

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que consiste en un oligómero antisentido de entre 16 a 20 nucleótidos de longitud, en donde la secuencia del oligómero antisentido comprende una secuencia contigua de 16 nucleótidos que es 100% complementaria a la secuencia de SEC ID NO: 31, en donde el oligómero antisentido es un gápmo que comprende al menos una unidad ANB, y en donde el oligómero antisentido se dirige a ARNm que codifica PCSK9.
2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el ANB es oxi-ANB, tio-ANB, amino-5 ANB, 5'-metil-ANB, ENA, cET, cMOE o una combinación de los mismos.
3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el ANB es un estereoisómero en la configuración beta-D o la configuración alfa-L.
4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el oligómero antisentido comprende al menos una unidad de cET.
5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el oligómero antisentido comprende 2, 3, 4, 5, 6 o 7 unidades de ANB.
6. El compuesto según la reivindicación 5, en donde cada unidad de ANB en el oligómero antisentido es un estereoisómero en la misma configuración.
7. El compuesto según la reivindicación 5, en donde cada unidad de ANB en el oligómero antisentido es una unidad de beta-D-oxi-ANB o cada unidad de ANB en el oligómero antisentido es una unidad de alfa-L-oxi-ANB.
8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde la secuencia del oligómero antisentido comprende al menos un enlace internucleotídico seleccionado del grupo consistente de fosforotioato, fosforoditioato, o boranofosfato.
9. El compuesto según la reivindicación 8, en donde todos los enlaces internucleotídicos son fosforotioatos.

10. El compuesto según la reivindicación 8, en donde uno o más de los enlaces internucleotídicos comprenden un centro quiral en la conformación R y/o en la conformación S.
11. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto y el oligómero de SEQ ID NO: 31 pueden formar un dúplex con mayor estabilidad térmica con respecto a un dúplex correspondiente que comprende el correspondiente oligómero antisentido sin ANB.
12. Un conjugado de oligonucleótido antisentido que comprende:
 - a. un oligómero antisentido (A) de una longitud que tiene de 16 a 22 nucleótidos, en donde la secuencia del oligómero antisentido comprende una secuencia contigua de 16 nucleótidos que es 100% complementaria a la secuencia de SEC ID NO 31, y en donde el oligómero antisentido es un gápmo que comprende al menos una unidad de ANB, y
 - b. por lo menos una fracción no nucleótida o no polinucleótida unida covalentemente a dicho oligómero antisentido directamente o mediante un conector colocado entre la secuencia de oligómero contigua y el resto no nucleótido o no polinucleótido, en donde el conjugado de oligonucleótido antisentido se dirige al RNAm que codifica PCSK9.
13. El conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 12, en donde la fracción no nucleótida o no poli nucleótida es una fracción dirigida al hígado que está unido al extremo 5' o al extremo 3' del oligómero antisentido.
14. El conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 13, en donde la fracción dirigida al hígado está unida al oligómero antisentido por medio de un conector.
15. El conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 13, en donde la fracción dirigida al hígado comprende una fracción de conjugado de carbohidrato que comprende un carbohidrato seleccionado del grupo que

consiste en galactosa, lactosa, N-acetilgalactosamina (GalNAc), manosa, manosa-6-fosfato, y combinaciones del mismo.

16. El conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 15, en donde la fracción de conjugado de carbohidrato no es un polímero de carbohidrato lineal.
17. El conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 15, en donde la fracción de conjugado de carbohidrato es un grupo de carbohidratos que comprende 1, 2, 3 o 4 fracciones de carbohidrato.
18. El conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 17, en donde las fracciones de carbohidratos son idénticas o no idénticas.
19. El conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 15, en donde la fracción de conjugado de carbohidrato comprende al menos una fracción de conjugado dirigida a un receptor de asialoglucoproteína.
20. El conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 19, en donde la fracción de conjugado dirigida a un receptor de asialoglucoproteína comprende un grupo GalNAc monovalente, divalente, trivalente o tetravalente.
21. El conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 20, en donde cada GalNAc en el grupo de GalNAc está unido a un grupo de punto de ramificación a través de un espaciador.
22. El conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 21, en donde el grupo de puntos de ramificación comprende dilisina.
23. El conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 21, en donde el espaciador comprende un espaciador de PEG.
24. El conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 13, en donde el conector comprende un grupo aminoalquilo C_6 a C_{12} o un conector nucleotídico de fosfato bioestable que comprende entre 1 y 6 nucleótidos.

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o un conjugado de oligonucleótido antisentido según la reivindicación 12 y un diluyente, portador, sal o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
29. Un método *in vitro* para reducir los niveles de expresión y/o actividad de PCSK9 en una célula, comprendiendo la administración de una cantidad efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, un conjugado de oligonucleótido antisentido según cualquiera de las reivindicaciones 12-27, o una composición farmacéutica según la reivindicación 28 en dicha célula.
30. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, conjugado de oligonucleótido antisentido según cualquiera de las reivindicaciones 12-27, composición farmacéutica según la reivindicación 28, o método según la reivindicación 29, en donde la secuencia del oligómero antisentido comprende o consiste la secuencia de SEQ ID NO: 26.
31. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, conjugado de oligonucleótido antisentido según cualquiera de las reivindicaciones 12-27, composición farmacéutica según la reivindicación 28, o método según la reivindicación 29, en donde la secuencia del oligómero antisentido comprende o consiste de la secuencia de SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 3.
32. El conjugado de oligonucleótido antisentido según cualquiera de las reivindicaciones 12-27, composición farmacéutica según la reivindicación 28, o método según la reivindicación 29, en donde el conjugado de oligonucleótido antisentido consiste de una secuencia de SEQ ID NO: 18 o SEQ ID NO: 19.