

Reivindicaciones

1. Un agente de iARN para inhibir la expresión de un gen APOC3, que comprende:

(a) una cadena antisentido que consiste en 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);

(b) una cadena sentido que consiste en una secuencia de seleccionada del grupo que consiste en:

gagggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:15);

acgggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:17);

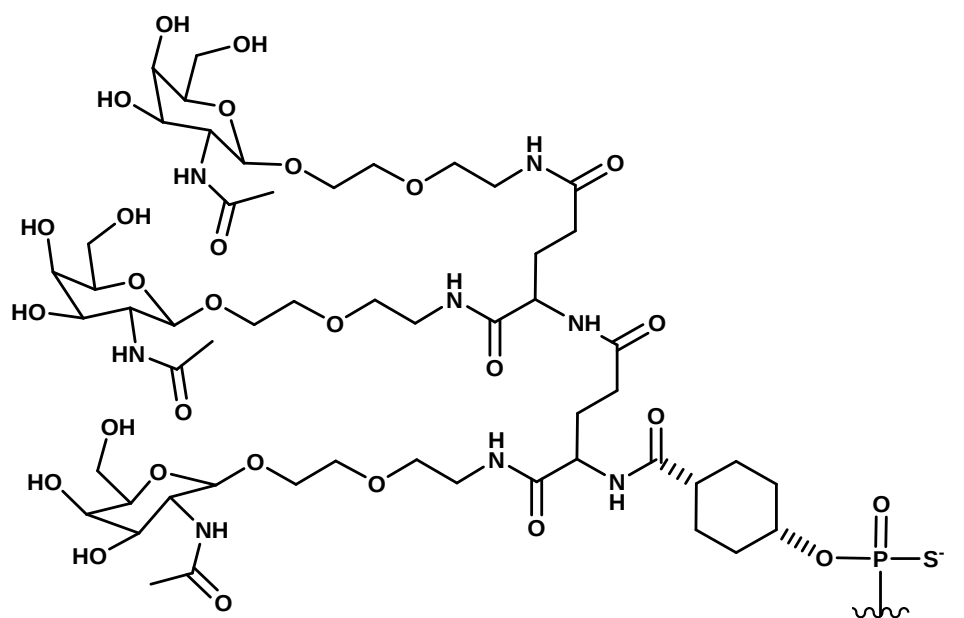
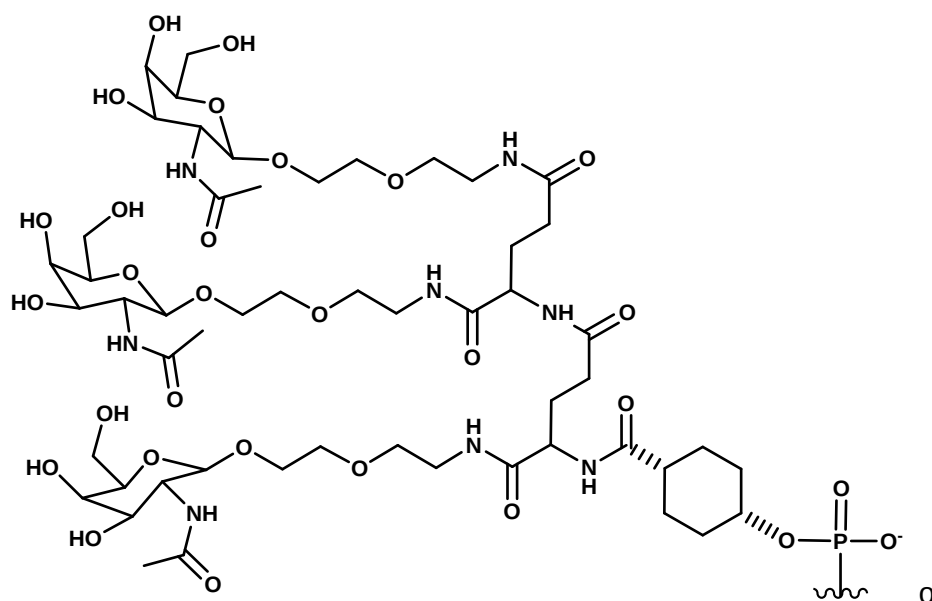
gagggacaGfuAfuUfcucaguia (SEQ ID NO:19); y

gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20);

en 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; s representa un enlace fosforotioato, y

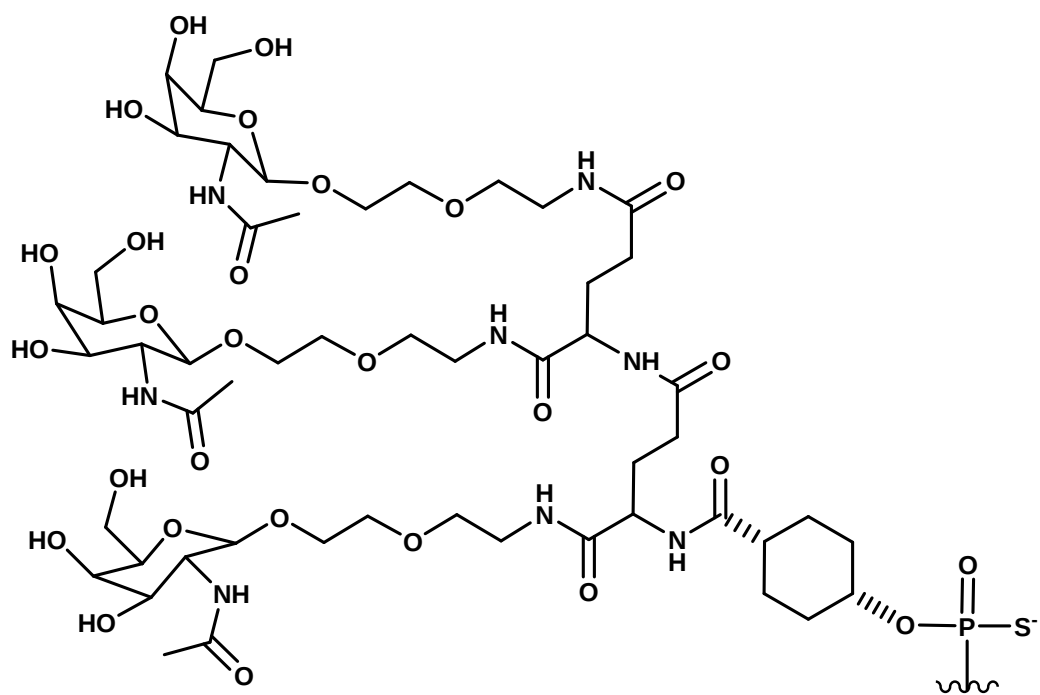
en donde la cadena sentido está unida a un grupo diana que comprende *N*-acetil-galactosamina.

2. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde el grupo diana comprende la estructura de

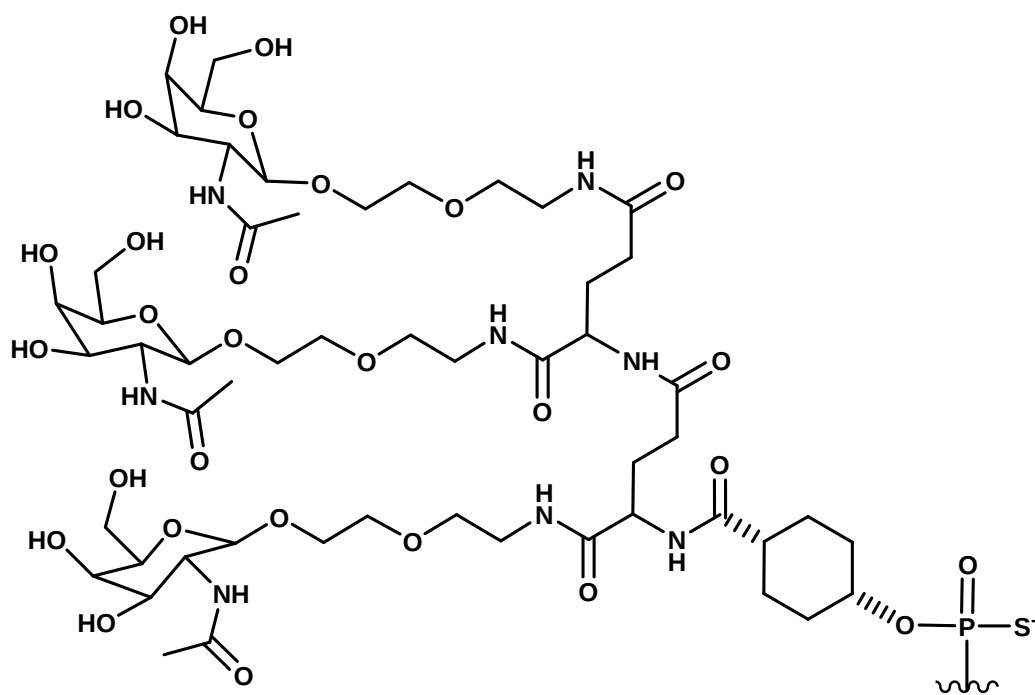


3. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde el grupo diana está conjugado con el extremo terminal 5' de la cadena sentido.
4. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde el agente de iARN tiene una estructura de dúplex que se selecciona del grupo que consiste en: AD05251 (SEQ ID NO: 2 y 501); AD05876 (SEQ ID NO: 4 y 572); AD05769 (SEQ ID NO: 6 y 557); y AD05169 (SEQ ID NO: 2 y 482).
5. El agente de iARN de la reivindicación 4, donde el agente de iARN tiene una estructura de dúplex AD05251 (SEQ ID NO: 2 y 501).

6. Una composición que comprende el agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición que comprende el agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 6-7, donde la composición además comprende un segundo agente de iARN para inhibir la expresión de un gen de APOC3.
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 6-7, donde la composición comprende además uno o más productos terapéuticos adicionales.
10. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2); en 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.
11. El agente de iARN de la reivindicación 10, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') (NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuucucaguias (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:

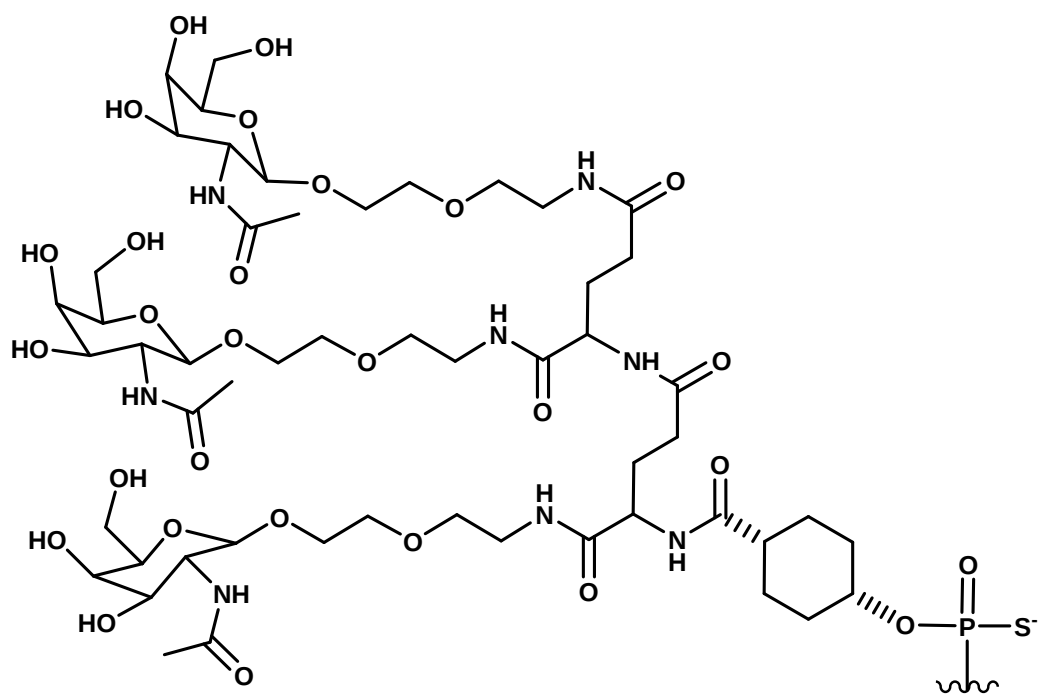


12. El agente de iARN de la reivindicación 10, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' $\rightarrow$ 3') (NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuucucagugas (invAb) (SEQ ID NO:482),
 donde a, c, g, i y u son 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina 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:

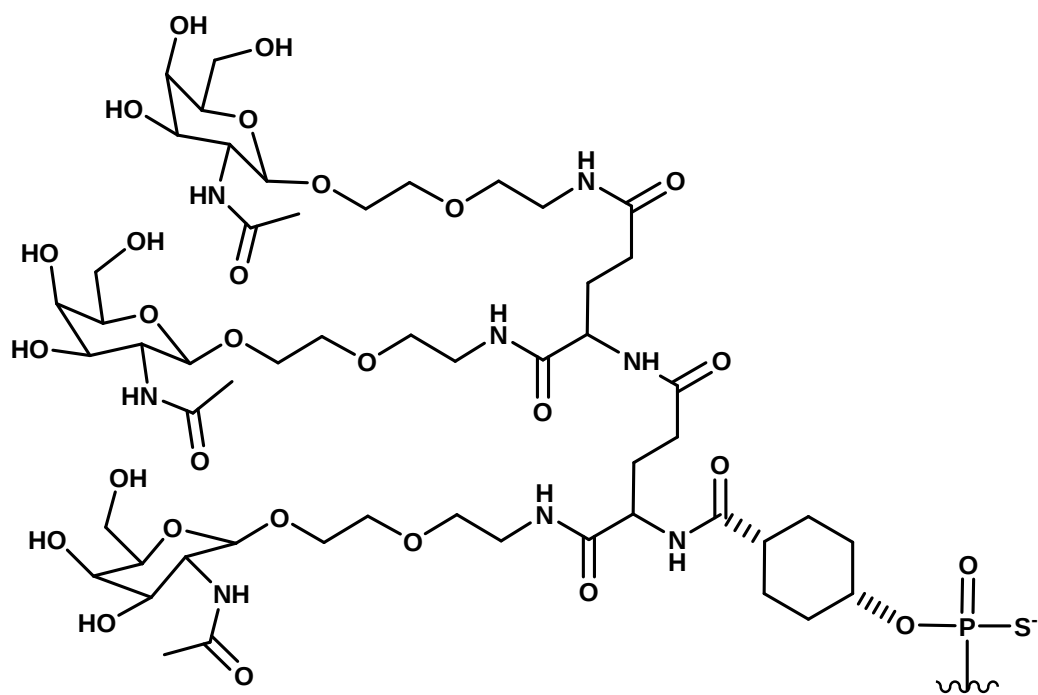


13. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4); donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metiluridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoroadenosina, 2'-fluorocitidina, 2'-fluoroguanosina y 2'-fluorouridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato.

14. El agente de iARN de la reivindicación 13, en donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguías (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:



15. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 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.
16. El agente de iARN de la reivindicación 15, 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:



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