

REIVINDICACIONES

1. Un agente de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNhd) 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 1-16, 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.

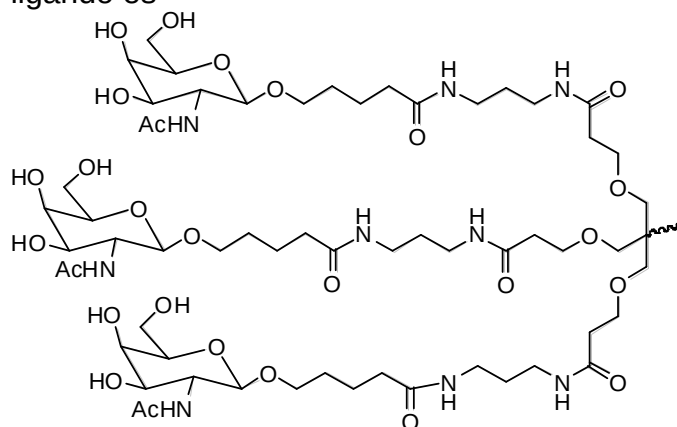
20. El agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, CARACTERIZADO PORQUE al menos una hebra comprende una sobreextensión en el extremo 3' de al menos 2 nucleótidos.

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

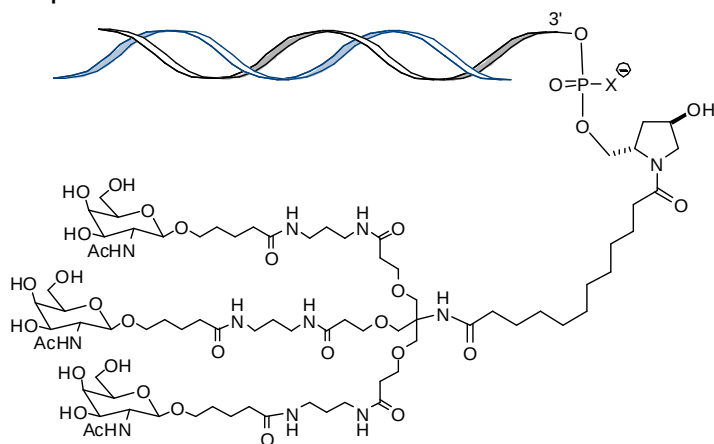
22. El agente de ARNhd de la reivindicación 21, CARACTERIZADO PORQUE el ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra sentido del agente de ARNhd.

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, AD-133360, 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, AD-133360, 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, AD133360, 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 43, 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.
53. Un método para inhibir la expresión de un gen AGT en una célula, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende poner en contacto la célula con el agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-49 o la composición farmacéutica de la reivindicación 51 o 52, inhibiendo de esta manera la expresión del gen AGT en la célula.
54. El método de la reivindicación 53, CARACTERIZADO PORQUE la célula está en un sujeto.

55. El método de la reivindicación 54, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto es un humano.

56. El método de la reivindicación 55, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto ha sido diagnosticado con un trastorno asociado con AGT.

57. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el Trastorno asociado con AGT se selecciona del grupo que consiste en presión arterial elevada, hipertensión, prehipertensión, hipertensión primaria, hipertensión secundaria, hipertensión sistólica o diastólica aislada, hipertensión asociada con embarazo, hipertensión en diabéticos, hipertensión resistente, hipertensión refractaria, hipertensión paroxística, hipertensión renovascular, hipertensión de Goldblatt, hipertensión asociada con baja actividad de renina en plasma o baja concentración de renina en plasma, hipertensión ocular, glaucoma, hipertensión pulmonar, hipertensión portal, hipertensión venosa sistémica, hipertensión sistólica, hipertensión lábil; enfermedad cardíaca hipertensiva, nefropatía hipertensiva, aterosclerosis, arteriosclerosis, vasculopatía, nefropatía diabética, retinopatía diabética, insuficiencia cardíaca crónica, cardiomiopatía, miopatía cardíaca diabética, glomeruloesclerosis, coartación de la aorta, aneurisma aórtico, fibrosis ventricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina, accidente cerebrovascular, enfermedad renal, insuficiencia renal, esclerosis sistémica, restricción de desarrollo intrauterino (IUGR), restricción de desarrollo fetal, obesidad, esteatosis hepática/hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD); intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2 (diabetes no dependiente de insulina), y síndrome metabólico.

58. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto tiene una presión arterial sistólica de por lo menos 130 mmHg o una presión arterial diastólica de por lo menos 80 mmHg.

59. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto tiene una presión arterial sistólica de por lo menos 140 mmHg y una presión arterial diastólica de por lo menos 80 mmHg.

60. El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto es parte de un grupo susceptible a sensibilidad a la sal, tiene sobrepeso, es obeso, o tiene un embarazo.

61. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 53-60, CARACTERIZADO PORQUE al poner en contacto la célula con el agente de ARNhd se inhibe la expresión de AGT en al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%.

62. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 53-60, CARACTERIZADO PORQUE la inhibición de la expresión de AGT disminuye el nivel de proteína AGT en suero del sujeto en al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 95%.

63. Un método para tratar un trastorno asociado con AGT en un sujeto, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al sujeto el agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-49 o la composición farmacéutica de la reivindicación 51 o 52, tratando de esta manera el trastorno asociado con AGT en el sujeto.

64. El método de la reivindicación 63, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto tiene una presión arterial sistólica de por lo menos 130 mmHg o una presión arterial diastólica de por lo menos 80 mmHg.

65. El método de la reivindicación 63, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto tiene una presión arterial sistólica de por lo menos 140 mmHg and una presión arterial diastólica de por lo menos 80 mmHg.

66. El método de la reivindicación 63, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto es humano.

67. El método de la reivindicación 63, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto es parte de un grupo susceptible a sensibilidad a la sal, tiene sobrepeso, es obeso, o tiene un embarazo.

68. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 56-67, CARACTERIZADO PORQUE el agente de ARNhd se administra al sujeto en una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

69. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 56-67, CARACTERIZADO PORQUE el agente de ARNhd se administra al sujeto por vía subcutánea.

70. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 56-69, CARACTERIZADO PORQUE además comprende determinar el nivel de AGT en una o más muestras del sujeto.

71. El método de la reivindicación 70, CARACTERIZADO PORQUE el nivel de AGT en la o las muestras del sujeto es un nivel de proteína AGT en una o más muestras de sangre, una o más muestras de suero, o una o más muestras de orina.

72. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 56-71, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar al sujeto un agente terapéutico adicional para el tratamiento de hipertensión.

73. El método de la reivindicación 72, CARACTERIZADO PORQUE el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un diurético, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina II, un bloqueante beta, un vasodilatador, un bloqueante del

canal de calcio, un antagonista de aldosterona, un agonista alfa₂, un inhibidor de renina, un bloqueante alfa, un agente adrenérgico de acción periférica, un agonista parcial del receptor D₁ selectivo, un antagonista adrenérgico alfa no selectivo, un agente antimineralocorticoide esteroideo, sintético, inhibidores neprilisina del receptor de angiotensina (ARNi), Entresto[®], sacubitril/valsartán; o un antagonista del receptor de endotelina (ERA), sitaxentán, ambrisentán, atrasentán, BQ-123, zibotentán, bosentán, macitentán, y tezosentán; una combinación de cualquiera de los anteriores; y un agente terapéutico contra la hipertensión formulado como una combinación de agentes.

74. El método de la reivindicación 72, CARACTERIZADO PORQUE el agente terapéutico adicional comprende un antagonista del receptor de angiotensina II.

75. El método de la reivindicación 74, CARACTERIZADO PORQUE el antagonista del receptor de angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en losartán, valsartán, olmesartán, eprosartán, y azilsartán.

76. El uso del agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-49 o la composición farmacéutica de la reivindicación 51 o 52 CARACTERIZADO PORQUE es para el tratamiento de un trastorno asociado con AGT.

77. El uso de la reivindicación 76 CARACTERIZADO PORQUE se usa en cualquiera de los métodos de las reivindicaciones 54-75.

78. Un kit CARACTERIZADO PORQUE comprende el agente de ARNhd de una cualquiera de las reivindicaciones 1-49 o la composición farmacéutica de la reivindicación 51 o 52.