

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un agente de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNdh) para inhibir la expresión de angiotensinógeno (AGT), CARACTERIZADO PORQUE el agente de ARNhd comprende una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble, en donde la hebra sentido comprende al menos 19 nucleótidos contiguos de una cualquiera de las secuencias nucleotídicas de nucleótidos 635-658, 636-658, 642-667, 642-664, 645-667, 1248-1273, 1248-1272, 1248-1270, 1250-1272, 1251-1273, 1580-1602, 1584-1606, 1587-1609, 1601-1623, 1881-1903, 2074-2097, 2074-2096, 2075-2097, 2080-2102, 2272-2294, 2276-2298, 2281-2304, 2281-2303, o 2282-2304 de la SEQ ID NO:1, y la secuencia antisentido comprende al menos 19 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:2.
2. El agente de ARNhd de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la hebra sentido comprende al menos 21 nucleótidos contiguos de una cualquiera de las secuencias nucleotídicas de los nucleótidos 635-658, 636-658, 642-667, 642-664, 645-667, 1248-1273, 1248-1272, 1248-1270, 1250-1272, 1251-1273, 1580-1602, 1584-1606, 1587-1609, 1601-1623, 1881-1903, 2074-2097, 2074-2096, 2075-2097, 2080-2102, 2272-2294, 2276-2298, 2281-2304, 2281-2303, o 2282-2304 de la SEQ ID NO:1.
3. El ARNhd de la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE la hebra antisentido comprende al menos 21 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:2.
4. El agente de ARNhd de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la hebra antisentido comprende al menos 19 nucleótidos contiguos de una cualquiera de

las secuencias nucleotídicas de hebra antisentido de un dúplex que se selecciona del grupo que consiste en AD-85481, AD-84701, AD-84703, AD-84704, AD-84705, AD-84707, AD-84715, AD-84716, AD-84739, AD-84741, AD-84746, AD-85432, AD-85434, AD-85435, AD-85436, AD-85437, AD-85438, AD-85441, AD-85442, AD-85443, AD-85444, AD-85446, AD-85447, AD-85482, AD-85485, AD-85493, AD-85496, AD-85504, AD-85517, AD-85519, AD-85524, AD-85622, AD-85623, AD-85625, AD-85626, AD-85634, AD-85635, AD-85637, AD-85655, AD-126306, AD-126307, AD-126308, AD-126310, AD133360, AD-133361, AD-133362, AD-133374 y AD-133385.

5. El agente de ARNhd de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE la hebra sentido comprende al menos 19 nucleótidos contiguos de una cualquiera de las secuencias nucleotídicas de hebra sentido de un dúplex que se selecciona del grupo que consiste en AD-85481, AD-84701, AD-84703, AD-84704, AD-84705, AD-84707, AD-84715, AD-84716, AD-84739, AD-84741, AD-84746, AD-85432, AD-85434, AD-85435, AD-85436, AD-85437, AD-85438, AD-85441, AD-85442, AD-85443, AD-85444, AD-85446, AD-85447, AD-85482, AD-85485, AD-85493, AD-85496, AD-85504, AD-85517, AD-85519, AD-85524, AD-85622, AD-85623, AD-85625, AD-85626, AD-85634, AD-85635, AD-85637, AD-85655, AD-126306, AD-126307, AD-126308, AD-126310, AD133360, AD-133361, AD-133362, AD-133374 y AD-133385.

6. El agente de ARNhd de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE las hebra sentido y antisentido comprenden de las secuencias nucleotídicas de una cualquiera de los dúplex seleccionados del grupo que consiste en AD-85481, AD-84701, AD-84703, AD-84704, AD-84705, AD-84707, AD-84715, AD-84716, AD-84739, AD-84741, AD-84746, AD-85432, AD-85434, AD-85435, AD-85436, AD-

85437, AD-85438, AD-85441, AD-85442, AD-85443, AD-85444, AD-85446, AD-85447, AD-85482, AD-85485, AD-85493, AD-85496, AD-85504, AD-85517, AD-85519, AD-85524, AD-85622, AD-85623, AD-85625, AD-85626, AD-85634, AD-85635, AD-85637, AD-85655, AD-126306, AD-126307, AD-126308, AD-126310, AD133360, AD-133361, AD-133362, AD-133374 y AD-133385.

7. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO PORQUE el agente de ARNhd comprende al menos un nucleótido modificado.

8. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, CARACTERIZADO PORQUE sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación.

9. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, CARACTERIZADO PORQUE todos los nucleótidos de la hebra sentido y todos los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación.

10. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de los nucleótidos modificados se selecciona del grupo que consiste en un desoxinucleótido, un nucleótido de desoxitimina (dT) de extremo 3' terminal, un nucleótido con modificación 2'-O-metilo, un nucleótido con modificación 2'-flúor, un nucleótido con modificación 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido sin bloquear, un nucleótido con restricción conformacional, un etil nucleótido constreñido, un nucleótido abásico, un nucleótido con modificación 2'-amino, un nucleótido con modificación 2'-O-alilo, nucleótido con modificación 2'-C-alquilo, nucleótido con modificación 2'-hidroxilo, un nucleótido con modificación 2'-metoxietilo, un nucleótido con

modificación 2'-O-alquilo, un nucleótido con morfolino, un fosforamidato, un nucleótido que comprende una base no natural, un nucleótido con modificación tetrahidropirano, un nucleótido con modificación 1,5-anhidrohexitol, un nucleótido con modificación ciclohexenilo, un nucleótido que comprende un grupo fosforotioato, un nucleótido que comprende un grupo metilfosfonato, un nucleótido que comprende un 5'-fosfato, un nucleótido que comprende un mimético de 5'-fosfato, un nucleótido de desestabilización térmica, un nucleótido con modificación glicólica (GNA), y un nucleótido con modificación 2-O-(N-metilacetamida); y combinaciones de los mismos.

11. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, CARACTERIZADO PORQUE las modificaciones en los nucleótidos se seleccionan del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-flúor, 2'-desoxi, 2'-hidroxilo, y GNA; y combinaciones de los mismos.

12. El agente de ARNhd de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE las modificaciones en los nucleótidos son metilaciones 2'-O-metilo o 2'-flúor.

13. El ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de los nucleótidos modificados se selecciona del grupo que consiste en un desoxinucleótido, un nucleótido con modificación 2'-O-metilo, un nucleótido con modificación 2'-flúor, un nucleótido con modificación 2'-desoxi, un nucleótido con modificación glicólica (GNA), y un nucleótido con modificación 2-O-(N-metilacetamida); y combinaciones de los mismos.

14. El ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, CARACTERIZADO PORQUE al menos una de las modificaciones en los nucleótidos es una modificación de nucleótido de desestabilización térmica.

15. El ARNhd de la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE la modificación de nucleótido de desestabilización térmica se selecciona del grupo que consiste en una modificación abásica; una no coincidencia con el nucleótido opuesto en el dúplex; y modificación de azúcar desestabilizante, un modificación 2'-desoxi, un nucleótido acíclico, un ácido nucleico no bloqueado (UNA), y un ácido nucleico glicólico (GNA)

16. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, CARACTERIZADO PORQUE la región de hebra doble tiene entre 19 y 21 nucleótidos de longitud.

17. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, CARACTERIZADO PORQUE la región de hebra doble tiene 21 nucleótidos de longitud.

18. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, CARACTERIZADO PORQUE cada hebra tiene de manera independiente no más de 30 nucleótidos de longitud.

19. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, CARACTERIZADO PORQUE al menos una hebra comprende una sobreextensión en el extremo 3' de al menos 1 nucleótido.

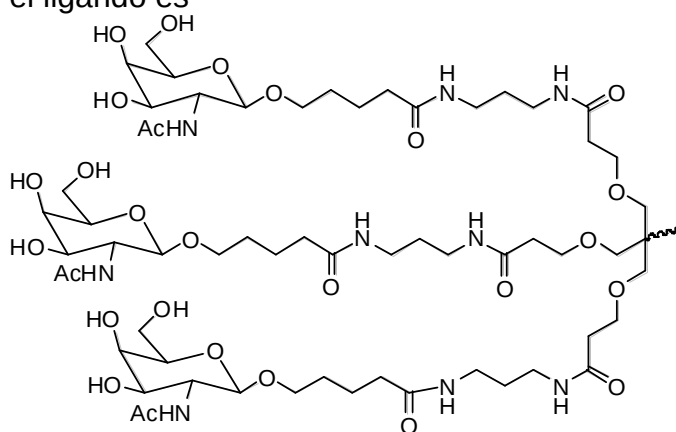
20. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, CARACTERIZADO PORQUE al menos una hebra comprende una sobreextensión en el extremo 3' de al menos 2 nucleótidos.

21. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, CARACTERIZADO PORQUE además comprende un ligando.

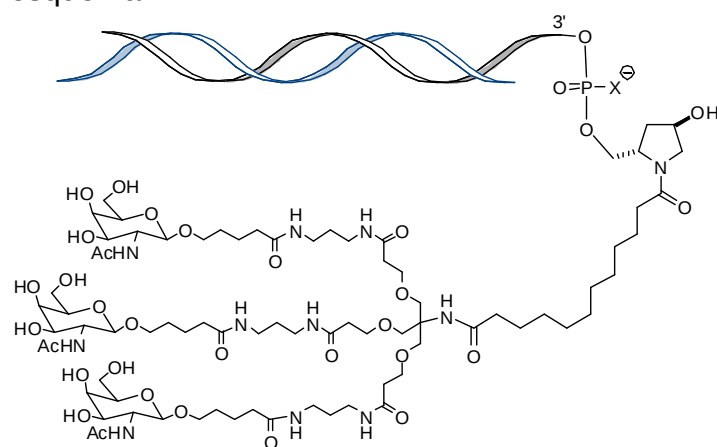
22. El agente de ARNhd de la reivindicación 21, CARACTERIZADO PORQUE el ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra sentido del agente de ARNhd.

23. El agente de ARNhd de la reivindicación 21 o 22, CARACTERIZADO PORQUE el ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

24. El agente de ARNhd de la reivindicación 23, CARACTERIZADO PORQUE el ligando es



25. El agente de ARNhd de la reivindicación 24, CARACTERIZADO PORQUE el agente de ARNhd está conjugado al ligando como se muestra en el siguiente esquema



y, en donde X es O o S.

26. El agente de ARNhd de la reivindicación 25, CARACTERIZADO PORQUE X es O.

27. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, CARACTERIZADO PORQUE la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con un ARNm que codifica para AGT de humano, en donde la región de complementariedad comprende al menos 19 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias nucleotídicas de la hebra antisentido de un dúplex que se selecciona del grupo que consiste en AD-85481, AD-84701, AD-84703, AD-84704, AD-84705, AD-84707, AD-84715, AD-84716, AD-84739, AD-84741, AD-84746, AD-85432, AD-85434, AD-85435, AD-85436, AD-85437, AD-85438, AD-85441, AD-85442, AD-85443, AD-85444, AD-85446, AD-85447, AD-85482, AD-85485, AD-85493, AD-85496, AD-85504, AD-85517, AD-85519, AD-85524, AD-85622, AD-85623, AD-85625, AD-85626, AD-85634, AD-85635, AD-85637, AD-85655, AD-126306, AD-126307, AD-126308, AD-126310, AD-133360, AD-133361, AD-133362, AD-133374 y AD-133385.

28. El agente de ARNhd de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con un ARNm que codifica para AGT de humano, en donde la región de complementariedad comprende una cualquiera de las secuencias nucleotídicas de la hebra antisentido de un dúplex que se selecciona del grupo que consiste en AD-85481, AD-84701, AD-84703, AD-84704, AD-84705, AD-84707, AD-84715, AD-84716, AD-84739, AD-84741, AD-84746, AD-85432, AD-85434, AD-85435, AD-85436, AD-85437, AD-85438, AD-85441, AD-85442, AD-85443, AD-85444, AD-85446, AD-85447, AD-85482, AD-85485, AD-85493, AD-85496, AD-85504, AD-85517, AD-85519, AD-85524, AD-85622, AD-85623, AD-85625, AD-85626, AD-85634,

AD-85635, AD-85637, AD-85655, AD-126306, AD-126307, AD-126308, AD-126310, AD133360, AD-133361, AD-133362, AD-133374 y AD-133385.

29. El agente de ARNhd de la reivindicación 28 , CARACTERIZADO PORQUE la región de complementariedad consiste en una de las secuencias de nucleótidos de la hebra antisentido de un dúplex que se selecciona del grupo que consiste en AD-85481, AD-84701, AD-84703, AD-84704, AD-84705, AD-84707, AD-84715, AD-84716, AD-84739, AD-84741, AD-84746, AD-85432, AD-85434, AD-85435, AD-85436, AD-85437, AD-85438, AD-85441, AD-85442, AD-85443, AD-85444, AD-85446, AD-85447, AD-85482, AD-85485, AD-85493, AD-85496, AD-85504, AD-85517, AD-85519, AD-85524, AD-85622, AD-85623, AD-85625, AD-85626, AD-85634, AD-85635, AD-85637, AD-85655, AD-126306, AD-126307, AD-126308, AD-126310, AD133360, AD-133361, AD-133362, AD-133374 y AD-133385.

30. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 27-29, CARACTERIZADO PORQUE la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos modificados químicamente de un dúplex que se selecciona del grupo que consiste en AD-85481, AD-84701, AD-84703, AD-84704, AD-84705, AD-84707, AD-84715, AD-84716, AD-84739, AD-84741, AD-84746, AD-85432, AD-85434, AD-85435, AD-85436, AD-85437, AD-85438, AD-85441, AD-85442, AD-85443, AD-85444, AD-85446, AD-85447, AD-85482, AD-85485, AD-85493, AD-85496, AD-85504, AD-85517, AD-85519, AD-85524, AD-85622, AD-85623, AD-85625, AD-85626, AD-85634, AD-85635, AD-85637, AD-85655, AD-126306, AD-126307, AD-126308, AD-126310, AD133360, AD-133361, AD-133362, AD-133374 y AD-133385.

31. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 27-29, CARACTERIZADO PORQUE la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden las secuencias de nucleótidos con modificación química de un dúplex que se selecciona del grupo que consiste en AD-85481, AD-84701, AD-84703, AD-84704, AD-84705, AD-84707, AD-84715, AD-84716, AD-84739, AD-84741, AD-84746, AD-85432, AD-85434, AD-85435, AD-85436, AD-85437, AD-85438, AD-85441, AD-85442, AD-85443, AD-85444, AD-85446, AD-85447, AD-85482, AD-85485, AD-85493, AD-85496, AD-85504, AD-85517, AD-85519, AD-85524, AD-85622, AD-85623, AD-85625, AD-85626, AD-85634, AD-85635, AD-85637, AD-85655, AD-126306, AD-126307, AD-126308, AD-126310, AD-133360, AD-133361, AD-133362, AD-133374 y AD-133385.

32. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, CARACTERIZADO PORQUE la región de hebra doble tiene 19-30 pares de nucleótidos de longitud.

33. El agente de ARNhd de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE la región de hebra doble tiene 19-25 pares de nucleótidos de longitud.

34. El agente de ARNhd de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE la región de hebra doble tiene 23-27 pares de nucleótidos de longitud.

35. El agente de ARNhd de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE la región de hebra doble tiene 19-23 pares de nucleótidos de longitud.

36. El agente de ARNhd de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE la región de hebra doble tiene 21-23 pares de nucleótidos de longitud.

37. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36, CARACTERIZADO PORQUE cada hebra tiene independientemente 19-30 nucleótidos de longitud.

38. El agente de ARNhd de la reivindicación 21, CARACTERIZADO PORQUE el ligando es uno o más de los derivados de GalNAc unido a través de un conector monovalente, divalente, o trivalente ramificado.
39. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-38, CARACTERIZADO PORQUE el agente además comprende al menos una unión internucleotídica de fosforotioato o metilfosfonato.
40. El agente de ARNhd de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE la unión internucleotídica de fosforotioato o metilfosfonato se encuentra en el extremo 3' terminal de una hebra.
41. El agente de ARNhd de la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE la hebra es la hebra antisentido.
42. El agente de ARNhd de la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE la hebra es la hebra sentido.
43. El agente de ARNhd de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE la unión internucleotídica de fosforotioato o metilfosfonato se encuentra en el extremo 5' terminal de una hebra.
44. El agente de ARNhd de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE la hebra es la hebra antisentido.
45. El agente de ARNhd de la reivindicación 42, CARACTERIZADO PORQUE la hebra es la hebra sentido.
46. El agente de ARNhd de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE la unión internucleotídica de fosforotioato o metilfosfonato se encuentra en los extremos 5' y 3' terminales de una hebra.
47. El agente de ARNhd de la reivindicación 46, CARACTERIZADO PORQUE la hebra es la hebra antisentido.

48. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47, CARACTERIZADO PORQUE el par de bases en la posición 1 del extremo 5' de la hebra antisentido del dúplex es un par de bases AU.
49. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-48, CARACTERIZADO PORQUE la hebra sentido tiene un total de 21 nucleótidos y la secuencia antisentido tiene un total de 23 nucleótidos.
50. Una célula CARACTERIZADA PORQUE contiene el agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-49.
51. Una composición farmacéutica para inhibir la expresión de un gen que codifica para AGT CARACTERIZADA PORQUE comprende el agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-49.
52. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende el agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-49, y una formulación de lípidos.