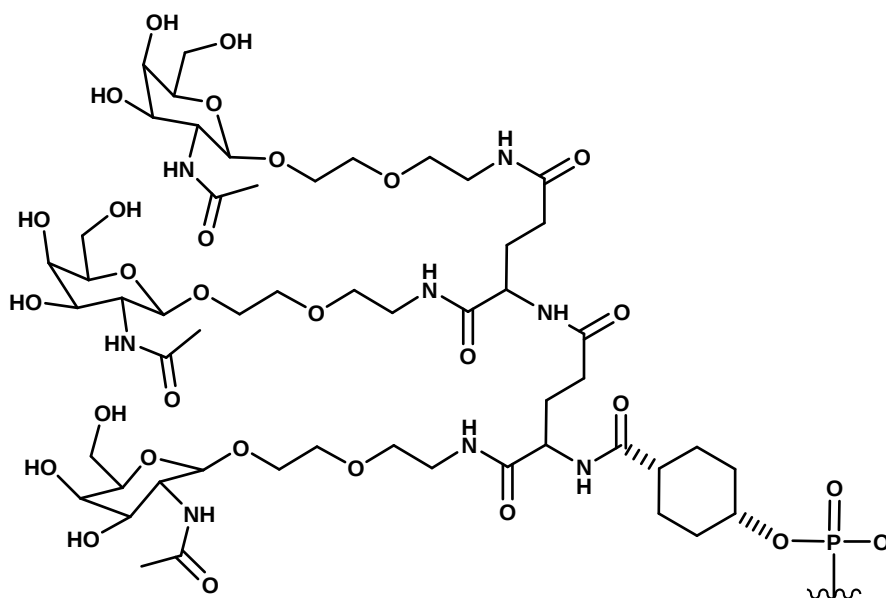
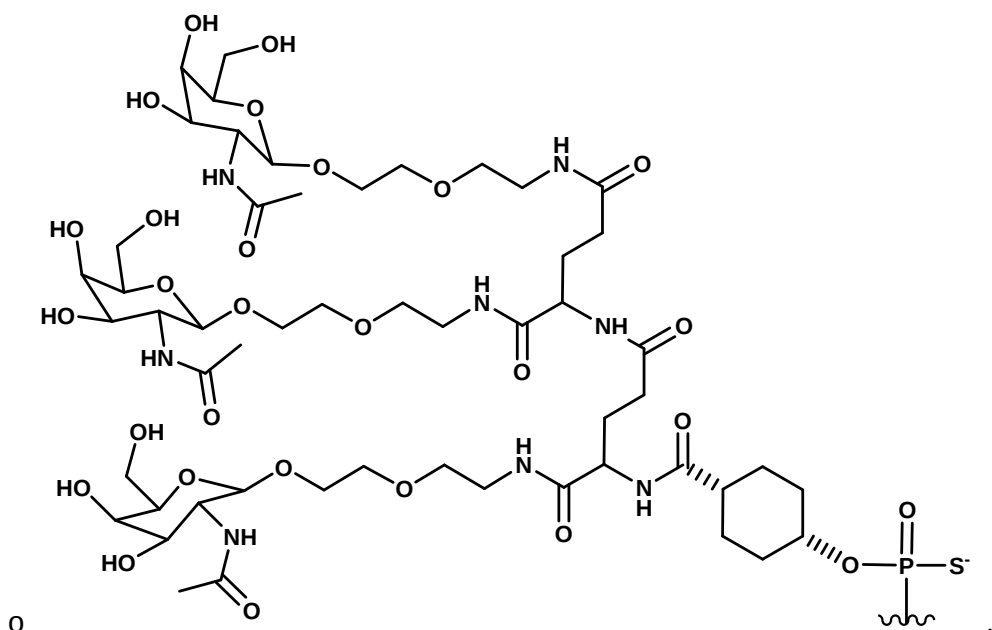


Reivindicaciones

1. Un agente de iARN para inhibir la expresión de un gen APOC3, que comprende:
 - (a) una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consta de (5' → 3'):
 - (i) UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3); y
 - (ii) UCACUGAGAAUACUGUCCGU (SEQ ID NO: 5); y
 - (b) una cadena sentido que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a la cadena antisentido:
donde todos los nucleótidos en la cadena antisentido y la cadena sentido son nucleótidos modificados, y
en donde la cadena sentido está unida a un grupo diana que comprende *N*-acetil-galactosamina.
2. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde los nucleótidos modificados son nucleótidos 2'-O-metilo, nucleótidos 2'-fluoro, o combinaciones de los mismos.
3. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde el grupo diana comprende la





4. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde el grupo diana está conjugado con el extremo terminal 5' de la cadena sentido.
5. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la cadena sentido tiene entre 21 y 30 nucleótidos de longitud, y la cadena antisentido tiene entre 21 y 30 nucleótidos de longitud.
6. El agente de iARN de la reivindicación 5, donde cada una de la cadena sentido y la cadena antisentido tiene entre 21 y 27 nucleótidos de longitud.
7. El agente de iARN de la reivindicación 6, donde cada una de la cadena sentido y la cadena antisentido tiene entre 21 y 24 nucleótidos de longitud.
8. El agente de iARN de la reivindicación 7, donde cada una de la cadena sentido y la cadena antisentido tiene 21 nucleótidos de longitud.
9. El agente de iARN de la reivindicación 8, donde el agente de iARN tiene dos extremos romos.
10. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la cadena sentido comprende uno o dos casquetes de extremos.

11. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde la cadena sentido comprende uno o dos residuos abásicos invertidos.

12. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en (5' → 3'):

GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:16);

ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:18); y

GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:21);

donde I representa un nucleótido de inosina.

13. El agente de iARN de la reivindicación 12, donde la cadena sentido además incluye residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos.

14. El agente de iARN de la reivindicación 1 en donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en (5' → 3'):

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2);

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4); y

usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6);

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

15. El agente de iARN de la reivindicación 14, donde la cadena sentido la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste de (5' → 3'):

gagggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:15);

acgggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:17);

gagggacaGfuAfuUfcucaguia (SEQ ID NO:19); y

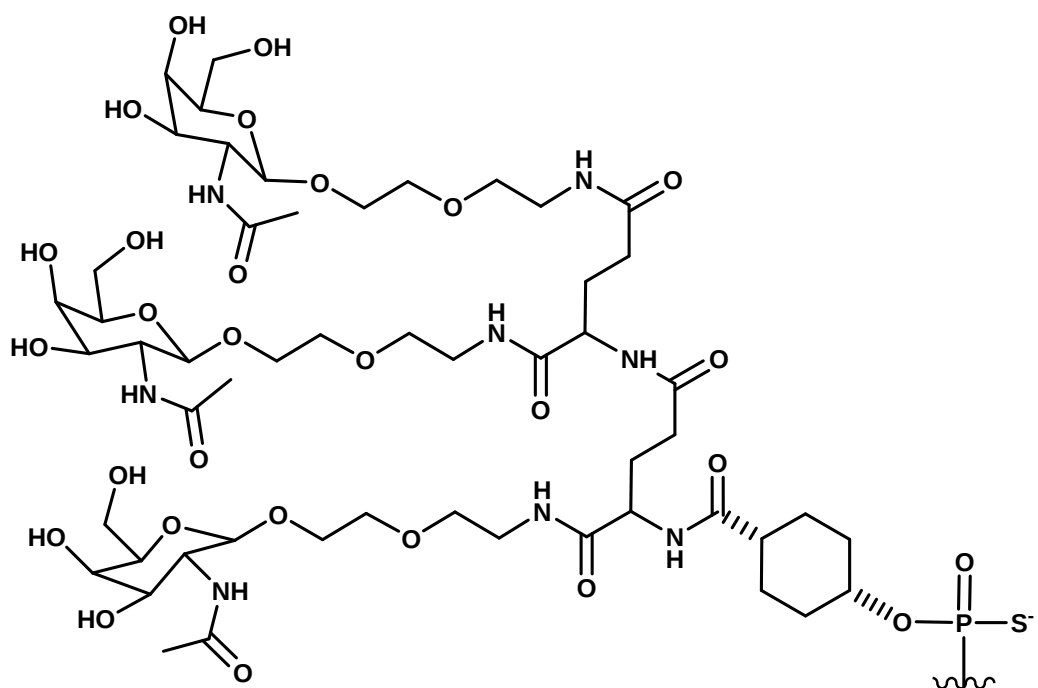
gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20);

donde a, c, g, i y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina, y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf, If y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina,

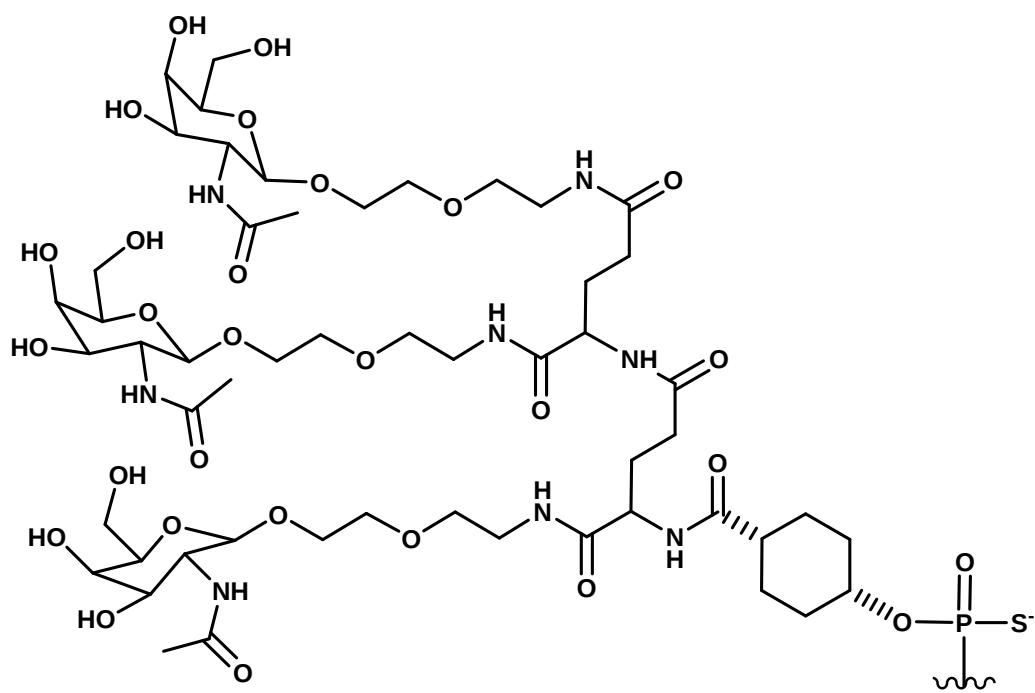
2'-fluoro inosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato.

16. El agente de iARN de la reivindicación 14 o reivindicación 15, donde la cadena sentido además incluye un residuo abásico invertido en el extremo terminal 3' o en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, o la cadena sentido incluye un residuo abásico invertido en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos.
17. 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); y AD05169 (SEQ ID NO: 2 y 482).
18. El agente de iARN de la reivindicación 39, donde el agente de iARN tiene una estructura de dúplex AD05251 (SEQ ID NO: 2 y 501).
19. Una composición que comprende el agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
20. Una composición que comprende el agente de iARN de la reivindicación 14, donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
21. Una composición que comprende el agente de iARN de la reivindicación 15, donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
22. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, donde la composición además comprende un segundo agente de iARN para inhibir la expresión de un gen de APOC3.
23. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, donde la composición comprende además uno o más productos terapéuticos adicionales.

24. El agente de iARN de la reivindicación 14, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2); donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metiluridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato.
25. El agente de iARN de la reivindicación 24, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') gagggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:15), donde a, c, g, i, y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y donde la cadena sentido incluye opcionalmente residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal o en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, o donde la cadena sentido incluye residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal y en el extremo 5' terminal de la secuencia de nucleótidos.
26. El agente de iARN de la reivindicación 24, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') (NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuucucaguas (invAb) (SEQ ID NO:501), donde a, c, g, i y u son 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (invAb) es un residuo de desoxirribosa abásico invertido y (NAG37)s tiene la siguiente estructura química:

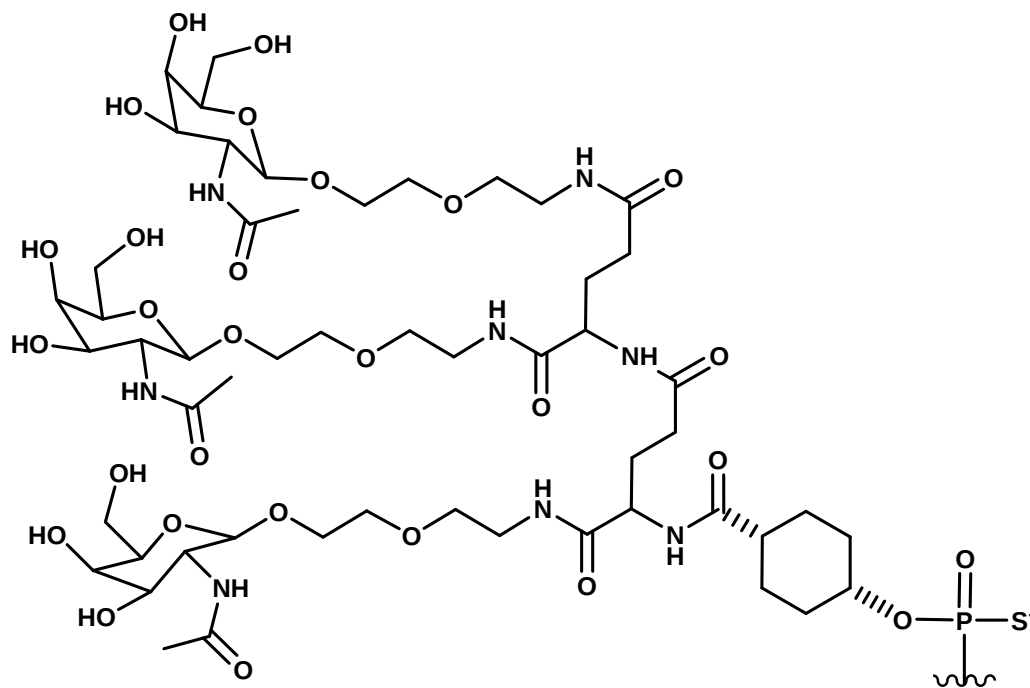


27. El agente de iARN de la reivindicación 24, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20), donde a, c, g y u representan 2'-O -metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metilguanosina y 2'-O-metiluridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y donde la cadena sentido incluye opcionalmente residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal o en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, o donde la cadena sentido incluye residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal y en el extremo 5' terminal del nucleótido secuencia.
28. El agente de iARN de la reivindicación 24, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') (NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuucucagugas (invAb) (SEQ ID NO:482), donde a, c, g, i y u son 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O- metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (invAb) es un residuo de desoxirribosa abásico invertido y (NAG37)s tiene la siguiente estructura química:



29. El agente de iARN de la reivindicación 14, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4); donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metiluridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoroadenosina, 2'-fluorocitidina, 2'-fluoroguanosina y 2'-fluorouridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato.
30. El agente de iARN de la reivindicación 29, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') acgggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:17), donde a, c, g, i, y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoroadenosina, 2'-fluorocitidina, 2'-fluoroguanosina y 2'-fluorouridina, respectivamente; y donde la cadena sentido incluye opcionalmente residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal o en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, o donde la cadena sentido incluye residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal y en el extremo 5' terminal de la secuencia de nucleótidos.
31. El agente de iARN de la reivindicación 29, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguas (invAb) (SEQ ID NO:572),

donde a, c, g, i y u son 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (invAb) es un residuo de desoxirribosa abásico invertido y (NAG37)s tiene la siguiente estructura química:

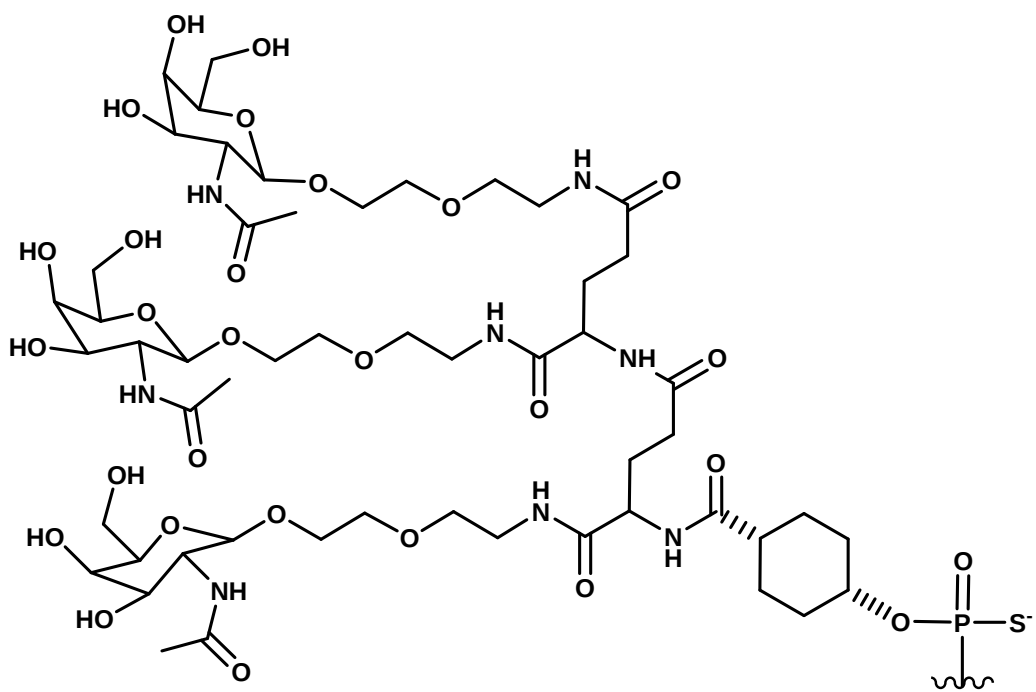


32. El agente de iARN de la reivindicación 14, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' $\rightarrow$ 3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6); donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato.
33. El agente de iARN de la reivindicación 32, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' $\rightarrow$ 3') gagggacaGfuAfuUfcucagua (SEQ ID NO:19), donde a, c, g, i, y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina o 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y donde la cadena sentido incluye opcionalmente residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal o en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, o donde la cadena sentido incluye

residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal y en el extremo 5' terminal de la secuencia de nucleótidos.

34. El agente de iARN de la reivindicación 32, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') (NAG37)s(invAb)sgagggacaGfuAfuUfcucaguia (invAb) (SEQ ID NO:557),

donde a, c, g, i y u son 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O- metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (invAb) es un residuo de desoxirribosa abásico invertido y (NAG37)s tiene la siguiente estructura química:



35. El agente de iARN de la reivindicación 17, en donde el agente de iARN tiene la estructura dúplex de AD05169 (SEQ ID NO: 2 y 482).
36. El agente de iARN de la reivindicación 17, en donde el agente de iARN tiene la estructura dúplex de AD05876 (SEQ ID NO: 4 y 572).
37. El agente de iARN de la reivindicación 17, en donde el agente de iARN tiene la estructura dúplex de AD05769 (SEQ ID NO: 6 y 557).