

Reivindicaciones

1. Un ácido nucleico para inhibir la expresión de *LPA* en una célula, que comprende al menos una región de dúplex que comprende al menos una parte de una primera cadena y al menos una parte de una segunda cadena que es al menos parcialmente complementaria a la primera cadena, en donde dicha primera cadena es al menos parcialmente complementaria a al menos una parte de ARN transcrito a partir del gen *LPA*, en donde dicha primera cadena comprende una secuencia de nucleótidos de

5' mA (ps) fU (ps) mA fA mC fU mC fU mG fU mC fC mA fU mU fA mC (ps) fC (ps) mG 3' (SEQ ID NO: 165),

y en el que dicha segunda cadena comprende una secuencia de nucleótidos de

5' mC mG mG mU mA mA fU fG fG mA mC mA mG mA mG mU mU (ps) mA (ps) mU 3' (SEQ ID NO: 163);

donde fA, fC, fG y fU denotan 2'-desoxi-2'-fluoro ribonucleótidos;

mA, mC, mG y mU denotan ribonucleótidos 2'-O-metilo; y

(ps) denota un enlace fosforotioato.

2. El ácido nucleico de la reivindicación 1, en donde La primera cadena consiste en una secuencia de nucleótidos de

5' mA (ps) fU (ps) mA fA mC fU mC fU mG fU mC fC mA fU mU fA mC (ps) fC (ps) mG 3' (SEQ ID NO: 165);

donde fA, fC, fG y fU denotan 2'-desoxi-2'-fluoro ribonucleótidos;

mA, mC, mG y mU denotan ribonucleótidos 2'-O-metilo; y

(ps) denota un enlace fosforotioato.

3. El ácido nucleico de la reivindicación 1 o 2, en donde la segunda cadena consiste en una secuencia de nucleótidos de

5' mC mG mG mU mA mA fU fG fG mA mC mA mG mA mG mU mU (ps) mA (ps) mU 3' (SEQ ID NO: 163);

donde fA, fC, fG y fU denotan 2'-desoxi-2'-fluoro ribonucleótidos;

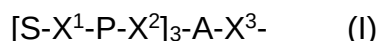
mA, mC, mG y mU denotan ribonucleótidos 2'-O-metilo; y

(ps) denota un enlace fosforotioato.

4. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones que preceden, en donde el ácido nucleico se conjuga con un ligando.

5. El ácido nucleico de la reivindicación 4, en donde el ligando comprende (i) uno o más restos de N-acetilgalactosamina (GalNAc) o derivados de estos y (ii) un enlazador, en donde el enlazador conjuga el al menos un resto de GalNAc o derivado de este con el ácido nucleico.

6. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones que preceden, en donde el ácido nucleico se conjuga con un ligando que comprende un compuesto de fórmula (I):



en donde:

S representa un sacárido, preferentemente en donde el sacárido es N-acetilgalactosamina;

X^1 representa alquileo C_3-C_6 o $(-CH_2-CH_2-O)_m(-CH_2)_2-$ en donde m es 1, 2 o 3;

P es un fosfato o un fosfato modificado, preferentemente un tiofosfato;

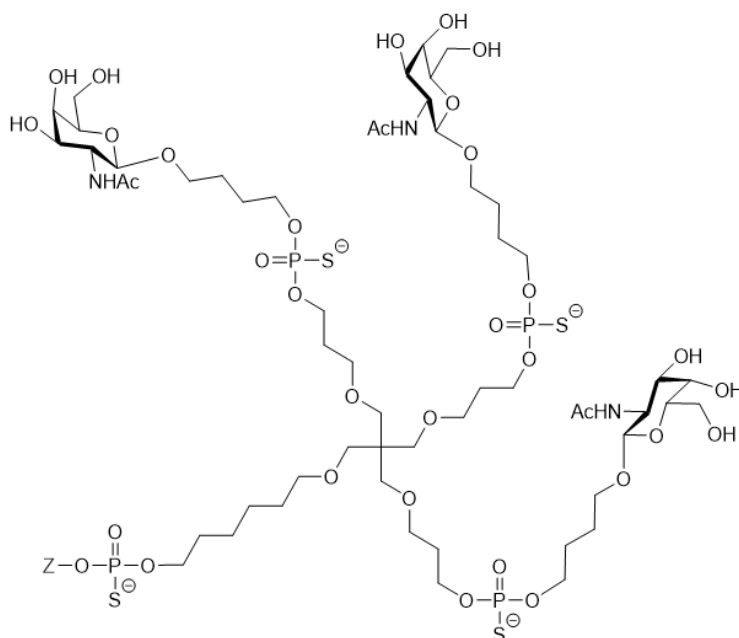
X^2 es alquileo o un éter de alquileo de la fórmula $(-CH_2)_n-O-CH_2-$ en donde n = 1-6;

A es una unidad de ramificación;

X^3 representa una unidad de puenteo;

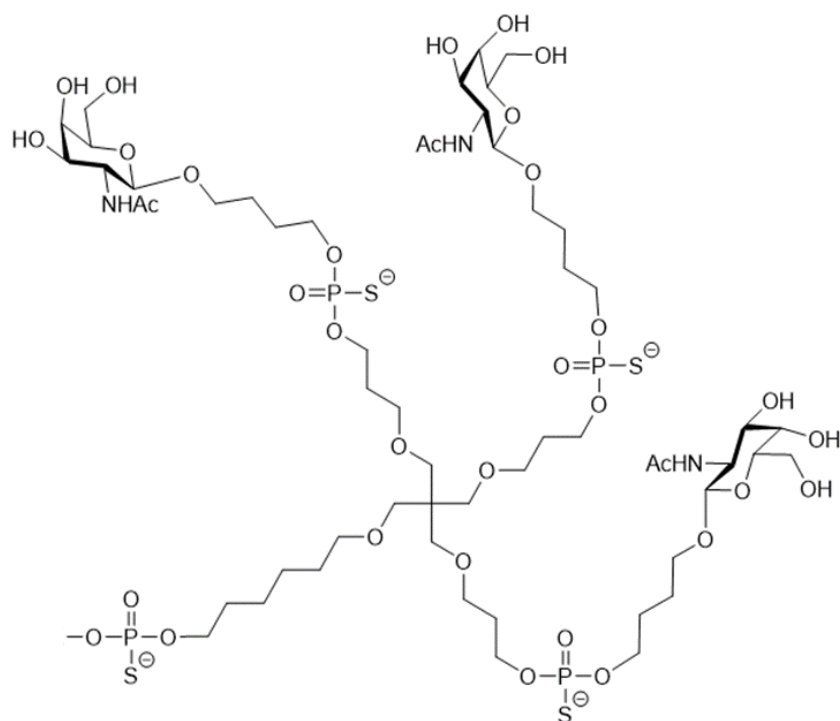
en donde un ácido nucleico según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 se conjuga con X^3 mediante un fosfato o un fosfato modificado, preferentemente un tiofosfato, y el ácido nucleico se conjuga preferentemente a X^3 mediante el extremo 5' de la segunda cadena.

7. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones que preceden, en donde el ácido nucleico se conjuga con un ligando y tiene la siguiente estructura



en donde Z es un ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que preceden y el ligando se conjuga preferentemente al extremo 5' de la segunda cadena.

- 5 8. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en donde la segunda cadena comprende una secuencia de nucleótidos de
- 5' [ST23 (ps)]3 C6XLT (ps) mC mG mG mU mA [mA](#) fU fG fG mA mC mA mG [mA mG](#) mU [mU](#) (ps) mA (ps) mU 3' (SEQ ID NO: 164);
- donde fA, fC, fG y fU denotan 2'-desoxi-2'-fluoro ribonucleótidos;
- 10 mA, mC, mG y mU denotan 2'-O-metilo ribonucleótidos;
- (ps) denota un enlace fosforotioato-; y
- [ST23 (ps)]3 C6XLT (ps) denota



9. El ácido nucleico de la reivindicación 8, en el que la segunda cadena consiste en una secuencia de nucleótidos de

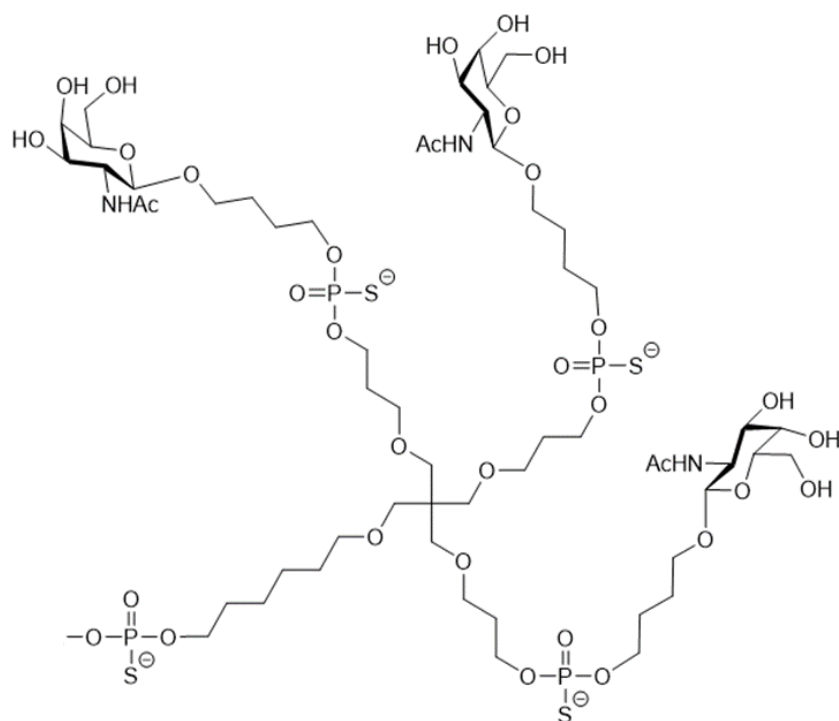
5 5' [ST23 (ps)]3 C6XLT (ps) mC mG mG mU mA mA fU fG fG mA mC mA mG mA mG mU mU (ps) mA (ps) mU 3' (SEQ ID NO: 164);

donde fA, fC, fG y fU denotan 2'-desoxi-2'-fluoro ribonucleótidos;

mA, mC, mG y mU denotan ribonucleótidos 2'-O-metilo;

(ps) denota un enlace fosforotioato; y

[ST23 (ps)]3 C6XLT (ps) denota



10. — ~~Una composición que comprende un ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y opcionalmente un vehículo de administración y/o un excipiente fisiológicamente aceptable y/o un portador y/o un diluyente y/o un amortiguador y/o un conservante, para su uso como un medicamento.~~

11. — ~~La composición para uso según la reivindicación 10, en la que dicha composición es para uso en la prevención o tratamiento o reducción del riesgo de una enfermedad o patología, en donde la enfermedad o patología es una enfermedad cardiovascular.~~

12. — ~~La composición para uso según la reivindicación 11, en donde la enfermedad cardiovascular es un accidente cerebrovascular, aterosclerosis, trombosis, cardiopatía coronaria o estenosis de la aorta y/o cualquier otra enfermedad o patología asociada con niveles elevados de partículas Lp(a).~~

~~13~~11. Una composición farmacéutica que comprende un ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y que además comprende un vehículo de administración y/o un excipiente fisiológicamente aceptable y/o un portador y/o un diluyente.