

REIVINDICACIONES MODIFICADAS DEL PCT PARA TRÁMITE EN FASE NACIONAL

REIVINDICACIONES

1. Un oligonucleótido para reducir la expresión de STAT3, que comprende una hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 965 y una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 875, en donde la hebra sentido comprende una cadena hidrocarbonada C18 conjugada con el nucleótido terminal 5' de la hebra sentido, y en donde cada una de las hebras antisentido y sentido comprende al menos un nucleótido modificado en 2' y al menos un enlace internucleotídico modificado.
2. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1145 y una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1055.
3. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la hebra sentido comprende en su extremo 3' una estructura de tallo y lazo que se expone como: S1-L-S2, en donde S1 es complementaria a S2, y en donde L forma un lazo entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud.
4. El oligonucleótido de la reivindicación 3, en donde L es un tetralazo, opcionalmente en donde L es de 4 nucleótidos de longitud.
5. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde L comprende una secuencia que se expone como GAAA.
6. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la modificación en 2' comprende 2'-aminoetilo, 2'-flúor, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo o ácido 2'-desoxi-2'-fluoro-β-d-arabinonucleico.
7. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en donde la hebra sentido comprende 36 nucleótidos con posiciones 1-36 de 5' a 3' y en donde:
 - a) una o más posiciones 8-11 comprenden una modificación 2'-flúor, preferentemente todas las posiciones 8-11 comprenden la modificación 2'-flúor; y/o
 - b) una o más posiciones 1-7, 12-36 comprenden la modificación 2'-O-metilo, preferentemente todas las posiciones 1-7, 12-36 comprenden la modificación 2'-O-metilo.

8. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-7, en donde la hebra antisentido comprende 22 nucleótidos con posiciones 1-22 de 5' a 3', y en donde:
- a) una o más posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 comprenden la modificación 2'-flúor, preferentemente todas las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 comprenden la modificación 2'-flúor; y/o
 - b) una o más posiciones 1, 6, 8, 9, 11-13, 15-22 comprenden la modificación 2'-O-metilo, preferentemente todas las posiciones 1, 6, 8, 9, 11-13, 15-22 comprenden la modificación 2'-O-metilo.
9. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde un carbono 4' del azúcar del nucleótido 5' de la hebra antisentido comprende un análogo de fosfato.
10. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos un nucleótido del oligonucleótido se conjuga con uno o más ligandos de direccionamiento, opcionalmente, en donde el uno o más ligandos de direccionamiento es un resto de ácido graso saturado o insaturado.
11. Un oligonucleótido para reducir la expresión de STAT3, el oligonucleótido comprende una antisentido de SEQ ID NO: 1145 y comprende además una hebra sentido de SEQ ID NO: 1055, en donde:
- la hebra antisentido comprende
[MePhosphate-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fU][mU][fU][mU][mA][fA][mG][mC][mU][fG][mA][mU][mA][mA][mU][mUs][mGs][mG]
 - y la hebra sentido comprende
[mAs][mA][mU][mU][mA][mU][mC][fA][fG][fC][fU][mU][mA][mA][mA][mA][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC].
12. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido o el conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un portador, agente de suministro o excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición para el uso en el tratamiento de un trastorno o afección asociado con la expresión de STAT3 en un paciente que lo necesita, en donde la composición comprende el oligonucleótido o el conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno o afección asociado con la expresión de STAT3 es cáncer.

15. Una composición de acuerdo con de la reivindicación 14, en donde el cáncer comprende un carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma y leucemia, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer colorrectal, cáncer de páncreas o un glioblastoma.