0,177	1,000	0,154	1,000	0,152
Grupo B (4,0 mg/kg AD051 72)	0,074	0,018	0,067	0,018	0,083	0,008	0,105	0,019
Grupo C (2,0 mg/kg AD051 72)	0,094	0,022	0,084	0,017	0,101	0,013	0,126	0,029
Grupo D (1,0 mg/kg AD051 72)	0,113	0,039	0,115	0,038	0,150	0,050	0,212	0,095
Grupo E (0,5 mg/kg AD051 72)	0,153	0,050	0,191	0,087	0,245	0,102	0,461	0,169
Grupo F (1,0 mg/kg AD052 15)	0,114	0,003	0,124	0,016	0,173	0,037	0,550	0,119
Grupo G (1,0 mg/kg AD052 16)	0,148	0,042	0,136	0,016	0,185	0,031	0,342	0,034

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo H (1,0 mg/kg AD052 17)	0,161	0,020	0,179	0,025	0,241	0,048	0,464	0,306
Grupo I (1,0 mg/kg AD052 18)	0,168	0,064	0,210	0,127	0,517	0,248	0,779	0,418
Grupo J (1,0 mg/kg AD051 71)	0,125	0,039	0,126	0,043	0,165	0,050	0,302	0,117
Grupo K (2,0 mg/kg AD052 19)	0,091	0,044	0,070	0,018	0,084	0,025	0,095	0,034
Grupo L (2,0 mg/kg AD052 22)	0,130	0,054	0,230	0,114	0,265	0,147	0,484	0,047
Grupo M (2,0 mg/kg AD052 21)	0,131	0,026	0,148	0,041	0,289	0,126	0,410	0,098
Grupo N (2,0 mg/kg AD052 23)	0,082	0,047	0,062	0,019	0,073	0,021	0,080	0,022

Cada uno de los agentes de iARN de APOC3 en cada uno de los grupos de dosificación (es decir, Grupos B a M) mostró una reducción de APOC3 en comparación con el control (Grupo A) a través de los períodos de tiempo medidos. Por ejemplo, después de una sola dosis de 2,0 mg/kg el día 1, el agente de iARN de APOC3 AD05223 mostró una reducción de aproximadamente el 94% (0,062) el día 15.

Ejemplo 7. Pruebas in vivo de agentes de iARN de APOC3 en ratones transgénicos APOC3.

Se usó el modelo de ratón transgénico APOC3 descrito en el Ejemplo 5 anterior. El día 1, a cada ratón se le dio una sola administración subcutánea de 200 µl del agente de iARN correspondiente disuelto en D5W (dextrosa en 5% de agua) o control (D5W), de acuerdo con los grupos de dosificación que se muestran en la siguiente Tabla 13.

Tabla 13. Grupos de dosificación de ratones transgénicos de APOC3 del Ejemplo 7.

Grupo	Agente de iARN y dosis	Régimen de dosificación
1	D5W (sin agente de iARN)	Inyección simple el día 1
2	1,0 mg/kg AD05172	Inyección simple el día 1
3	1,0 mg/kg AD05255	Inyección simple el día 1
4	1,0 mg/kg AD05169	Inyección simple el día 1
5	1,0 mg/kg AD05249	Inyección simple el día 1
6	1,0 mg/kg AD05250	Inyección simple el día 1
7	1,0 mg/kg AD05251	Inyección simple el día 1
8	1,0 mg/kg AD05252	Inyección simple el día 1
9	1,0 mg/kg AD05253	Inyección simple el día 1
10	1,0 mg/kg AD05254	Inyección simple el día 1
11	1,0 mg/kg AD05220	Inyección simple el día 1

Cada uno de los agentes de iARN de APOC3 incluía nucleótidos modificados que estaban conjugados en el extremo terminal 5' de la cadena sentido con un ligando diana que incluía tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) con las secuencias modificadas como se establece en las estructuras de dúplex en la presente. (Véase Tablas 4, 5, 6, y 7 por

modificaciones específicas e información de estructura relacionada con los agentes de iARN de APOC3).

Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir inyecciones subcutáneas) en la piel flácida sobre el cuello y el área del hombro. Se analizaron tres (3) ratones en cada grupo (n=3). Se recogió suero del ratón, incluido el día -1 (sangrado pre dosis con cuatro horas de ayuno), y los días 8, 15, 22, y 29. Los ratones ayunaron durante cuatro horas antes de cada recolección. Los niveles de expresión de APOC3 se determinaron conforme al procedimiento establecido en el Ejemplo 5 anterior. Se muestran datos del día 8 del experimento en la siguiente Tabla 14, con APOC3 promedio que refleja el valor promedio normalizado de proteína APOC3 expresado en suero:

Tabla 14. Proteína APOC3 promedio normalizada para tratamiento previo y control de vehículo (D5W) en ratones transgénicos de APOC3 del Ejemplo 7.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	1,000	0,092	1,000	0,096	1,000	0,089	1,000	0,103
Grupo 2 (1,0 mg/kg AD051 72)	0,125	0,033	0,133	0,040	0,175	0,050	0,198	0,061
Grupo 3 (1,0 mg/kg AD052 55)	N/A*	N/A*	0,279	0,394	0,969	0,050	1,103	0,216
Grupo 4 (1,0 mg/kg AD051 69)	0,179	0,056	0,185	0,067	0,206	0,058	0,245	0,084
Grupo 5 (1,0 mg/kg AD052 49)	0,212	0,045	0,263	0,055	0,460	0,083	0,863	0,586
Grupo 6 (1,0 mg/kg AD052 50)	0,167	0,070	0,146	0,048	0,169	0,062	0,203	0,051
Grupo 7 (1,0 mg/kg AD052 51)	0,140	0,071	0,121	0,077	0,170	0,094	0,181	0,103

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 8 (1,0 mg/kg AD052 52)	0,143	0,045	0,167	0,050	0,184	0,048	0,296	0,088
Grupo 9 (1,0 mg/kg AD052 53)	0,192	0,068	0,202	0,063	0,238	0,096	0,473	0,220
Grupo 10 (1,0 mg/kg AD052 54)	0,184	0,075	0,225	0,075	0,296	0,124	0,294	0,137
Grupo 11 (1,0 mg/kg AD052 20)	0,089	0,012	0,109	0,014	0,107	0,018	0,118	0,027

* las muestras del Grupo 3, Día 8 se perdieron por fallas en el equipo

Cada uno de los agentes de iARN de APOC3 en cada uno de los grupos de dosificación (es decir, Grupos 2 a 11) mostró una reducción en los niveles de proteína de APOC3 en comparación con el control (Grupo 1) los días 8 y 15. En particular, los agentes de iARN de APOC3 AD05251 y AD05169 (cada uno con una secuencia de cadena antisentido diseñada para dirigirse a la posición 438 de un gen APOC3 (*es decir*, SEQ ID NO:1), así como el agente de iARN de APOC3 AD05220 (con una secuencia de cadena antisentido diseñada para dirigirse a la posición 506 de un gen APOC3) mostraron particularmente un efecto inhibidor potente. (Véase por ejemplo, Grupos 4, 7, y 11 en Tabla 14 anteriormente).

Ejemplo 8. Pruebas in vivo de agentes de iARN de APOC3 en ratones transgénicos APOC3.

Se usó el modelo de ratón transgénico APOC3 descrito en el Ejemplo 5 anterior. El día 1, a cada ratón se le dio una sola administración subcutánea de 200 µl del agente de iARN correspondiente disuelto en D5W (dextrosa en 5% de agua) o control (D5W), de acuerdo con los grupos de dosificación que se muestran en la siguiente Tabla 13.

Tabla 15. Grupos de dosificación del Ejemplo 8.

Grupo	Agente de iARN y dosis	Régimen de dosificación
1	D5W (sin agente de iARN)	Inyección simple el día 1
2	0,5 mg/kg AD05540	Inyección simple el día 1
3	0,5 mg/kg AD05283	Inyección simple el día 1
4	0,5 mg/kg AD05705	Inyección simple el día 1
5	0,5 mg/kg AD05706	Inyección simple el día 1
6	0,5 mg/kg AD05707	Inyección simple el día 1
7	0,5 mg/kg AD05708	Inyección simple el día 1
8	0,5 mg/kg AD05709	Inyección simple el día 1
9	0,5 mg/kg AD05251	Inyección simple el día 1
10	0,5 mg/kg AD05169	Inyección simple el día 1
11	0,5 mg/kg AD05710	Inyección simple el día 1
12	0,5 mg/kg AD05711	Inyección simple el día 1
13	0,5 mg/kg AD05712	Inyección simple el día 1

14	0,5 mg/kg AD05713	Inyección simple el día 1
15	0,5 mg/kg AD05220	Inyección simple el día 1
16	0,5 mg/kg AD05714	Inyección simple el día 1

Cada uno de los agentes de iARN de APOC3 incluía nucleótidos modificados que estaban conjugados en el extremo terminal 5' de la cadena sentido con un ligando diana que incluía tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) con las secuencias modificadas como se establece en las estructuras de dúplex en la presente. (Véase Tablas 4, 5, 6, y 7 por modificaciones específicas e información de estructura relacionada con los agentes de iARN de APOC3).

Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir inyecciones subcutáneas) en la piel flácida sobre el cuello y el área del hombro. Se analizaron tres (3) ratones en cada Grupo (n=3), salvo por el Grupo 1 (vehículo D5W) donde se analizaron cuatro (4) ratones (n=4). Se recogió suero el día -1 (sangrado pre dosis con 4 horas de ayuno), y los días 8, y 15, 22, y 29. Los ratones ayunaron durante cuatro horas antes de cada recolección. Los niveles de expresión de APOC3 se determinaron conforme al procedimiento establecido en el Ejemplo 5 anterior. Se midieron también los triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), y colesterol total en suero en un Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

Se normalizaron los niveles de proteína APOC3, los niveles de triglicéridos, los niveles de HDL y los niveles de colesterol total para cada animal. Para normalización, el nivel de proteína APOC3, triglicéridos, HDL, LDL y colesterol total, respectivamente, para cada animal en un período de tiempo se dividió en el nivel de pretratamiento de expresión ese animal (en este caso el día -1) para determinar la relación de expresión “normalizada a pre-tratamiento”. La expresión en un período de tiempo específico luego se normalizó contra el grupo de control de vehículo dividiendo la relación “normalizada a pre-tratamiento” para un animal individual entre el promedio de relación “normalizada a pre-tratamiento” de todos los ratones en el grupo de control de vehículo. Esto dio como resultado la expresión para cada período de tiempo normalizada contra ese grupo de control. Se muestran datos del experimento en las siguientes Tablas 16 a 20:

Tabla 16. Proteína APOC3 promedio normalizada para tratamiento previo y control de vehículo (D5W) del Ejemplo 8.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	1,000	0,104	1,000	0,297	1,000	0,343	1,000	0,354
Grupo 2 (0,5 mg/kg AD05540)	0,196	0,020	0,203	0,044	0,254	0,079	0,370	0,128
Grupo 3 (0,5 mg/kg AD05283)	0,178	0,077	0,195	0,080	0,282	0,070	0,331	0,038
Grupo 4 (0,5 mg/kg AD05705)	0,146	0,053	0,150	0,050	0,239	0,080	0,330	0,111
Grupo 5 (0,5 mg/kg AD05706)	0,153	0,067	0,156	0,076	0,206	0,068	0,309	0,065
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD05707)	0,102	0,030	0,158	0,023	0,227	0,035	0,441	0,160
Grupo 7 (0,5 mg/kg AD05708)	0,203	0,091	0,211	0,079	0,264	0,098	0,504	0,237
Grupo 8 (0,5 mg/kg)	0,213	0,086	0,190	0,078	0,299	0,143	0,467	0,250

AD057 09)					
Grupo 9 (0,5 mg/kg AD052 51)	0,170 0,062	0,142 0,062	0,138 0,073	0,184 0,061	
Grupo 10 (0,5 mg/kg AD051 69)	0,290 0,131	0,320 0,054	0,309 0,039	0,433 0,060	
Grupo 11 (0,5 mg/kg AD057 10)	0,379 0,024	0,481 0,146	0,696 0,116	0,790 0,171	
Grupo 12 (0,5 mg/kg AD057 11)	0,331 0,028	0,325 0,036	0,334 0,037	0,545 0,238	
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD057 12)	0,208 0,058	0,223 0,130	0,247 0,132	0,419 0,227	
Grupo 14 (0,5 mg/kg AD057 13)	0,216 0,092	0,305 0,131	0,453 0,070	0,646 0,053	
Grupo 15 (0,5 mg/kg AD052 20)	0,232 0,104	0,125 0,071	0,205 0,129	0,333 0,192	
Grupo 16 (0,5 mg/kg AD057 14)	0,338 0,025	0,259 0,069	0,422 0,012	0,550 0,092	

Tabla 17. Triglicéridos promedio normalizados para tratamiento previo y control de vehículo (D5W) del Ejemplo 8.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	TG promedio (TG)20	Desviación estándar (+/-)	TG promedio TG	Desviación estándar (+/-)	TG promedio TG	Desviación estándar (+/-)	TG promedio TG	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	1,000	0,279	1,000	0,454	1,000	0,423	1,000	0,440
Grupo 2 (0,5 mg/kg AD05540)	0,232	0,041	0,218	0,072	0,264	0,111	0,370	0,192
Grupo 3 (0,5 mg/kg AD05283)	0,222	0,154	0,225	0,153	0,319	0,188	0,358	0,117
Grupo 4 (0,5 mg/kg AD05705)	0,141	0,036	0,123	0,033	0,237	0,088	0,338	0,098
Grupo 5 (0,5 mg/kg AD05706)	0,154	0,073	0,145	0,093	0,218	0,124	0,316	0,121
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD05707)	0,109	0,049	0,156	0,069	0,184	0,030	0,433	0,267
Grupo 7 (0,5 mg/kg AD05708)	0,279	0,154	0,259	0,139	0,229	0,118	0,674	0,426
Grupo 8 (0,5 mg/kg)	0,283	0,155	0,221	0,134	0,274	0,154	0,606	0,393

AD057 09)					
Grupo 9 (0,5 mg/kg AD052 51)	0,340 0,248	0,322 0,232	0,294 0,203	0,372 0,262	
Grupo 10 (0,5 mg/kg AD051 69)	0,274 0,202	0,306 0,078	0,276 0,062	0,341 0,118	
Grupo 11 (0,5 mg/kg AD057 10)	0,360 0,087	0,409 0,197	0,700 0,155	0,707 0,276	
Grupo 12 (0,5 mg/kg AD057 11)	0,268 0,096	0,288 0,061	0,293 0,054	0,488 0,248	
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD057 12)	0,170 0,068	0,171 0,100	0,213 0,127	0,448 0,264	
Grupo 14 (0,5 mg/kg AD057 13)	0,183 0,088	0,262 0,148	0,399 0,083	0,581 0,135	
Grupo 15 (0,5 mg/kg AD052 20)	0,208 0,121	0,081 0,048	0,280 0,135	0,351 0,263	
Grupo 16 (0,5 mg/kg AD057 14)	0,319 0,082	0,242 0,101	0,461 0,059	0,596 0,150	

Tabla 18. Colesterol total promedio normalizado para tratamiento previo y control de vehículo (D5W) del Ejemplo 8.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	Col Total prom	Desviación estándar (+/-)	Col Total prom	Desviación estándar (+/-)	Col Total prom	Desviación estándar (+/-)	Col Total prom	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	1,000	0,063	1,000	0,370	1,000	0,386	1,000	0,335
Grupo 2 (0,5 mg/kg AD05540)	0,414	0,103	0,464	0,144	0,483	0,179	0,583	0,214
Grupo 3 (0,5 mg/kg AD05283)	0,488	0,215	0,498	0,203	0,573	0,197	0,597	0,155
Grupo 4 (0,5 mg/kg AD05705)	0,377	0,230	0,359	0,205	0,401	0,198	0,429	0,199
Grupo 5 (0,5 mg/kg AD05706)	0,342	0,108	0,357	0,099	0,360	0,098	0,437	0,091
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD05707)	0,271	0,196	0,294	0,176	0,322	0,176	0,441	0,235
Grupo 7 (0,5 mg/kg AD05708)	0,435	0,203	0,457	0,203	0,523	0,230	0,629	0,290
Grupo 8 (0,5 mg/kg)	0,455	0,233	0,436	0,197	0,454	0,216	0,590	0,321

AD0570 9)				
Grupo 9 (0,5 mg/kg AD0525 1)	0,50 4 0,313	0,55 4 0,345	0,53 3 0,327	0,63 6 0,398
Grupo 10 (0,5 mg/kg AD0516 9)	0,54 4 0,240	0,59 5 0,285	0,53 8 0,235	0,57 8 0,155
Grupo 11 (0,5 mg/kg AD0571 0)	0,68 6 0,138	0,81 0 0,240	0,91 6 0,185	0,98 7 0,242
Grupo 12 (0,5 mg/kg AD0571 1)	0,49 3 0,105	0,45 7 0,094	0,48 3 0,076	0,65 8 0,222
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD0571 2)	0,41 4 0,214	0,44 0 0,258	0,41 6 0,227	0,55 6 0,322
Grupo 14 (0,5 mg/kg AD0571 3)	0,35 4 0,148	0,44 1 0,187	0,55 7 0,108	0,65 8 0,014
Grupo 15 (0,5 mg/kg AD0522 0)	0,39 3 0,227	0,41 8 0,273	0,42 7 0,288	0,52 6 0,271
Grupo 16 (0,5 mg/kg AD0571 4)	0,63 2 0,014	0,70 6 0,011	0,79 7 0,030	0,93 2 0,070

Tabla 19. HDL promedio normalizado para tratamiento previo y control de vehículo (D5W) del Ejemplo 8.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	TG promedio HDL	Desviación estándar (+/-)	TG promedio HDL	Desviación estándar (+/-)	TG promedio HDL	Desviación estándar (+/-)	TG promedio HDL	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	1,000	0,365	1,000	0,141	1,000	0,100	1,000	0,338
Grupo 2 (0,5 mg/kg AD05540)	1,489	0,197	1,676	0,305	2,040	0,388	1,629	0,375
Grupo 3 (0,5 mg/kg AD05283)	2,192	1,116	2,227	1,009	2,859	1,499	1,982	0,785
Grupo 4 (0,5 mg/kg AD05705)	1,558	0,433	1,531	0,260	1,772	0,334	0,953	0,316
Grupo 5 (0,5 mg/kg AD05706)	2,248	0,626	2,556	0,938	2,736	0,875	1,878	0,629
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD05707)	1,179	0,038	1,221	0,162	1,352	0,204	1,100	0,266
Grupo 7 (0,5 mg/kg AD05708)	1,086	0,158	1,187	0,252	1,670	0,203	0,972	0,400
Grupo 8 (0,5 mg/kg)	1,251	0,187	1,308	0,280	1,519	0,299	1,000	0,346

AD057 09)					
Grupo 9 (0,5 mg/kg AD052 51)	1,337 0,326	1,369 0,372	1,961 0,901	1,426 0,438	
Grupo 10 (0,5 mg/kg AD051 69)	1,239 0,023	1,050 0,436	1,180 0,633	1,242 0,416	
Grupo 11 (0,5 mg/kg AD057 10)	1,169 0,089	1,417 0,356	1,359 0,149	1,244 0,290	
Grupo 12 (0,5 mg/kg AD057 11)	1,666 0,481	1,360 0,314	1,607 0,627	1,486 0,824	
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD057 12)	1,255 0,577	1,214 0,560	1,344 0,587	0,939 0,427	
Grupo 14 (0,5 mg/kg AD057 13)	1,324 0,264	1,347 0,402	1,519 0,673	1,047 0,507	
Grupo 15 (0,5 mg/kg AD052 20)	0,763 0,345	0,954 0,539	1,042 0,533	0,963 0,093	
Grupo 16 (0,5 mg/kg AD057 14)	0,960 0,145	1,099 0,151	1,382 0,108	1,124 0,022	

Tabla 20. LDL promedio normalizado para tratamiento previo y control de vehículo (D5W) del Ejemplo 8.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	TG promedio LDL	Desviación estándar (+/-)	TG promedio LDL	Desviación estándar (+/-)	TG promedio LDL	Desviación estándar (+/-)	TG promedio LDL	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	1,000	0,314	1,000	0,350	1,000	0,448	1,000	0,268
Grupo 2 (0,5 mg/kg AD05540)	0,265	0,076	0,318	0,100	0,340	0,104	0,517	0,199
Grupo 3 (0,5 mg/kg AD05283)	0,404	0,201	0,426	0,209	0,560	0,292	0,596	0,166
Grupo 4 (0,5 mg/kg AD05705)	0,303	0,245	0,271	0,209	0,315	0,191	0,378	0,224
Grupo 5 (0,5 mg/kg AD05706)	0,226	0,101	0,272	0,056	0,266	0,052	0,367	0,067
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD05707)	0,160	0,128	0,204	0,146	0,259	0,159	0,337	0,164
Grupo 7 (0,5 mg/kg AD05708)	0,251	0,130	0,281	0,100	0,459	0,214	0,445	0,137
Grupo 8 (0,5 mg/kg)	0,242	0,135	0,230	0,077	0,389	0,209	0,371	0,166

AD057 09)							
Grupo 9 (0,5 mg/kg AD052 51)	0,467	0,338	0,542	0,351	0,688	0,478	0,836 0,547
Grupo 10 (0,5 mg/kg AD051 69)	0,341	0,064	0,495	0,395	0,396	0,197	0,459 0,106
Grupo 11 (0,5 mg/kg AD057 10)	0,742	0,257	0,997	0,398	0,944	0,357	1,228 0,474
Grupo 12 (0,5 mg/kg AD057 11)	0,526	0,135	0,401	0,116	0,737	0,388	0,919 0,367
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD057 12)	0,373	0,156	0,423	0,182	0,440	0,193	0,477 0,294
Grupo 14 (0,5 mg/kg AD057 13)	0,312	0,159	0,370	0,144	0,736	0,194	1,007 0,242
Grupo 15 (0,5 mg/kg AD052 20)	0,369	0,164	0,337	0,204	0,401	0,278	0,465 0,191
Grupo 16 (0,5 mg/kg AD057 14)	0,440	0,062	0,500	0,055	0,710	0,114	0,842 0,229

Cada uno de los agentes de iARN de APOC3 en cada uno de los grupos de dosificación (es decir, Grupos 2 a 16) mostró una reducción en los niveles de proteína de APOC3, niveles de triglicéridos, niveles de LDL y niveles de colesterol total en comparación con el control (Grupo 1). Por ejemplo, una sola dosis de 0,5 mg/kg del agente de iARN de APOC3 AD05251 (Grupo 7) mostró el día 22 una reducción de aproximadamente el 86% de niveles de proteína APOC3 (0,138), una reducción de aproximadamente el 70% de los niveles de triglicéridos (0,294), una reducción de aproximadamente el 47% de los niveles de colesterol total (0,533), y una reducción de aproximadamente el 31% de niveles de LDL (0,688). Además, como se anticipó, el día 22 la administración de AD05251 mostró un aumento de los niveles de HDL (véase *por ejemplo*, Tabla 19 anteriormente).

Ejemplo 9. Pruebas de respuesta a la dosis in vivo de agentes de iARN de APOC3 en ratones transgénicos APOC3.

Se usó el modelo de ratón transgénico APOC3 descrito en el Ejemplo 5 anterior. El día 1, a cada ratón se le dio una sola administración subcutánea de 200 µl del agente de iARN correspondiente disuelto en D5W (dextrosa en 5% de agua) o control (D5W), de acuerdo con los grupos de dosificación que se muestran en la siguiente Tabla 21:

Tabla 21. Grupos de dosificación del Ejemplo 9.

Grupo	Agente de iARN y dosis	Régimen de dosificación
1	D5W (sin agente de iARN)	Inyección simple el día 1
2	0,01 mg/kg AD05876	Inyección simple el día 1
3	0,05 mg/kg AD05876	Inyección simple el día 1
4	0,1 mg/kg AD05876	Inyección simple el día 1
5	0,25 mg/kg AD05876	Inyección simple el día 1
6	0,5 mg/kg AD05876	Inyección simple el día 1
7	1,0 mg/kg AD05876	Inyección simple el día 1
8	3,0 mg/kg AD05876	Inyección simple el día 1
9	0,01 mg/kg AD05251	Inyección simple el día 1
10	0,05 mg/kg AD05251	Inyección simple el día 1
11	0,1 mg/kg AD05251	Inyección simple el día 1
12	0,25 mg/kg AD05251	Inyección simple el día 1

13	0,5 mg/kg AD05251	Inyección simple el día 1
14	1,0 mg/kg AD05251	Inyección simple el día 1
15	3,0 mg/kg AD05251	Inyección simple el día 1

Cada uno de los agentes de iARN de APOC3 incluía nucleótidos modificados que estaban conjugados en el extremo terminal 5' de la cadena sentido con un ligando diana que incluía tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) con las secuencias modificadas como se establece en las estructuras de dúplex en la presente. (Véase Tablas 4, 5, 6, y 7 por modificaciones específicas e información de estructura con relación a los agentes de iARN de APOC3).

Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir inyecciones subcutáneas) en la piel flácida sobre el cuello y el área del hombro. Se analizaron cuatro (4) ratones en cada grupo. Se recogió suero el día -1 (sangrado pre dosis con 4 horas de ayuno), y los días 8, 15, 22, 29, y 36. Los ratones ayunaron durante cuatro horas antes de cada recolección. Se midieron los niveles de expresión de APOC3, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), y colesterol total en suero en un Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

Se normalizaron los niveles de proteína APOC3, los niveles de triglicéridos, los niveles de HDL y los niveles de colesterol total para cada animal. Para normalización, el nivel de proteína APOC3, triglicéridos, HDL, LDL y colesterol total, respectivamente, para cada animal en un período de tiempo se dividió en el nivel de pretratamiento de expresión ese animal (en este caso el día -1) para determinar la relación de expresión “normalizada a pre-dosis”. Se muestran datos del experimento en las siguientes Tablas 22 a 26:

Tabla 22. Proteína APOC3 promedio normalizada para dosis previa del Ejemplo 9.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29		Día 36	
ID de grupo	APO C3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APO C3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APO C3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APO C3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APO C3 promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5 W)	1,205	0,162	1,224	0,145	1,102	0,257	1,011	0,148	1,103	0,133
Grupo 2 (0,01 mg/kg AD0 5876)	0,859	0,255	0,970	0,231	1,050	0,101	1,001	0,091	0,990	0,121
Grupo 3 (0,05 mg/kg AD0 5876)	0,835	0,048	0,933	0,154	0,919	0,166	1,094	0,259	1,111	0,244
Grupo 4 (0,1 mg/kg AD0 5876)	0,472	0,053	0,630	0,047	0,742	0,100	0,798	0,117	0,937	0,064
Grupo 5 (0,25 mg/kg AD0 5876)	0,342	0,049	0,423	0,045	0,495	0,056	0,734	0,066	0,812	0,097
Grupo 6 (0,5 mg/kg g)	0,188	0,030	0,211	0,045	0,289	0,029	0,386	0,047	0,504	0,050

AD0 5876)					
Grupo 7 (1,0 mg/kg AD0 5876)	0,164 0,033	0,207 0,036	0,250 0,045	0,332 0,097	0,446 0,152
Grupo 8 (3,0 mg/kg AD0 5876)	0,086 0,015	0,110 0,024	0,128 0,037	0,141 0,023	0,157 0,031
Grupo 9 (0,01 mg/kg AD0 5251)	1,165 0,101	1,051 0,040	0,955 0,105	1,038 0,033	0,968 0,079
Grupo 10 (0,05 mg/kg AD0 5251)	0,675 0,051	0,694 0,056	0,692 0,046	0,836 0,139	0,921 0,087
Grupo 11 (0,1 mg/kg AD0 5251)	0,590 0,098	0,478 0,073	0,562 0,067	0,625 0,054	0,686 0,084
Grupo 12 (0,25 mg/kg AD0 5251)	0,273 0,067	0,295 0,039	0,354 0,055	0,479 0,137	0,580 0,071

Grupo 13 (0,5 mg/kg AD0 5251)	0,219 0,066	0,211 0,045	0,283 0,070	0,291 0,090	0,338 0,085
Grupo 14 (0 mg/kg AD0 5251)	0,157 0,026	0,143 0,034	0,230 0,067	0,280 0,093	0,310 0,072
Grupo 15 (3,0 mg/kg AD0 5251)	0,135 0,033	0,131 0,022	0,164 0,036	0,157 0,048	0,191 0,056

Tabla 23. Triglicéridos promedio normalizados para dosis previa del Ejemplo 9.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29		Día 36	
ID de grupo	TG promedio	Desviación estándar (+/-)	TG promedio	Desviación estándar (+/-)	TG promedio	Desviación estándar (+/-)	TG promedio	Desviación estándar (+/-)	TG promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5 W)	1,441	0,335	1,723	0,177	1,253	0,377	1,151	0,301	1,304	0,221
Grupo 2 (0,01 mg/kg AD0 5876)	0,988	0,436	1,139	0,421	1,177	0,271	1,209	0,242	1,259	0,325
Grupo 3	1,146	0,303	1,321	0,459	0,964	0,355	1,428	0,613	1,275	0,456

(0,05 mg/k g AD0 5876)					
Grup o 4 (0,1 mg/k g AD0 5876)	0,671 0,176	0,700 0,131	0,912 0,204	0,918 0,265	1,073 0,175
Grup o 5 (0,25 mg/k g AD0 5876)	0,391 0,081	0,581 0,174	0,608 0,141	0,960 0,205	0,989 0,196
Grup o 6 (0,5 mg/k g AD0 5876)	0,216 0,060	0,202 0,054	0,306 0,092	0,465 0,147	0,493 0,066
Grup o 7 (1,0 mg/k g AD0 5876)	0,227 0,099	0,326 0,147	0,366 0,096	0,427 0,150	0,600 0,261
Grup o 8 (3,0 mg/k g AD0 5876)	0,090 0,024	0,166 0,037	0,165 0,044	0,184 0,048	0,222 0,037
Grup o 9 (0,01 mg/k g)	1,357 0,266	1,197 0,099	1,024 0,129	1,197 0,101	1,118 0,215

AD0 5251)					
Grupo 10 (0,05 mg/kg AD0 5251)	0,784 0,137	0,950 0,278	0,725 0,137	1,013 0,270	1,108 0,257
Grupo 11 (0,1 mg/kg AD0 5251)	0,634 0,182	0,583 0,110	0,587 0,160	0,641 0,123	0,702 0,172
Grupo 12 (0,25 mg/kg AD0 5251)	0,330 0,119	0,397 0,076	0,393 0,042	0,583 0,236	0,614 0,057
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD0 5251)	0,250 0,084	0,197 0,040	0,283 0,034	0,309 0,102	0,355 0,118
Grupo 14 (0 mg/kg AD0 5251)	0,213 0,054	0,171 0,073	0,273 0,059	0,384 0,135	0,347 0,079
Grupo 15 (3,0 mg/kg AD0 5251)	0,210 0,067	0,172 0,024	0,235 0,089	0,213 0,032	0,263 0,106

Tabla 24. Colesterol total promedio normalizado para dosis previa del Ejemplo 9.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29		Día 36	
ID de grupo	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	1,177	0,079	1,261	0,169	1,161	0,297	1,049	0,188	1,151	0,167
Grupo 2 (0,01 mg/kg AD05 876)	1,020	0,231	1,099	0,186	1,193	0,147	1,132	0,087	1,141	0,157
Grupo 3 (0,05 mg/kg AD05 876)	0,975	0,105	1,003	0,193	1,010	0,192	1,169	0,296	1,160	0,265
Grupo 4 (0,1 mg/kg AD05 876)	0,694	0,115	0,749	0,101	0,851	0,122	0,876	0,155	1,005	0,063
Grupo 5 (0,25 mg/kg AD05 876)	0,670	0,188	0,744	0,229	0,792	0,190	0,953	0,116	0,928	0,157
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD05 876)	0,556	0,146	0,600	0,178	0,628	0,127	0,672	0,126	0,768	0,107
Grupo 7 (1,0 mg/kg AD05 876)	0,596	0,081	0,634	0,145	0,664	0,134	0,710	0,101	0,760	0,083
Grupo 8 (3,0 mg/kg)	0,547	0,057	0,556	0,104	0,589	0,130	0,564	0,098	0,572	0,101

AD05 876)										
Grupo 9 (0,01 mg/kg AD05 251)	1,2 36	0,107	1,1 42	0,063	1,0 23	0,139	1,0 99	0,107	1,1 06	0,115
Grupo 10 (0,05 mg/kg AD05 251)	0,7 85	0,083	0,8 13	0,107	0,7 84	0,106	0,9 44	0,147	0,9 95	0,135
Grupo 11 (0,1 mg/kg AD05 251)	0,7 21	0,080	0,6 91	0,068	0,7 06	0,065	0,7 37	0,028	0,8 14	0,060
Grupo 12 (0,25 mg/kg AD05 251)	0,5 62	0,115	0,6 17	0,104	0,6 32	0,081	0,7 05	0,076	0,7 77	0,044
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD05 251)	0,4 79	0,055	0,4 92	0,037	0,5 40	0,073	0,5 43	0,098	0,5 64	0,095
Grupo 14 (0 mg/kg AD05 251)	0,6 34	0,137	0,6 87	0,163	0,6 34	0,172	0,6 69	0,163	0,7 00	0,174
Grupo 15 (3,0 mg/kg AD05 251)	0,6 02	0,106	0,6 11	0,101	0,6 32	0,121	0,6 27	0,167	0,5 94	0,121

Tabla 25. HDL promedio normalizados para dosis previa del Ejemplo 9.

	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36
--	-------	--------	--------	--------	--------

ID de grupo	HDL promedio	Desviación estándar (+/-)	HDL promedio	Desviación estándar (+/-)	HDL promedio	Desviación estándar (+/-)	HDL promedio	Desviación estándar (+/-)	HDL promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5 W)	0,883	0,115	0,855	0,013	0,919	0,081	1,070	0,128	0,905	0,109
Grupo 2 (0,01 mg/kg AD0 5876)	1,029	0,087	1,086	0,209	0,987	0,191	1,096	0,088	0,969	0,100
Grupo 3 (0,05 mg/kg AD0 5876)	0,786	0,184	0,968	0,121	1,052	0,130	0,951	0,252	0,886	0,221
Grupo 4 (0,1 mg/kg AD0 5876)	1,129	0,133	1,147	0,098	1,022	0,213	1,109	0,106	0,911	0,177
Grupo 5 (0,25 mg/kg AD0 5876)	1,280	0,238	1,336	0,253	1,244	0,172	1,083	0,083	0,992	0,082
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD0 5876)	1,516	0,241	1,574	0,182	1,368	0,185	1,327	0,172	1,350	0,237
Grupo 7	1,361	0,243	1,327	0,318	1,298	0,173	1,330	0,208	1,206	0,262

(1,0 mg/k g AD0 5876)						
Grup o 8 (3,0 mg/k g AD0 5876)	1,620 0,459	1,452 0,347	1,542 0,371	1,477 0,227	1,417 0,322	
Grup o 9 (0,01 mg/k g AD0 5251)	0,833 0,143	0,808 0,133	0,856 0,154	0,936 0,127	1,041 0,193	
Grup o 10 (0,05 mg/k g AD0 5251)	1,036 0,111	0,913 0,017	1,027 0,030	0,974 0,168	0,976 0,142	
Grup o 11 (0,1 mg/k g AD0 5251)	1,075 0,087	1,087 0,065	1,033 0,116	1,021 0,114	1,074 0,074	
Grup o 12 (0,25 mg/k g AD0 5251)	1,118 0,094	1,175 0,062	1,100 0,051	1,142 0,146	1,152 0,113	
Grup o 13 (0,5 mg/k g)	1,344 0,178	1,455 0,124	1,329 0,190	1,347 0,156	1,279 0,188	

AD0 5251)						
Grupo 14 (0 mg/k g AD0 5251)	1,338 0,143	1,501 0,175	1,179 0,221	1,218 0,247	1,282 0,179	
Grupo 15 (3,0 mg/k g AD0 5251)	1,332 0,150	1,426 0,264	1,348 0,133	1,431 0,339	1,265 0,184	

Tabla 26. LDL promedio normalizados para dosis previa del Ejemplo 9.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29		Día 36	
ID de grupo	LDL promedio	Desviación estándar (+/-)	LDL promedio	Desviación estándar (+/-)	LDL promedio	Desviación estándar (+/-)	LDL promedio	Desviación estándar (+/-)	LDL promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5 W)	1,060	0,159	0,990	0,210	1,078	0,325	0,989	0,365	0,881	0,135
Grupo 2 (0,01 mg/k g AD0 5876)	1,031	0,068	1,071	0,181	1,077	0,082	0,992	0,154	0,958	0,081
Grupo 3 (0,05 mg/k g)	0,799	0,179	0,682	0,223	0,859	0,177	0,959	0,289	0,954	0,176

AD0 5876)					
Grupo 4 (0,1 mg/kg AD0 5876)	0,535 0,019	0,593 0,071	0,636 0,145	0,692 0,100	0,840 0,089
Grupo 5 (0,25 mg/kg AD0 5876)	0,645 0,153	0,570 0,152	0,660 0,158	0,783 0,083	0,676 0,096
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD0 5876)	0,624 0,238	0,645 0,192	0,620 0,067	0,581 0,086	0,893 0,088
Grupo 7 (1,0 mg/kg AD0 5876)	0,481 0,124	0,464 0,201	0,396 0,127	0,524 0,181	0,588 0,174
Grupo 8 (3,0 mg/kg AD0 5876)	0,455 0,161	0,465 0,154	0,428 0,159	0,359 0,099	0,382 0,140
Grupo 9 (0,01 mg/kg AD0 5251)	1,260 0,097	1,237 0,202	1,091 0,244	1,162 0,209	1,356 0,249

Grupo 10 (0,05 mg/kg AD0 5251)	0,682 0,048	0,641 0,127	0,715 0,032	0,792 0,123	0,847 0,223
Grupo 11 (0,1 mg/kg AD0 5251)	0,717 0,293	0,635 0,146	0,693 0,260	0,679 0,234	0,845 0,128
Grupo 12 (0,25 mg/kg AD0 5251)	0,439 0,151	0,502 0,147	0,614 0,190	0,552 0,037	0,716 0,205
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD0 5251)	0,413 0,086	0,474 0,048	0,508 0,149	0,542 0,209	0,514 0,162
Grupo 14 (0 mg/kg AD0 5251)	0,614 0,268	0,747 0,292	0,601 0,266	0,633 0,282	0,669 0,271
Grupo 15 (3,0 mg/kg AD0 5251)	0,488 0,162	0,469 0,099	0,498 0,176	0,445 0,230	0,405 0,142

Cada uno de los agentes de iARN de APOC3 analizados mostró una respuesta a la dosis en la reducción de niveles de proteína APOC3, niveles de triglicéridos, niveles de colesterol total y niveles de LDL.

Ejemplo 10. Pruebas de respuesta a la dosis in vivo de agentes de iARN de APOC3 en ratones transgénicos APOC3.

Se usó el modelo de ratón transgénico APOC3 descrito en el Ejemplo 5 anterior. El día 1, a cada ratón se le dio una sola administración subcutánea de 200 µl del agente de iARN correspondiente disuelto en D5W (dextrosa en 5% de agua) o vehículo de control (D5W), de acuerdo con los grupos de dosificación que se muestran en la siguiente Tabla 27:

Tabla 27. Grupos de dosificación del Ejemplo 10.

Grupo	Agente de iARN y dosis	Régimen de dosificación
1	D5W (sin agente de iARN)	Inyección simple el día 1
2	0,25 mg/kg AD05891	Inyección simple el día 1
3	0,25 mg/kg AD05892	Inyección simple el día 1
4	0,25 mg/kg AD05893	Inyección simple el día 1
5	0,25 mg/kg AD05894	Inyección simple el día 1
6	0,25 mg/kg AD05895	Inyección simple el día 1
7	0,25 mg/kg AD05896	Inyección simple el día 1
8	0,25 mg/kg AD05897	Inyección simple el día 1
9	0,25 mg/kg AD05889	Inyección simple el día 1
10	0,25 mg/kg AD05890	Inyección simple el día 1
11	0,25 mg/kg AD05876	Inyección simple el día 1
12	0,25 mg/kg AD05877	Inyección simple el día 1
13	0,25 mg/kg AD05878	Inyección simple el día 1
14	0,25 mg/kg AD05879	Inyección simple el día 1
15	0,25 mg/kg AD05880	Inyección simple el día 1
16	0,25 mg/kg AD05882	Inyección simple el día 1
17	0,25 mg/kg AD05884	Inyección simple el día 1
18	0,25 mg/kg AD05885	Inyección simple el día 1
19	0,25 mg/kg AD05886	Inyección simple el día 1

20	0,25 mg/kg AD05887	Inyección simple el día 1
21	0,25 mg/kg AD05888	Inyección simple el día 1
22	0,25 mg/kg AD05769	Inyección simple el día 1

Cada uno de los agentes de iARN de APOC3 incluía nucleótidos modificados que estaban conjugados en el extremo terminal 5' de la cadena sentido con un ligando diana que incluía tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) con las secuencias modificadas como se establece en las estructuras de dúplex en la presente. (Véase Tablas 4, 5, 6, y 7 por modificaciones específicas e información de estructura relacionada con los agentes de iARN de APOC3).

Los agentes de iARN de APOC3 analizados en el Ejemplo 10 incluían secuencias de nucleótidos que fueron diseñadas para dirigirse a diferentes posiciones en el gen APOC3 (es decir, SEQ ID NO:1). Más específicamente, los grupos 2-4 (es decir agentes de iARN de APOC3 AD05891, AD05892, y AD05893) incluían secuencias de cadena antisentido diseñadas para dirigirse a la posición diana 248 de un gen APOC3; grupo 5 (es decir, el agente de iARN de APOC3 AD05894) incluía secuencias de cadena antisentido diseñadas para dirigirse a la posición diana 263 de un gen APOC3; grupos 6-7 (es decir, los agentes de iARN de APOC3 AD05895 y AD05896) incluían secuencias de cadena antisentido diseñadas para dirigirse a la posición diana 422 de un gen APOC3; grupo 8 (es decir el agente de iARN de APOC3 AD05897) incluía secuencias de cadena antisentido diseñadas para dirigirse a la posición diana 246 de un gen APOC3; Grupos 9-10 (es decir los agentes de iARN de APOC3 AD05889 y AD05890) incluían secuencias de cadena antisentido diseñadas para dirigirse a la posición diana 168 de un gen APOC3; y los grupos 11-22 (es decir, los agentes de iARN de APOC3 AD05876, AD05877, AD05878, AD05878, AD05880, AD05882, AD05884, AD05885, AD05886, AD05887, AD05888, y AD05769) incluían secuencias de cadena antisentido diseñadas para dirigirse a la posición diana 438 de un gen APOC3.

Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir inyecciones subcutáneas) en la piel flácida sobre el cuello y el área del hombro. Se analizaron tres (3) ratones en cada grupo (n=3). Se recogió suero el día -1 (sangrado pre dosis con un 4 horas de ayuno), y los días 8, 15. Para los ratones dosificados con los determinados agentes de iARN que

mostraron actividad inhibidora relativamente alta y para los ratones a los que se les administró el control de vehículo, se recogieron muestra de suero adicionales los días 22 y 29. Los ratones ayunaron durante cuatro horas antes de cada recolección. Se midieron los niveles de expresión de APOC3, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), y colesterol total en suero en un Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

Se normalizaron los niveles de proteína APOC3, los niveles de triglicéridos, los niveles de HDL y los niveles de colesterol total para cada animal. Para normalización, el nivel de proteína APOC3, triglicéridos, HDL, LDL y colesterol total, respectivamente, para cada animal en un período de tiempo se dividió en el nivel de pretratamiento de expresión ese animal (en este caso el día -1) para determinar la relación de expresión “normalizada a pre-dosis”. Se muestran datos del experimento en las siguientes Tablas 28 a 32:

Tabla 28. Proteína APOC3 promedio normalizada para dosis previa del Ejemplo 10.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	1,130	0,131	0,892	0,155	1,182	0,272	1,126	0,174
Grupo 2 (0,25 mg/kg AD058 91)	0,944	0,060	0,874	0,037	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 3 (0,25 mg/kg AD058 92)	0,831	0,101	0,840	0,116	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 4 (0,25 mg/kg AD058 93)	1,030	0,030	1,020	0,137	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 5 (0,25 mg/kg AD058 94)	0,835	0,136	0,774	0,134	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 6 (0,25 mg/kg AD058 95)	0,771	0,186	0,632	0,157	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 7 (0,25 mg/kg AD058 96)	0,912	0,109	0,836	0,218	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 8 (0,25 mg/kg AD058 97)	0,726	0,102	0,777	0,134	N/C	N/C	N/C	N/C

Grupo 9 (0,25 mg/kg AD058 89)	1,059	0,187	0,987	0,123	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 10 (0,25 mg/kg AD058 90)	0,984	0,091	1,119	0,145	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 11 (0,25 mg/kg AD058 76)	0,222	0,021	0,258	0,034	0,361	0,027	0,523	0,126
Grupo 12 (0,25 mg/kg AD058 77)	0,457	0,034	0,392	0,065	0,492	0,134	N/C	N/C
Grupo 13 (0,25 mg/kg AD058 78)	0,366	0,115	0,406	0,134	0,567	0,232	N/C	N/C
Grupo 14 (0,25 mg/kg AD058 79)	0,560	0,082	0,493	0,121	0,679	0,085	N/C	N/C
Grupo 15 (0,25 mg/kg AD058 80)	0,572	0,205	0,652	0,274	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 16 (0,25 mg/kg	1,117	0,230	1,160	0,188	N/C	N/C	N/C	N/C

AD058 82)							
Grupo 17 (0,25 mg/kg AD058 84)	0,425	0,103	0,444	0,158	0,580	0,180	N/C N/C
Grupo 18 (0,25 mg/kg AD058 85)	0,629	0,024	0,782	0,109	N/C	N/C	N/C N/C
Grupo 19 (0,25 mg/kg AD058 86)	1,041	0,474	1,256	0,634	N/C	N/C	N/C N/C
Grupo 20 (0,25 mg/kg AD058 87)	0,390	0,106	0,608	0,159	N/C	N/C	N/C N/C
Grupo 21 (0,25 mg/kg AD058 88)	0,429	0,107	0,591	0,105	N/C	N/C	N/C N/C
Grupo 22 (0,25 mg/kg AD057 69)	0,229	0,039	0,346	0,078	0,325	0,061	0,407 0,017

Tabla 29. Triglicéridos promedio normalizados para dosis previa del Ejemplo 10.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	TG promedio	Desviación	TG promedio	Desviación	TG promedio	Desviación	TG promedio	Desviación

		estándar (+/-)		estándar (+/-)		estándar (+/-)		estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	1,357	0,213	0,942	0,220	1,389	0,468	1,225	0,268
Grupo 2 (0,25 mg/kg AD058 91)	1,123	0,127	0,908	0,057	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 3 (0,25 mg/kg AD058 92)	0,924	0,039	0,859	0,202	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 4 (0,25 mg/kg AD058 93)	1,262	0,056	1,168	0,189	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 5 (0,25 mg/kg AD058 94)	0,903	0,297	0,834	0,239	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 6 (0,25 mg/kg AD058 95)	0,728	0,300	0,632	0,207	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 7 (0,25 mg/kg AD058 96)	0,929	0,107	0,907	0,268	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 8 (0,25 mg/kg AD058 97)	0,836	0,178	0,936	0,212	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 9 (0,25 mg/kg	1,162	0,270	1,096	0,270	N/C	N/C	N/C	N/C

AD058 89)							
Grupo 10 (0,25 mg/kg AD058 90)	0,992	0,341	1,486	0,505	N/C	N/C	N/C N/C
Grupo 11 (0,25 mg/kg AD058 76)	0,234	0,054	0,316	0,091	0,333	0,026	0,581 0,203
Grupo 12 (0,25 mg/kg AD058 77)	0,496	0,096	0,530	0,175	0,653	0,215	N/C N/C
Grupo 13 (0,25 mg/kg AD058 78)	0,450	0,214	0,619	0,314	0,781	0,434	N/C N/C
Grupo 14 (0,25 mg/kg AD058 79)	0,664	0,033	0,664	0,072	0,905	0,030	N/C N/C
Grupo 15 (0,25 mg/kg AD058 80)	0,726	0,384	0,790	0,399	N/C	N/C	N/C N/C
Grupo 16 (0,25 mg/kg AD058 82)	1,289	0,436	1,695	0,408	N/C	N/C	N/C N/C

Grupo 17 (0,25 mg/kg AD058 84)	0,376	0,132	0,554	0,283	0,605	0,296	N/C	N/C
Grupo 18 (0,25 mg/kg AD058 85)	0,620	0,064	0,998	0,219	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 19 (0,25 mg/kg AD058 86)	1,315	0,665	1,941	1,267	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 20 (0,25 mg/kg AD058 87)	0,445	0,193	0,867	0,335	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 21 (0,25 mg/kg AD058 88)	0,467	0,227	0,700	0,190	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 22 (0,25 mg/kg AD057 69)	0,204	0,033	0,377	0,068	0,373	0,097	0,370	0,071

Tabla 30. Colesterol total promedio normalizado para dosis previa del Ejemplo 10.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	Col Total prom	Desviación estándar (+/-)	Col Total prom	Desviación estándar (+/-)	Col Total prom	Desviación estándar (+/-)	Col Total prom	Desviación estándar (+/-)

Grupo 1 (D5W)	1,18 6	0,199	0,76 1	0,107	1,13 1	0,325	1,20 3	0,267
Grupo 2 (0,25 mg/kg AD0589 1)	1,05 6	0,104	0,94 7	0,161	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 3 (0,25 mg/kg AD0589 2)	0,86 0	0,111	0,85 6	0,142	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 4 (0,25 mg/kg AD0589 3)	1,13 2	0,037	1,13 7	0,163	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 5 (0,25 mg/kg AD0589 4)	0,77 6	0,145	0,79 5	0,144	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 6 (0,25 mg/kg AD0589 5)	0,85 2	0,275	0,80 8	0,220	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 7 (0,25 mg/kg AD0589 6)	0,99 5	0,080	0,94 3	0,114	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 8 (0,25 mg/kg AD0589 7)	0,97 8	0,160	1,01 5	0,136	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 9 (0,25 mg/kg AD0588 9)	1,09 4	0,205	1,01 8	0,166	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 10 (0,25	1,03 2	0,055	1,01 5	0,196	N/C	N/C	N/C	N/C

mg/kg AD0589 0)				
Grupo 11 (0,25 mg/kg AD0587 6)	0,57 0,180 3	0,56 0,117 5	0,65 0,107 7	0,78 0,052 2
Grupo 12 (0,25 mg/kg AD0587 7)	0,67 0,141 3	0,59 0,156 5	0,68 0,235 8	N/C N/C
Grupo 13 (0,25 mg/kg AD0587 8)	0,59 0,231 8	0,60 0,227 9	0,68 0,293 9	N/C N/C
Grupo 14 (0,25 mg/kg AD0587 9)	0,70 0,052 5	0,65 0,041 5	0,84 0,111 8	N/C N/C
Grupo 15 (0,25 mg/kg AD0588 0)	0,59 0,230 6	0,63 0,235 5	N/C N/C	N/C N/C
Grupo 16 (0,25 mg/kg AD0588 2)	1,16 0,241 9	1,26 0,327 8	N/C N/C	N/C N/C
Grupo 17 (0,25 mg/kg AD0588 4)	0,59 0,290 7	0,57 0,254 4	0,66 0,284 8	N/C N/C
Grupo 18 (0,25 mg/kg AD0588 5)	0,76 0,192 5	0,83 0,089 7	N/C N/C	N/C N/C

Grupo 19 (0,25 mg/kg AD0588 6)	1,04 3	0,285	1,33 6	0,497	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 20 (0,25 mg/kg AD0588 7)	0,67 9	0,087	0,84 3	0,174	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 21 (0,25 mg/kg AD0588 8)	0,67 4	0,292	0,80 7	0,302	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 22 (0,25 mg/kg AD0576 9)	0,47 9	0,094	0,55 1	0,122	0,53 7	0,075	0,58 3	0,125

Tabla 31. HDL promedio normalizados para dosis previa del Ejemplo 10.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	HDL promedio	Desviación estándar (+/-)	HDL promedio	Desviación estándar (+/-)	HDL promedio	Desviación estándar (+/-)	HDL promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	0,837	0,062	0,761	0,079	0,697	0,019	0,910	0,079
Grupo 2 (0,25 mg/kg AD058 91)	0,668	0,206	0,809	0,267	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 3 (0,25 mg/kg AD058 92)	0,612	0,231	0,833	0,182	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 4 (0,25 mg/kg	0,779	0,343	0,820	0,331	N/C	N/C	N/C	N/C

AD058 93)						
Grupo 5 (0,25 mg/kg AD058 94)	0,856	0,148	0,942	0,212	N/C	N/C
Grupo 6 (0,25 mg/kg AD058 95)	1,235	0,117	1,241	0,079	N/C	N/C
Grupo 7 (0,25 mg/kg AD058 96)	1,279	0,792	1,248	0,740	N/C	N/C
Grupo 8 (0,25 mg/kg AD058 97)	1,122	0,285	0,992	0,298	N/C	N/C
Grupo 9 (0,25 mg/kg AD058 89)	0,783	0,278	0,718	0,203	N/C	N/C
Grupo 10 (0,25 mg/kg AD058 90)	0,885	0,294	0,661	0,131	N/C	N/C
Grupo 11 (0,25 mg/kg AD058 76)	2,059	0,818	1,747	0,597	1,981	0,319
Grupo 12 (0,25 mg/kg	1,317	0,148	1,295	0,273	1,176	0,130

AD058 77)							
Grupo 13 (0,25 mg/kg AD058 78)	1,421	0,294	1,273	0,262	0,999	0,328	N/C N/C
Grupo 14 (0,25 mg/kg AD058 79)	1,037	0,074	0,945	0,125	0,924	0,141	N/C N/C
Grupo 15 (0,25 mg/kg AD058 80)	0,905	0,266	0,855	0,051	N/C	N/C	N/C N/C
Grupo 16 (0,25 mg/kg AD058 82)	0,784	0,098	0,621	0,103	N/C	N/C	N/C N/C
Grupo 17 (0,25 mg/kg AD058 84)	1,529	0,486	1,228	0,309	1,149	0,257	N/C N/C
Grupo 18 (0,25 mg/kg AD058 85)	1,123	0,323	0,651	0,143	N/C	N/C	N/C N/C
Grupo 19 (0,25 mg/kg AD058 86)	1,047	0,343	0,675	0,181	N/C	N/C	N/C N/C

Grupo 20 (0,25 mg/kg AD058 87)	2,093	1,089	1,487	0,748	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 21 (0,25 mg/kg AD058 88)	1,452	0,065	1,245	0,177	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 22 (0,25 mg/kg AD057 69)	1,289	0,219	1,186	0,202	1,125	0,231	1,325	0,044

Tabla 32. LDL promedio normalizados para dosis previa del Ejemplo 10.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	LDL promedio	Desviación estándar (+/-)	LDL promedio	Desviación estándar (+/-)	LDL promedio	Desviación estándar (+/-)	LDL promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	1,456	0,391	1,107	0,243	1,506	0,751	1,568	0,650
Grupo 2 (0,25 mg/kg AD058 91)	1,417	0,351	1,593	0,488	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 3 (0,25 mg/kg AD058 92)	0,875	0,398	0,951	0,170	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 4 (0,25 mg/kg AD058 93)	1,243	0,217	1,400	0,311	N/C	N/C	N/C	N/C

Grupo 5 (0,25 mg/kg AD058 94)	0,776	0,175	0,934	0,244	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 6 (0,25 mg/kg AD058 95)	1,223	0,413	1,208	0,361	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 7 (0,25 mg/kg AD058 96)	1,347	0,475	1,224	0,331	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 8 (0,25 mg/kg AD058 97)	1,206	0,398	1,255	0,137	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 9 (0,25 mg/kg AD058 89)	1,291	0,294	1,329	0,267	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 10 (0,25 mg/kg AD058 90)	1,171	0,363	1,091	0,284	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 11 (0,25 mg/kg AD058 76)	0,679	0,457	0,703	0,329	0,881	0,237	0,896	0,252
Grupo 12 (0,25 mg/kg AD058 77)	0,575	0,162	0,531	0,187	0,624	0,304	N/C	N/C
Grupo 13	0,534	0,191	0,532	0,163	0,666	0,321	N/C	N/C

(0,25 mg/kg AD058 78)					
Grupo 14 (0,25 mg/kg AD058 79)	0,602	0,043	0,671	0,060	0,939 0,171 N/C N/C
Grupo 15 (0,25 mg/kg AD058 80)	0,527	0,098	0,525	0,122	N/C N/C N/C N/C
Grupo 16 (0,25 mg/kg AD058 82)	1,252	0,279	1,568	0,525	N/C N/C N/C N/C
Grupo 17 (0,25 mg/kg AD058 84)	0,814	0,591	0,590	0,363	0,850 0,453 N/C N/C
Grupo 18 (0,25 mg/kg AD058 85)	0,827	0,171	0,798	0,043	N/C N/C N/C N/C
Grupo 19 (0,25 mg/kg AD058 86)	1,045	0,206	1,180	0,134	N/C N/C N/C N/C
Grupo 20 (0,25 mg/kg	0,756	0,118	0,794	0,156	N/C N/C N/C N/C

AD058 87)							
Grupo 21 (0,25 mg/kg AD058 88)	0,745	0,460	0,945	0,499	N/C	N/C	N/C N/C
Grupo 22 (0,25 mg/kg AD057 69)	0,634	0,293	0,568	0,243	0,625	0,189	0,644 0,136

Como se muestra en las Tablas 28-32 anteriores, los agentes de iARN en los grupos 2 a 10 (es decir los agentes de iARN con cadenas antisentido diseñadas para dirigirse a un gen APOC3 en las posiciones 248, 263, 422, 246, y 168) mostraron un efecto inhibitor relativamente limitado, particularmente en comparación con los agentes de iARN en los grupos 11 a 22, los cuales todos incluían secuencias de nucleótidos de cadena antisentido diseñadas para dirigirse a la posición 438 de un gen APOC3. Además, de esos agentes de iARN que incluían secuencias que se dirigen a la posición 438 del gen APOC3, el grupo 11 (AD05876) y grupo 22 (AD05769) mostraron el mayor nivel de efecto inhibitor con respecto a los niveles de proteína APOC3, triglicéridos, y niveles de colesterol total.

Ejemplo 11. Pruebas in vivo de agentes de iARN de APOC3 en ratones transgénicos APOC3.

Se usó el modelo de ratón transgénico APOC3 descrito en el Ejemplo 5 anterior. El día 1, a cada ratón se le dio una sola administración subcutánea de 200 µl del agente de iARN correspondiente disuelto en D5W (dextrosa en 5% de agua) o vehículo de control (D5W), de acuerdo con los grupos de dosificación que se muestran en la siguiente Tabla 33:

Tabla 33. Grupos de dosificación del Ejemplo 11.

Grupo	Agente de iARN y dosis	Régimen de dosificación
1	D5W (sin agente de iARN)	Inyección simple el día 1
2	0,5 mg/kg AD05260	Inyección simple el día 1
3	0,5 mg/kg AD05221	Inyección simple el día 1
4	0,5 mg/kg AD05223	Inyección simple el día 1
5	0,5 mg/kg AD05299	Inyección simple el día 1
6	0,5 mg/kg AD05283	Inyección simple el día 1
7	0,5 mg/kg AD05284	Inyección simple el día 1
8	0,5 mg/kg AD05167	Inyección simple el día 1
9	0,5 mg/kg AD05168	Inyección simple el día 1
10	0,5 mg/kg AD05171	Inyección simple el día 1
11	0,5 mg/kg AD05258	Inyección simple el día 1
12	0,5 mg/kg AD05259	Inyección simple el día 1
13	0,5 mg/kg AD05169	Inyección simple el día 1

14	0,5 mg/kg AD05239	Inyección simple el día 1
15	0,5 mg/kg AD05251	Inyección simple el día 1
16	0,5 mg/kg AD05220	Inyección simple el día 1

Cada uno de los agentes de iARN de APOC3 incluía nucleótidos modificados que estaban conjugados en el extremo terminal 5' de la cadena sentido con un ligando diana que incluía tres grupos N-acetil-galactosamina (ligando tridentado) con las secuencias modificadas como se establece en las estructuras de dúplex en la presente. (Véase Tablas 4, 5, 6, y 7 por modificaciones específicas e información de estructura relacionada con los agentes de iARN de APOC3).

Los agentes de iARN de APOC3 analizados en el Ejemplo 11 incluían secuencias de nucleótidos que fueron diseñadas para dirigirse a diferentes posiciones en el gen APOC3 (es decir, SEQ ID NO:1). Más específicamente, el grupo 2 (es decir el agente de iARN de APOC3 AD05260) incluía secuencias de cadena antisentido diseñadas para dirigirse a la posición diana 58 de un gen APOC3; grupo 3 (es decir, el agente de iARN de APOC3 AD05221) incluía secuencias de cadena antisentido diseñadas para dirigirse a la posición diana 246 de un gen APOC3; grupos 4-7 (es decir, los agentes de iARN de APOC3 AD05223, AD05299, AD05283 y AD05284) incluían secuencias de cadena antisentido diseñadas para dirigirse a la posición diana 432 de un gen APOC3; grupos 8-12 (es decir los agentes de iARN de APOC3 AD05167, AD05168, AD05171, AD05258, y AD05259) incluían secuencias de cadena antisentido diseñadas para dirigirse a la posición diana 434 de un gen APOC3; Grupos 13-15 (es decir los agentes de iARN de APOC3 AD05169, AD05239 y AD05251) incluían secuencias de cadena antisentido diseñadas para dirigirse a la posición diana 438 de un gen APOC3; y el grupo 16 (es decir, el agente de iARN de APOC3 AD05220) incluía secuencias de cadena antisentido diseñadas para dirigirse a la posición diana 506 de un gen APOC3.

Las inyecciones se realizaron entre la piel y el músculo (es decir inyecciones subcutáneas) en la piel flácida sobre el cuello y el área del hombro. Se analizaron tres (3) ratones en cada grupo (n=3). Se recogió suero el día -1 (sangrado pre dosis con un 4 horas de ayuno), y los días 8, 15. Para los ratones dosificados con los determinados agentes de iARN que mostraron actividad inhibidora relativamente alta y para los ratones a los que se les

administró el control de vehículo, se recogieron muestra de suero adicionales los días 22 y 29. Los ratones ayunaron durante cuatro horas antes de cada recolección. Se midieron los niveles de expresión de APOC3, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), y colesterol total en suero en un Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

Se normalizaron los niveles de proteína APOC3, los niveles de triglicéridos, los niveles de HDL y los niveles de colesterol total para cada animal. Para normalización, el nivel de proteína APOC3, triglicéridos, HDL, LDL y colesterol total, respectivamente, para cada animal en un período de tiempo se dividió en el nivel de pretratamiento de expresión ese animal (en este caso el día -1) para determinar la relación de expresión “normalizada a pre-dosis”. Se muestran datos del experimento en las siguientes Tablas 34 a 38:

Tabla 34. Proteína APOC3 promedio normalizada para dosis previa del Ejemplo 11.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APOC 3 promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	0,854	0,102	0,866	0,140	0,881	0,079	0,857	0,140
Grupo 2 (0,5 mg/kg AD052 60)	0,297	0,031	0,352	0,042	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 3 (0,5 mg/kg AD052 21)	0,483	0,060	0,619	0,046	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 4 (0,5 mg/kg AD052 23)	0,123	0,048	0,242	0,101	0,311	0,099	0,424	0,152
Grupo 5 (0,5 mg/kg AD052 99)	0,272	0,047	0,589	0,016	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD052 83)	0,108	0,014	0,121	0,011	0,163	0,009	0,201	0,032
Grupo 7 (0,5 mg/kg AD052 84)	0,174	0,111	0,208	0,123	0,313	0,124	0,405	0,144
Grupo 8 (0,5 mg/kg AD051 67)	0,466	0,093	0,656	0,286	N/C	N/C	N/C	N/C

Grupo 9 (0,5 mg/kg AD051 68)	0,146	0,046	0,452	0,098	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 10 (0,5 mg/kg AD051 71)	0,191	0,088	0,199	0,095	0,419	0,070	0,548	0,087
Grupo 11 (0,5 mg/kg AD052 58)	0,545	0,147	0,624	0,142	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 12 (0,5 mg/kg AD052 59)	0,236	0,047	0,300	0,115	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD051 69)	0,643	0,172	0,613	0,161	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 14 (0,5 mg/kg AD052 39)	0,438	0,065	0,542	0,014	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 15 (0,5 mg/kg AD052 51)	0,125	0,013	0,132	0,037	0,157	0,033	0,188	0,049
Grupo 16 (0,5 mg/kg AD052 20)	0,211	0,012	0,201	0,087	0,230	0,045	0,342	0,166

Tabla 35. Triglicéridos promedio normalizados para dosis previa del Ejemplo 11.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	TG promedio	Desviación estándar (+/-)	TG promedio	Desviación estándar (+/-)	TG promedio	Desviación estándar (+/-)	TG promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	0,939	0,217	0,835	0,235	0,965	0,215	1,051	0,136
Grupo 2 (0,5 mg/kg AD052 60)	0,259	0,085	0,324	0,124	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 3 (0,5 mg/kg AD052 21)	0,352	0,134	0,481	0,077	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 4 (0,5 mg/kg AD052 23)	0,133	0,034	0,228	0,057	0,327	0,060	0,451	0,105
Grupo 5 (0,5 mg/kg AD052 99)	0,352	0,134	0,481	0,086	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD052 83)	0,130	0,022	0,150	0,026	0,245	0,056	0,286	0,023
Grupo 7 (0,5 mg/kg AD052 84)	0,203	0,162	0,275	0,231	0,350	0,199	0,477	0,260
Grupo 8 (0,5 mg/kg AD051 67)	0,318	0,126	0,483	0,330	N/C	N/C	N/C	N/C

Grupo 9 (0,5 mg/kg AD051 68)	0,188	0,014	0,330	0,010	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 10 (0,5 mg/kg AD051 71)	0,183	0,092	0,282	0,150	0,423	0,124	0,549	0,138
Grupo 11 (0,5 mg/kg AD052 58)	0,479	0,167	0,622	0,187	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 12 (0,5 mg/kg AD052 59)	0,294	0,015	0,360	0,190	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD051 69)	0,728	0,253	0,561	0,163	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 14 (0,5 mg/kg AD052 39)	0,381	0,038	0,422	0,057	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 15 (0,5 mg/kg AD052 51)	0,110	0,032	0,092	0,019	0,134	0,051	0,186	0,072
Grupo 16 (0,5 mg/kg AD052 20)	0,161	0,045	0,216	0,029	0,184	0,075	0,358	0,141

Tabla 36. Colesterol total promedio normalizado para dosis previa del Ejemplo 11.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	Col Total prom	Desviación estándar (+/-)	Col Total prom	Desviación estándar (+/-)	Col Total prom	Desviación estándar (+/-)	Col Total prom	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	0,769	0,127	0,684	0,182	0,835	0,167	0,796	0,180
Grupo 2 (0,5 mg/kg AD05260)	0,320	0,081	0,367	0,072	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 3 (0,5 mg/kg AD05221)	0,397	0,078	0,456	0,050	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 4 (0,5 mg/kg AD05223)	0,393	0,176	0,450	0,189	0,476	0,186	0,606	0,193
Grupo 5 (0,5 mg/kg AD05299)	0,522	0,092	0,611	0,031	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD05283)	0,413	0,058	0,372	0,053	0,450	0,100	0,501	0,040
Grupo 7 (0,5 mg/kg AD05284)	0,430	0,270	0,444	0,241	0,519	0,252	0,604	0,315
Grupo 8 (0,5 mg/kg AD05167)	0,464	0,231	0,557	0,382	N/C	N/C	N/C	N/C

Grupo 9 (0,5 mg/kg AD0516 8)	0,29 8	0,034	0,38 8	0,012	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 10 (0,5 mg/kg AD0517 1)	0,36 0	0,179	0,39 1	0,180	0,47 3	0,147	0,53 8	0,141
Grupo 11 (0,5 mg/kg AD0525 8)	0,61 9	0,094	0,66 8	0,135	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 12 (0,5 mg/kg AD0525 9)	0,64 3	0,053	0,51 1	0,187	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD0516 9)	0,73 1	0,089	0,63 6	0,013	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 14 (0,5 mg/kg AD0523 9)	0,57 1	0,106	0,56 1	0,085	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 15 (0,5 mg/kg AD0525 1)	0,24 8	0,065	0,28 7	0,147	0,26 0	0,074	0,30 5	0,114
Grupo 16 (0,5 mg/kg AD0522 0)	0,40 0	0,081	0,43 8	0,048	0,42 2	0,065	0,52 4	0,080

Tabla 37. HDL promedio normalizados para dosis previa del Ejemplo 11.

	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29
--	--------------	---------------	---------------	---------------

ID de grupo	HDL promedio	Desviación estándar (+/-)	HDL promedio	Desviación estándar (+/-)	HDL promedio	Desviación estándar (+/-)	HDL promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	0,825	0,119	0,893	0,217	0,912	0,179	0,886	0,262
Grupo 2 (0,5 mg/kg AD052 60)	1,356	0,337	1,331	0,435	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 3 (0,5 mg/kg AD052 21)	1,483	0,266	0,953	0,166	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 4 (0,5 mg/kg AD052 23)	1,058	0,198	1,032	0,300	0,856	0,209	0,868	0,349
Grupo 5 (0,5 mg/kg AD052 99)	1,456	0,345	1,137	0,460	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD052 83)	2,494	0,174	2,150	0,465	1,731	0,397	1,738	0,156
Grupo 7 (0,5 mg/kg AD052 84)	1,559	0,237	1,791	0,849	1,598	0,448	1,605	0,131
Grupo 8 (0,5 mg/kg AD051 67)	1,239	0,287	1,310	0,108	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 9 (0,5 mg/kg	1,666	0,551	1,425	0,251	N/C	N/C	N/C	N/C

AD051 68)								
Grupo 10 (0,5 mg/kg AD051 71)	1,514	0,286	1,435	0,248	0,941	0,005	0,827	0,111
Grupo 11 (0,5 mg/kg AD052 58)	1,170	0,082	1,081	0,212	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 12 (0,5 mg/kg AD052 59)	1,964	0,955	1,221	0,228	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD051 69)	1,059	0,236	1,101	0,230	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 14 (0,5 mg/kg AD052 39)	1,323	0,088	1,120	0,224	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 15 (0,5 mg/kg AD052 51)	1,728	0,173	2,143	0,688	1,632	0,312	1,737	0,452
Grupo 16 (0,5 mg/kg AD052 20)	1,660	0,391	1,797	0,384	1,803	0,637	1,479	0,333

Tabla 38. LDL promedio normalizados para dosis previa del Ejemplo 11.

	Día 8		Día 15		Día 22		Día 29	
ID de grupo	LDL promedio	Desviación	LDL promedio	Desviación	LDL promedio	Desviación	LDL promedio	Desviación

		estándar (+/-)		estándar (+/-)		estándar (+/-)		estándar (+/-)
Grupo 1 (D5W)	0,699	0,129	0,621	0,201	0,778	0,259	0,646	0,216
Grupo 2 (0,5 mg/kg AD052 60)	0,398	0,108	0,317	0,046	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 3 (0,5 mg/kg AD052 21)	0,441	0,024	0,422	0,013	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 4 (0,5 mg/kg AD052 23)	0,441	0,280	0,437	0,219	0,514	0,264	0,589	0,219
Grupo 5 (0,5 mg/kg AD052 99)	0,504	0,160	0,577	0,100	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 6 (0,5 mg/kg AD052 83)	0,464	0,122	0,428	0,173	0,551	0,277	0,595	0,195
Grupo 7 (0,5 mg/kg AD052 84)	0,394	0,258	0,404	0,179	0,398	0,214	0,471	0,290
Grupo 8 (0,5 mg/kg AD051 67)	0,572	0,306	0,678	0,536	N/C	N/C	N/C	N/C
Grupo 9 (0,5 mg/kg	0,329	0,067	0,374	0,017	N/C	N/C	N/C	N/C

AD051 68)					
Grupo 10 (0,5 mg/kg AD051 71)	0,303 0,186	0,280 0,134	0,401 0,113	0,429 0,180	
Grupo 11 (0,5 mg/kg AD052 58)	0,669 0,105	0,702 0,140	N/C N/C	N/C N/C	
Grupo 12 (0,5 mg/kg AD052 59)	0,588 0,208	0,407 0,211	N/C N/C	N/C N/C	
Grupo 13 (0,5 mg/kg AD051 69)	0,626 0,116	0,672 0,057	N/C N/C	N/C N/C	
Grupo 14 (0,5 mg/kg AD052 39)	0,473 0,138	0,488 0,124	N/C N/C	N/C N/C	
Grupo 15 (0,5 mg/kg AD052 51)	0,254 0,147	0,344 0,257	0,234 0,063	0,306 0,166	
Grupo 16 (0,5 mg/kg AD052 20)	0,364 0,043	0,439 0,045	0,461 0,157	0,455 0,101	

Ejemplo 12. Pruebas in vivo de agentes de iARN de APOC3 en monos cynomolgus.

Se evaluaron los agentes de iARN de APOC3 en monos cynomolgus. El día 1, a los primates mono macaco cynomolgus (*Macaca fascicularis*) (también denominados en la presente “cynos”) se les administró una sola dosis de inyección de 0,3 mL/kg (aproximadamente 2-3 mL de volumen, dependiendo de la masa del animal) que contiene 3,0 mg/kg de agente de iARN de APOC3 AD05876, formulado en solución salina. El agente de iARN de APOC3 AD05876 incluía nucleótidos modificados y un ligando diana de N-acetil-galactosamina tridentado ((NAG37)s) conjugado con el extremo terminal 5' de la cadena sentido, como se muestra en las Tablas 4, 5, 6, y 7.

Se evaluaron dos (2) cynos (n=2). Los días -8 (pre-dosis), 29, y 50, se tomaron biopsias del hígado. Para uno de los monos, se tomaron muestras adicionales de biopsia de hígado el día 15.

El día de cada recolección de biopsia se anestesiaron cynos y se realizaron biopsias de hígado guiadas por ecografía para extraer dos o tres muestras de tejido de hígado de aproximadamente 1 mm x 4 mm de tamaño. Las muestras de biopsia luego se homogeneizaron, y los niveles de ARNm de APOC3 en los hígados de los cyno se midieron por RT-qPCR. Los valores resultantes luego se normalizaron contra las mediciones de ARNm de APOC3 pre-dosis (en este caso el día -8). Los datos de ARNm resultantes se reflejan en las siguientes Tablas 39 y 40:

Tabla 39. Niveles de ARNm de APOC3 normalizados para dosis previa del Ejemplo 12 de Cyno #1 (cy0713).

Día 29			Día 50		
Expresión de ARNm de APOC3 relativa	Bajo error	Alto error	Expresión de ARNm de APOC3 relativa	Bajo error	Alto error
0,125	0,003	0,003	0,167	0,002	0,002

Tabla 40. Niveles de ARNm de APOC3 normalizados para dosis previa del Ejemplo 12 de Cyno #2 (cy0716).

Día 15	Día 29
--------	--------

Expresión de ARNm de APOC3 relativa	Bajo error	Alto error	Expresión de ARNm de APOC3 relativa	Bajo error	Alto error
0,250	0,007	0,007	0,112	0,005	0,00
Día 50					
Expresión de ARNm de APOC3 relativa	Bajo error	Alto error			
0,239	0,003	0,003			

Ambos cynos administrados con AD05876 mostraron una reducción considerable de ARNm de APOC3 específica de hígado en comparación con mediciones pre-tratamiento en todos los períodos de tiempo medidos. El día 29, por ejemplo el primer cyno tuvo una reducción de ARNm de APOC3 de aproximadamente 87,5% (0,125), mientras el segundo cyno tuvo una reducción de aproximadamente 88,8% (0,112), en comparación con niveles pre-dosis.

Ejemplo 13. Pruebas In Vivo de agentes de iARN de APOC3 en monos Rhesus alimentados con dieta de jarabe de maíz con alto contenido de Fructosa (HFCS).

El agente de iARN de APOC3 AD05876 se evaluó adicionalmente en monos Rhesus alimentados con jarabe de maíz con alto contenido de Fructosa (HFCS). Los monos Rhesus se colocaron en una dieta HFCS de 37 días previo a la dosificación. Se sabía que estos animales desarrollan triglicéridos en plasma de más de 180 mg/dL en la dieta HFCS. El día 1 y nuevamente el día 29, se administró a cuatro (4) monos Rhesus una inyección subcutánea que contiene 4,0 mg/kg de agente de iARN de APOC3 AD05876 formulado en solución salina (n=4). Se administró a dos monos Rhesus adicionales control de solución salina. El agente de iARN de APOC3 AD05876 contenía nucleótidos modificados y un ligando diana de N-acetil-galactosamina conjugado con el extremo terminal 5' de la cadena sentido, como se muestra en las Tablas 4, 5, 6, y 7.

Las muestras tanto de sangre en ayuno como después de la alimentación se extrajeron para análisis, y se analizaron muestras de suero en ayuno los días -8 (predosis), 8, y 15. Los monos ayunaron durante la noche antes de cada extracción. Los niveles de proteína APOC3 en suero se midieron por ensayo ELISA (R&D Systems), según las recomendaciones del

fabricante. Se midieron los triglicéridos, colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL), y lipoproteína de baja densidad (LDL) en suero en un Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

Se normalizaron los niveles de proteína APOC3, los niveles de triglicéridos, los niveles de HDL, los niveles de LDL y los niveles de colesterol total para cada animal. Para normalización, el nivel de proteína APOC3, triglicéridos, HDL, y colesterol total, respectivamente, para cada animal en un período de tiempo se dividió en el nivel de pretratamiento de expresión ese animal (en este caso el día -8) para determinar la relación de expresión “normalizada a pre-tratamiento”.

Se muestran los datos del estudio establecidos en este Ejemplo en las siguientes Tablas 41-45:

Tabla 41. Proteína APOC3 promedio normalizada para tratamiento previo del Ejemplo 13 (ayuno)

	Día 8		Día 15		Día 21		Día 29		Día 36	
ID de grupo	APO C3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APO C3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APO C3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APO C3 promedio	Desviación estándar (+/-)	APO C3 promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (control de solución salina)	0,921	0,007	0,902	0,009	0,922	0,026	0,905	0,025	0,922	0,006
Grupo 2 (4,0 mg/kg AD0 5876)	0,509	0,150	0,388	0,159	0,347	0,114	0,358	0,086	0,335	0,100

Tabla 42. TG promedio normalizado para tratamiento previo del Ejemplo 13 (ayuno)

	Día 8		Día 15		Día 21		Día 29		Día 36	
ID de grupo	TG promedio	Desviación estándar (+/-)	TG promedio	Desviación estándar (+/-)	TG promedio	Desviación estándar (+/-)	TG promedio	Desviación estándar (+/-)	TG promedio	Desviación estándar (+/-)
Grupo 1 (control de solución salina)	0,743	0,055	0,717	0,054	1,017	0,155	0,758	0,263	0,659	0,111
Grupo 2 (4,0 mg/kg g)	0,599	0,338	0,433	0,286	0,395	0,247	0,435	0,212	0,408	0,269

AD0 5876)					
--------------	--	--	--	--	--

Tabla 43. Colesterol total promedio normalizado para tratamiento previo del Ejemplo 13 (ayuno)

	Día 8		Día 15		Día 21		Día 29		Día 36	
ID de grupo	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)
Grupo 1 (contro l de solució n salina)	0,9 72	0,050	0,9 44	0,079	0,9 57	0,018	0,8 82	0,021	0,8 94	0,038
Grupo 2 (4,0 mg/kg AD05 876)	0,8 60	0,177	0,8 26	0,1119	0,8 25	0,084	0,7 80	0,162	0,7 51	0,203

Tabla 44. HDL promedio normalizado para tratamiento previo del Ejemplo 13 (ayuno)

	Día 8		Día 15		Día 21		Día 29		Día 36	
ID de grupo	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al pro m	Desvia ción estándar (+/-)
Grupo 1 (contro l de solució n salina)	1,0 82	0,098	1,0 71	0,111	1,0 03	0,158	1,0 25	0,131	1,0 27	0,071
Grupo 2 (4,0 mg/kg AD05 876)	1,3 70	0,267	1,4 45	0,479	1,4 65	0,537	1,3 16	0,294	1,3 70	0,425

Tabla 45. LDL promedio normalizado para tratamiento previo del Ejemplo 13 (ayuno)

	Día 8		Día 15		Día 21		Día 29		Día 36	
ID de grupo	Col Tot al prom	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al prom	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al prom	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al prom	Desvia ción estándar (+/-)	Col Tot al prom	Desvia ción estándar (+/-)
Grupo 1 (control de solución salina)	0,892	0,060	0,928	0,046	0,823	0,034	0,804	0,076	0,804	0,172
Grupo 2 (4,0 mg/kg AD05 876)	0,777	0,129	0,856	0,136	0,842	0,186	0,755	0,144	0,716	0,228

Los monos Rhesus a los que se le dosificó AD05876 a 4,0 mg/kg niveles de dosificación mostraron una reducción de proteína APOC3 en comparación con mediciones pre-tratamiento a través de cada período de tiempo medido. Además, se muestran también reducciones sustanciales en niveles de triglicéridos y niveles de colesterol. Por ejemplo, en un animal, los triglicéridos se redujeron en aproximadamente 89% el día 22, y como se muestra en la Tabla 42 anterior, los niveles de triglicéridos promedio se redujeron en aproximadamente 60% (0,395) el día 22. Además, los niveles de HDL promedio aumentaron en aproximadamente 47% el día 22 (véase Tabla 44 (1,465)), un animal tiene un aumento de 2,2 veces en los niveles de HDL.

OTRAS MODALIDADES

Se entenderá que mientras la invención se describe junto con la descripción detallada de esta, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención que está definido por el alcance la de las reivindicación adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones se encuentran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.