

Reivindicaciones:

1. Un agente de iARN para inhibir la expresión de un gen APOC3, que comprende:
 - una cadena antisentido que comprende al menos 17 nucleótidos contiguos que difieren en 0 o 1 nucleótidos de cualquiera de las secuencias proporcionadas en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 4; y
 - una cadena sentido que comprende una secuencia de nucleótidos que es al menos parcialmente complementaria con la cadena antisentido.
2. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde la cadena antisentido comprende nucleótidos 2-18 de cualquiera de las secuencias proporcionadas en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 4.
3. El agente de iARN de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de al menos 17 nucleótidos contiguos que difieren en 0 o 1 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena sentido proporcionadas en la Tabla 2, Tabla 3, o Tabla 5, y donde la cadena sentido tiene una región de al menos 85% de complementariedad sobre los 17 nucleótidos contiguos con la cadena antisentido.
4. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde al menos un nucleótido del agente de iARN es un nucleótido modificado o incluye un enlace internucleósido modificado.
5. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido y/o sentido del agente de iARN son nucleótidos modificados.
6. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 4-5, donde el nucleótido modificado se selecciona del grupo que consiste en 2'-O-metil nucleótido, 2'-fluoro nucleótido, 2'-desoxi nucleótido, imitación de 2',3'-seco nucleótido, nucleótido bloqueado, nucleótido 2'-F-arabino, nucleótido 2'-metoxietril, nucleótido abásico, ribitol, nucleótido invertido, nucleótido 2'-O-metilo invertido, nucleótido 2'-desoxi invertido, nucleótido 2'-amino-modificado, nucleótido modificado con 2'-alquilo, morfolino

nucleótido, vinil fosfonato desoxirribonucleótido, ciclopropil fosfonato desoxirribonucleótido, y nucleótido 3'-O-metilo.

7. El agente de iARN de la reivindicación 5, donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos modificados son nucleótidos 2'-O-metilo o nucleótidos 2'-fluoro.
8. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido modificadas en la Tabla 3 o Tabla 4.
9. El agente de iARN de la reivindicación 8, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido modificadas en la Tabla 4.
10. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena sentido modificadas en la Tabla 3 o Tabla 5.
11. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias modificadas proporcionadas en la Tabla 4 y la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias modificadas proporcionadas en la Tabla 5.
12. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el agente de iARN está enlazado con un ligando diana.
13. El agente de iARN de la reivindicación 12, donde el ligando diana comprende N-acetil-galactosamina.
14. El agente de iARN de la reivindicación 12 o reivindicación 13, donde el ligando diana comprende una estructura 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.

15. El agente de iARN de la reivindicación 14, donde el ligando diana comprende la estructura de (NAG37) o(NAG37)s.
16. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 12-15, donde el ligando diana está conjugado con la cadena sentido.
17. El agente de iARN de la reivindicación 16, donde el ligando diana está conjugado con el extremo terminal 5' de la cadena sentido.
18. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde la cadena sentido tiene entre 18 y 30 nucleótidos de longitud, y la cadena antisentido tiene entre 18 y 30 nucleótidos de longitud.
19. El agente de iARN de la reivindicación 18, donde cada una de la cadena sentido y la cadena antisentido tiene entre 18 y 27 nucleótidos de longitud.
20. El agente de iARN de la reivindicación 19, donde cada una de la cadena sentido y la cadena antisentido tiene entre 18 y 24 nucleótidos de longitud.
21. El agente de iARN de la reivindicación 20, donde cada una de la cadena sentido y la cadena antisentido tiene 21 nucleótidos de longitud.
22. El agente de iARN de la reivindicación 21, donde el agente de iARN tiene dos extremos romos.
23. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde la cadena sentido comprende uno o dos casquetes de extremos.

24. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde la cadena sentido comprende uno o dos residuos abásicos invertidos.
25. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde el agente de iARN comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forman un dúplex con la estructura de cualquiera de los dúplex en la Tabla 3 o Tabla 6.
26. El agente de iARN de la reivindicación 1 que comprende 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);
 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).
27. El agente de iARN de la reivindicación 26, donde la cadena antisentido 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);
 ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:18);
 GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:21);
 GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:23);
 GCCAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO:25);
 CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:27);
 GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:29); o
 GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:31);
 donde I representa un nucleótido de inosina.
28. El agente de iARN de la reivindicación 26 o 27, donde todos o básicamente todos los nucleótidos tanto en la cadena sentido como en la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

29. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 26-28, donde la cadena sentido además incluye residuos abásicos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos.
30. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 26-29, donde la cadena sentido del agente de iARN está enlazada con un ligando diana.
31. El agente de iARN de la reivindicación 30, donde el ligando diana tiene afinidad por el receptor de asialoglicoproteína.
32. El agente de iARN de la reivindicación 31, donde el ligando diana comprende N-acetil-galactosamina.
33. El agente de iARN de la reivindicación 1 que comprende una cadena antisentido que comprende, consiste en, consiste esencialmente en, una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia 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); y
- 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 todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido son nucleótidos modificados.
34. El agente de iARN de la reivindicación 33, donde la cadena sentido comprende, consiste en, consiste esencialmente en, una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en 0 o 1 nucleobases con respecto a la secuencia de nucleótidos (5' → 3'):
- gagggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:15);

acgggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:17);
 gagggacaGfuAfuUfcucagua (SEQ ID NO:19);
 gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20);
 gccaaauaaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:22);
 gccaaauaaAfIfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:24);
 cccuaaaaaGfGfGfacaguaauucu (SEQ ID NO:26);
 gcuaaaaaGfGfGfacaguaauucu (SEQ ID NO:28); y
 ggcaaaggGfAfCfaguaauucuca (SEQ ID NO:30);

donde a, c, g, i 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.

35. El agente de iARN de la reivindicación 33 o reivindicación 34, donde la cadena sentido además incluye un residuo abásico en el extremo terminal 3' y/o en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos.
36. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 33-35, donde la cadena sentido del agente de iARN está enlazada con un ligando diana.
37. El agente de iARN de la reivindicación 36, donde el ligando diana tiene afinidad por el receptor de asialoglicoproteína.
38. El agente de iARN de la reivindicación 37, donde el ligando diana comprende N-acetil-galactosamina.
39. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde el agente de iARN tiene una estructura de dúplex que se selecciona del grupo que consiste en: AD05251 (SEQ ID NO: 2 y 501); AD05876 (SEQ ID NO: 4 y 572); AD05769 (SEQ ID NO: 6 y 557); AD05169 (SEQ ID NO: 2 y 482); AD05220 (SEQ ID NO: 7 y 494); AD05547 (SEQ ID NO: 7 y 545); AD05299 (SEQ ID NO: 9 y 521); AD05223 (SEQ ID NO: 11 y 497); y AD05171 (SEQ ID NO: 13 y 483).

40. El agente de iARN de la reivindicación 39, donde el agente de iARN tiene una estructura de dúplex que se selecciona del grupo que consiste en: AD05251 (SEQ ID NO: 2 y 501) y AD05876 (SEQ ID NO: 4 y 572).
41. Una composición que comprende el agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
42. La composición de la reivindicación 41, donde el agente de iARN está conjugado con un ligando diana.
43. La composición de la reivindicación 42, donde el ligando diana comprende n-acetil-galactosamina.
44. La composición de la reivindicación 43, donde el ligando diana se selecciona de los ligandos diana en la Tabla 7.
45. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la composición además comprende un segundo agente de iARN para inhibir la expresión de APOC3.
46. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la composición comprende además uno o productos terapéuticos adicionales.
47. Un método para inhibir la expresión de un gen APOC3 en una célula, dicho método comprende introducir en una célula una cantidad eficaz del agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-40 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 41-46.
48. El método de la reivindicación 47, donde la célula es de un sujeto.
49. El método de la reivindicación 48, donde el sujeto es un sujeto humano.
50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 47-49, donde la expresión del gen APOC3 se inhibe en al menos alrededor de 30%.

51. Un método para tratar un trastorno o enfermedad relacionado con APOC3, dicho método comprende administrarle a un sujeto humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 41-46.
52. El método de la reivindicación 51, donde la enfermedad es una enfermedad cardiometabólica.
53. El método de la reivindicación 52, donde la enfermedad es hipertrigliceridemia, obesidad, hiperlipidemia, 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 o lipodistrofia parcial familiar.
54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 51-53, donde el agente de iARN se administra con una dosis de alrededor de 0,05 mg/kg a alrededor de 5,0 mg/kg de peso corporal por día del sujeto humano.
55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 51-53, donde el agente de iARN se administra en dos o más dosis.
56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 51-53, donde la dosis se administra mediante inyección subcutánea.
57. Un método para bajar los niveles de triglicéridos en un sujeto, el método comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 41-46.
58. Un método para bajar los niveles de colesterol en un sujeto, el método comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 41-46.

59. Un método para bajar los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL) en un sujeto, el método comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 41-46.
60. El uso del agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma que está mediado al menos en parte por la expresión del gen APOC3.
61. El uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 41-46, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma que está mediado al menos en parte por la expresión del gen APOC3, niveles de triglicéridos elevados o niveles de colesterol elevados.
62. El uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 41-46, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma que está mediado al menos en parte por la expresión del gen APOC3.
63. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 60-63, donde la enfermedad es hipertrigliceridemia, obesidad, hiperlipidemia, 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 o lipodistrofia parcial familiar.