

REIVINDICACIONES INICIALMENTE PRESENTADAS CON LA SOLICITUD DE PATENTE EN FASE INTERNACIONAL

REIVINDICACIONES

1. Un oligonucleótido para reducir la expresión de STAT3, el oligonucleótido comprende una hebra antisentido de 15 a 30 nucleótidos de longitud y una hebra sentido de 15 a 40 nucleótidos de longitud, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido tiene una región de complementariedad con una secuencia diana de *STAT3* como se expone en la SEQ ID NO: 85 o SEQ ID NO: 1217, y en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud que difiere en no más de 3 nucleótidos.
2. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la región de complementariedad es totalmente complementaria a la secuencia diana de *STAT3*.
3. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la secuencia diana comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 89-280.
4. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la hebra antisentido es de 19 a 27 nucleótidos de longitud.
5. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la hebra antisentido es de 21 a 27 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde la hebra antisentido es de 22 nucleótidos de longitud.
6. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la hebra sentido es de 19 a 40 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde la hebra sentido es de 36 nucleótidos de longitud.
7. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la región híbrida es de al menos 19 nucleótidos de longitud.

8. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la región híbrida es de al menos 21 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde la región híbrida es de 20 nucleótidos de longitud.
9. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la región de complementariedad con *STAT3* es de al menos 19 nucleótidos contiguos de longitud.
10. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la región de complementariedad con *STAT3* es de al menos 21 nucleótidos contiguos de longitud.
11. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 4-10, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia como se expone en una cualquiera de las SEQ ID NO: 10, 38, 66 o 70.
12. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 4-11, en donde la hebra sentido comprende una secuencia como se expone en una cualquiera de las SEQ ID NO: 9, 37, 65 o 69.
13. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 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.
14. Un oligonucleótido para reducir la expresión de *STAT3*, el oligonucleótido comprende una hebra antisentido y una hebra sentido, en donde la hebra antisentido es de 21 a 27 nucleótidos de longitud y tiene una región de complementariedad con una secuencia diana de *STAT3* como se expone en la SEQ ID NO: 85 o la SEQ ID NO: 1217, 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, y en donde la hebra antisentido y la hebra

sentido forman una estructura híbrida de al menos 19 nucleótidos de longitud.

15. Un oligonucleótido para reducir la expresión de *STAT3*, el oligonucleótido comprende una hebra antisentido y una hebra sentido, en donde la hebra antisentido es de 21 a 27 nucleótidos de longitud y tiene una región de complementariedad con una secuencia diana de *STAT3* como se expone en una cualquiera de las SEQ ID NO: 89-280, 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, y en donde la hebra antisentido y la hebra sentido forman una estructura híbrida de al menos 19 nucleótidos de longitud.

16. Un oligonucleótido bicatenario para reducir la expresión de *STAT3*, el oligonucleótido comprende:

(i) una hebra antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana del ARNm de *STAT3*, en donde la región de complementariedad se selecciona de las SEQ ID NO: 89-280, y

(ii) una hebra sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra antisentido, en donde las hebras antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región híbrida asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo terminal 3' de la hebra antisentido.

17. El oligonucleótido de las reivindicaciones 14-16, en donde la región de complementariedad es totalmente complementaria a al menos 19 nucleótidos contiguos del ARNm de *STAT3*.

18. El oligonucleótido de las reivindicaciones 14-16, en donde la región de complementariedad es totalmente complementaria a al menos 19 nucleótidos contiguos de la secuencia diana del ARNm de *STAT3*.

19. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 13-18, en donde L es

un tetralazo, opcionalmente en donde L es de 4 nucleótidos de longitud.

20. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 13-19, en donde L comprende una secuencia que se expone como GAAA.

21. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la hebra antisentido es de 27 nucleótidos de longitud y la hebra sentido es de 25 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde la hebra antisentido es de 22 nucleótidos de longitud y la hebra sentido es de 36 nucleótidos de longitud.

22. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la hebra antisentido y la hebra sentido forman una región híbrida de 25 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde el híbrido es de 20 nucleótidos de longitud.

23. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia saliente 3' de uno o más nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde la secuencia saliente 3' es de 2 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde la secuencia saliente 3' es GG.

24. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido modificado.

25. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el nucleótido modificado comprende una modificación en 2'.

26. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la modificación en 2' es una modificación seleccionada de 2'-aminoetilo, 2'-flúor, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo y ácido 2'-desoxi-2'-fluoro- β -d-arabinonucleico.

27. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde aproximadamente 10-15 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 % o 15 % de los nucleótidos de la

hebra sentido comprenden una modificación 2'-flúor.

28. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 24-27, en donde aproximadamente 25-35 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 % de los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación 2'-flúor.

29. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde aproximadamente 25-35 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 % de los nucleótidos del oligonucleótido comprenden una modificación 2'-flúor.

30. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 24-29, en donde la hebra sentido comprende 36 nucleótidos con posiciones 1-36 de 5' a 3', en donde las posiciones 8-11 comprenden una modificación 2'-flúor.

31. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 24-30, en donde la hebra antisentido comprende 22 nucleótidos con posiciones 1-22 de 3' a 5', y en donde las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 comprenden una modificación 2'-flúor.

32. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 27-31, en donde los nucleótidos restantes comprenden una modificación 2'-O-metilo.

33. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 24-32, en donde todos los nucleótidos del oligonucleótido están modificados.

34. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleotídico modificado.

35. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el al menos un enlace internucleotídico modificado es un enlace fosforotioato.

36. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el

carbono 4' del azúcar del nucleótido 5' de la hebra antisentido comprende un análogo de fosfato.

37. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el análogo de fosfato es oximetilfosfonato, vinilfosfonato o malonilfosfonato.

38. 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.

39. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el nucleótido se conjuga con más de un ligando de direccionamiento, en donde los ligandos de direccionamiento son los mismos o diferentes.

40. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 38 o 39, en donde el uno o más ligandos de direccionamiento se seleccionan de carbohidrato, aminoazúcar, colesterol, polipéptido o lípido.

41. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 38 o 39, en donde el uno o más ligandos de direccionamiento es una porción de ácido graso saturado o insaturado.

42. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 38 o 39, en donde el ligando de direccionamiento es una porción de ácido graso saturado que varía en tamaño de C10 a C24 de longitud.

43. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 42, en donde el ligando de direccionamiento es una porción de ácido graso saturado C16.

44. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 42, en donde el ligando de direccionamiento es una porción de ácido graso saturado C18.

45. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 42, en donde el ligando de direccionamiento es una porción de ácido graso saturado C22.
46. El oligonucleótido de acuerdo con 38 o 39, en donde el ligando de direccionamiento comprende una porción N-acetilgalactosamina (GalNAc).
47. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la porción GalNAc es una porción GalNAc monovalente, una porción GalNAc bivalente, una porción GalNAc trivalente o una porción GalNAc tetravalente.
48. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 13-47, en donde hasta 4 nucleótidos de L de la estructura de tallo y lazo se conjugan cada uno con una porción GalNAc monovalente.
49. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-48, en donde la hebra sentido comprende una secuencia como se expone en las SEQ ID NO: 857-946.
50. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-49, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia como se expone en las SEQ ID NO: 947-1036.
51. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 4-14 y 17-48, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
- (a) SEQ ID NO: 9 y 10, respectivamente;
 - (b) SEQ ID NO: 37 y 38, respectivamente;
 - (c) SEQ ID NO: 65 y 66, respectivamente; y
 - (d) SEQ ID NO: 69 y 70, respectivamente.
52. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y 13-50, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos

seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 861 y 951, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 857 y 947, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 858 y 948, respectivamente;
- (d) SEQ ID NO: 859 y 949, respectivamente;
- (e) SEQ ID NO: 860 y 950, respectivamente;
- (f) SEQ ID NO: 862 y 952, respectivamente;
- (g) SEQ ID NO: 863 y 953, respectivamente;
- (h) SEQ ID NO: 864 y 954, respectivamente;
- (i) SEQ ID NO: 865 y 955, respectivamente;
- (j) SEQ ID NO: 866 y 956, respectivamente;
- (k) SEQ ID NO: 867 y 957, respectivamente;
- (l) SEQ ID NO: 868 y 958, respectivamente;
- (m) SEQ ID NO: 869 y 959, respectivamente;
- (n) SEQ ID NO: 870 y 960, respectivamente;
- (o) SEQ ID NO: 871 y 961, respectivamente;
- (p) SEQ ID NO: 872 y 962, respectivamente;
- (q) SEQ ID NO: 873 y 963, respectivamente;
- (r) SEQ ID NO: 874 y 964, respectivamente;
- (s) SEQ ID NO: 875 y 965, respectivamente;
- (t) SEQ ID NO: 876 y 966, respectivamente;
- (u) SEQ ID NO: 877 y 967, respectivamente;
- (v) SEQ ID NO: 878 y 968, respectivamente;
- (w) SEQ ID NO: 879 y 969, respectivamente;
- (x) SEQ ID NO: 880 y 970, respectivamente;
- (y) SEQ ID NO: 881 y 971, respectivamente;
- (z) SEQ ID NO: 882 y 972, respectivamente;
- (aa) SEQ ID NO: 883 y 973, respectivamente;
- (bb) SEQ ID NO: 884 y 974, respectivamente;
- (cc) SEQ ID NO: 885 y 975, respectivamente;
- (dd) SEQ ID NO: 886 y 976, respectivamente;

- (ee) SEQ ID NO: 887 y 977, respectivamente;
- (ff) SEQ ID NO: 888 y 978, respectivamente;
- (gg) SEQ ID NO: 940 y 1030, respectivamente;
- (hh) SEQ ID NO: 896 y 986, respectivamente; y
- (ii) SEQ ID NO: 920 y 1010, respectivamente.

53. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 862 y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 952.

54. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 875 y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 965.

55. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 876 y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 966.

56. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 920 y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1010.

57. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 901 y 991, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 910 y 1000, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 899 y 989, respectivamente;
- (d) SEQ ID NO: 896 y 986, respectivamente;
- (e) SEQ ID NO: 892 y 982, respectivamente;
- (f) SEQ ID NO: 890 y 980, respectivamente; y

(g) SEQ ID NO: 889 y 979, respectivamente.

58. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 940 y 1030, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 937 y 1027, respectivamente; y
- (c) SEQ ID NO: 939 y 1029, respectivamente.

59. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 915 y 1005, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 924 y 1014, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 913 y 1003, respectivamente; y
- (d) SEQ ID NO: 920 y 1010, respectivamente.

60. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 4-14 y 17-48, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 11, 39, 67 y 71.

61. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 4-14, 17-48 y 60, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 12, 40, 68 y 72.

62. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 4-14, 17-48 y 60-61, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprende secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 11 y 12, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 39 y 40, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 67 y 68, respectivamente; y

(d) SEQ ID NO: 71 y 72, respectivamente.

63. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1042, 1055, 1056 y 1100.

64. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1132, 1145, 1146 y 1190.

65. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 1041 y 1131, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 1037 y 1127, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 1038 y 1128, respectivamente;
- (d) SEQ ID NO: 1039 y 1129, respectivamente;
- (e) SEQ ID NO: 1040 y 1130, respectivamente;
- (f) SEQ ID NO: 1042 y 1132, respectivamente;
- (g) SEQ ID NO: 1043 y 1133, respectivamente;
- (h) SEQ ID NO: 1044 y 1134, respectivamente;
- (i) SEQ ID NO: 1045 y 1135, respectivamente;
- (j) SEQ ID NO: 1046 y 1136, respectivamente;
- (k) SEQ ID NO: 1047 y 1137, respectivamente;
- (l) SEQ ID NO: 1048 y 1138, respectivamente;
- (m) SEQ ID NO: 1049 y 1139, respectivamente;
- (n) SEQ ID NO: 1050 y 1140, respectivamente;
- (o) SEQ ID NO: 1051 y 1141, respectivamente;
- (p) SEQ ID NO: 1052 y 1142, respectivamente;
- (q) SEQ ID NO: 1053 y 1143, respectivamente;
- (r) SEQ ID NO: 1054 y 1144, respectivamente;

- (s) SEQ ID NO: 1055 y 1145, respectivamente;
- (t) SEQ ID NO: 1056 y 1146, respectivamente;
- (u) SEQ ID NO: 1057 y 1147, respectivamente;
- (v) SEQ ID NO: 1058 y 1148, respectivamente;
- (w) SEQ ID NO: 1059 y 1149, respectivamente;
- (x) SEQ ID NO: 1060 y 1150, respectivamente;
- (y) SEQ ID NO: 1061 y 1151, respectivamente;
- (z) SEQ ID NO: 1062 y 1152, respectivamente;
- (aa) SEQ ID NO: 1063 y 1153, respectivamente;
- (bb) SEQ ID NO: 1064 y 1154, respectivamente;
- (cc) SEQ ID NO: 1065 y 1155, respectivamente;
- (dd) SEQ ID NO: 1066 y 1156, respectivamente;
- (ee) SEQ ID NO: 1067 y 1157, respectivamente;
- (ff) SEQ ID NO: 1068 y 1158, respectivamente;
- (gg) SEQ ID NO: 1120 y 1210, respectivamente;
- (hh) SEQ ID NO: 1076 y 1166, respectivamente; y
- (ii) SEQ ID NO: 1100 y 1190, respectivamente.

66. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1042 y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1132.

67. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1055 y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1145.

68. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1056 y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1146.

69. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde

la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1100 y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1190.

70. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 1081 y 1171, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 1090 y 1180, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 1079 y 1169, respectivamente;
- (d) SEQ ID NO: 1076 y 1166, respectivamente;
- (e) SEQ ID NO: 1072 y 1162, respectivamente;
- (f) SEQ ID NO: 1070 y 1160, respectivamente; y
- (g) SEQ ID NO: 1069 y 1159, respectivamente.

71. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

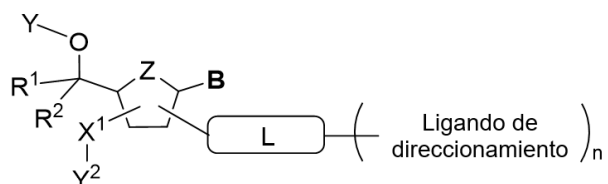
- (a) SEQ ID NO: 1120 y 1210, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 1117 y 1207, respectivamente; y
- (c) SEQ ID NO: 1119 y 1209, respectivamente.

72. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-50, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 1095 y 1185, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 1104 y 1194, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 1093 y 1183, respectivamente; y
- (d) SEQ ID NO: 1100 y 1190, respectivamente.

73. Un conjugado oligonucleótido-ligando que comprende una secuencia de nucleótidos que reduce la expresión del ARNm de *STAT3* en una célula inmunitaria asociada con un

microentorno tumoral y uno o más ligandos de direccionamiento, en donde uno o más nucleósidos de la secuencia de nucleótidos conjugada con uno o más ligandos de direccionamiento se representa por la fórmula I-a:



I-a;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

B es una nucleobase o hidrógeno;

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halógeno, R^A, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -Si(OR)₂R, -Si(OR)R₂, o -SiR₃; o

R¹ y R² en el mismo carbono se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^A es independientemente un grupo sustituido opcionalmente seleccionado de alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado de alifático C₁₋₆, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o

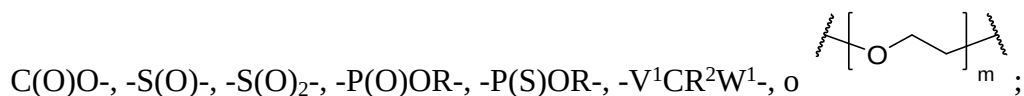
dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre;

cada ligando de direccionamiento se selecciona de una porción de conjugado lipídico (LC), carbohidrato, aminoazúcar o GalNAc; y en donde LC es independientemente una porción de conjugado lipídico que comprende una cadena hidrocarbonada C_{1-50} saturada o insaturada, lineal o ramificada, en donde 0-10 unidades de metileno de la cadena hidrocarbonada se reemplazan independientemente por -Cy-, -O-, -C(O)NR-, -NR-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -P(O)OR-, -P(S)OR-;

cada -Cy- es independientemente un anillo bivalente sustituido opcionalmente seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espirocarbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espiro heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

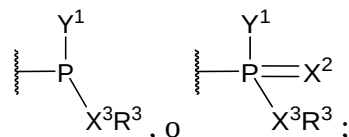
n es 1-10;

L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-50} bivalente saturada o insaturada, lineal o ramificada, en donde 0-10 unidades de metileno de la cadena hidrocarbonada se reemplazan independientemente por -Cy-, -O-, -C(O)NR-, -NR-, -S-, -C(O)-, -



m es 1-50;

X^1 , V^1 y W^1 son independientemente -C(R)₂-, -OR-, -O-, -S-, -Se-, o -NR-;



Y es hidrógeno, un grupo protector de hidroxilo adecuado,

R³ es hidrógeno, un grupo protector adecuado, un profármaco adecuado, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado de alifático C₁₋₆, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

X² es O, S o NR;

X³ es -O-, -S-, -BH₂-, o un enlace covalente;

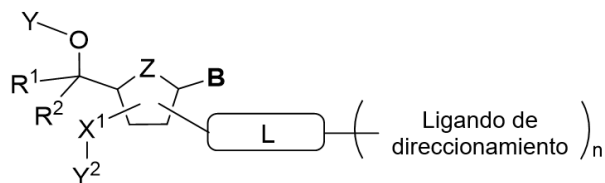
Y¹ es un grupo de enlace que se une al extremo terminal 2' o 3' de un nucleósido, un nucleótido, o un oligonucleótido;

Y² es hidrógeno, un grupo protector adecuado, un análogo de fosforamidita, un grupo de enlace internucleotídico que se une al extremo terminal 5' de un nucleósido, un nucleótido o un oligonucleótido, o un grupo de enlace que se une a un soporte sólido;

y

Z es -O-, -S-, -NR- o -CR₂-.

74. Un conjugado oligonucleótido-ligando que comprende una secuencia de nucleótidos que reduce la expresión de un ARNm diana en una célula inmunitaria asociada con un microentorno tumoral y uno o más ligandos de direccionamiento, en donde uno o más nucleósidos de la secuencia de nucleótidos conjugada con uno o más ligandos de direccionamiento se representan por la fórmula I-a:



I-a;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

B es una nucleobase o hidrógeno;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, halógeno, R^A , $-\text{CN}$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{Si(OR)}_2\text{R}$, $-\text{Si(OR)R}_2$, o $-\text{SiR}_3$; o

R^1 y R^2 en el mismo carbono se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^A es independientemente un grupo sustituido opcionalmente seleccionado de alifático C_{1-6} , fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado de alifático C_{1-6} , fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o

dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre;

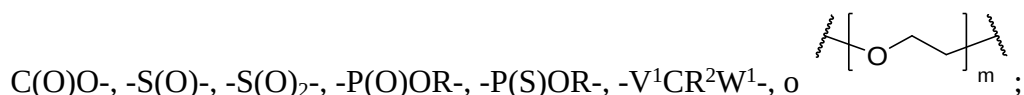
cada ligando de direccionamiento se selecciona de porción de conjugado lipídico (LC), carbohidrato, aminoazúcar o GalNAc; y en donde LC es independientemente una porción de conjugado lipídico que comprende una cadena hidrocarbonada C_{1-50} saturada o insaturada, lineal o ramificada, en donde 0-10 unidades de metileno de la cadena hidrocarbonada se reemplazan independientemente por $-\text{Cy}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C(O)NR}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{C(O)O}-$, $-\text{S(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{P(O)OR}-$, $-\text{P(S)OR}-$;

cada $-\text{Cy}-$ es independientemente un anillo bivalente sustituido opcionalmente seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espirocarbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o

parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espiro heterociclileno saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclileno bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heteroarileno de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarileno bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

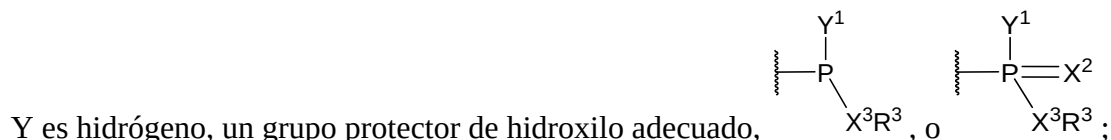
n es 1-10;

L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-50} bivalente saturada o insaturada, lineal o ramificada, en donde 0-10 unidades de metileno de la cadena hidrocarbonada se reemplazan independientemente por -Cy-, -O-, -C(O)NR-, -NR-, -S-, -C(O)-, -



m es 1-50;

X¹, V¹ y W¹ son independientemente -C(R)₂-, -OR-, -O-, -S-, -Se-, o -NR-;



R³ es hidrógeno, un grupo protector adecuado, un profármaco adecuado, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado de alifático C₁₋₆, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

X² es O, S o NR;

X³ es -O-, -S-, -BH₂-, o un enlace covalente;

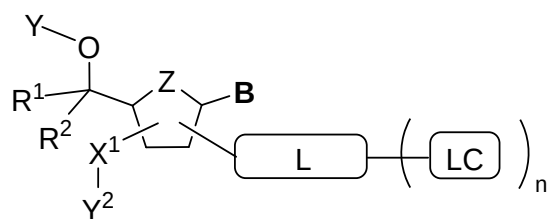
Y¹ es un grupo de enlace que se une al extremo terminal 2' o 3' de un nucleósido, un nucleótido, o un oligonucleótido;

Y^2 es hidrógeno, un grupo protector adecuado, un análogo de fosforamidita, un grupo de enlace internucleotídico que se une al extremo terminal 5' de un nucleósido, un nucleótido o un oligonucleótido, o un grupo de enlace que se une a un soporte sólido;

y

Z es -O-, -S-, -NR- o -CR₂-.

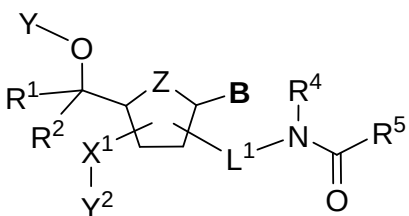
75. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 73 o 74, en donde el uno o más nucleósidos se representan por la fórmula II-a:



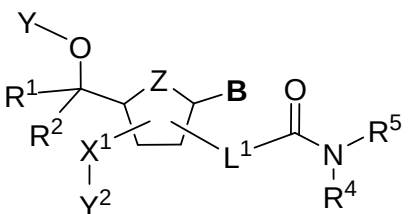
II-a.

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

76. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 73-76, en donde el uno o más nucleósidos se representa por la fórmula II-b o II-c:



II-b

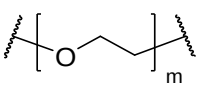


II-c

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

L^1 es un enlace covalente, una cadena hidrocarbonada C_{1-50} monovalente o bivalente saturada o insaturada, lineal o ramificada, en donde 0-10 unidades de metileno de la

cadena hidrocarbonada se reemplazan independientemente por -Cy-, -O-, -C(O)NR-,

-NR-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -P(O)OR-, -P(S)OR-, o 

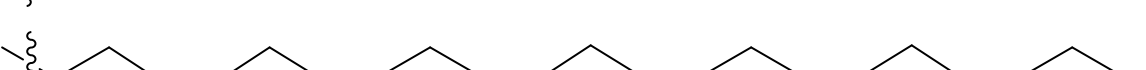
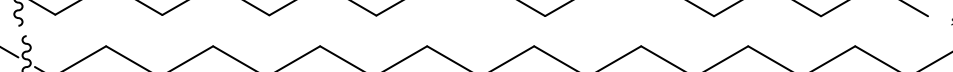
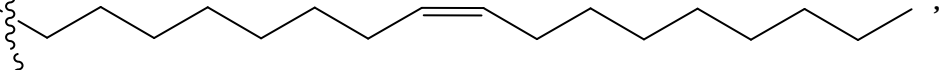
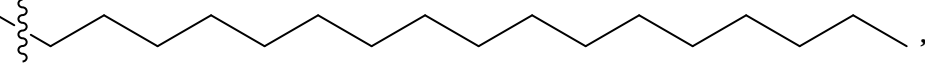
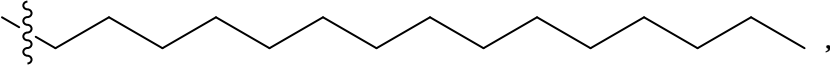
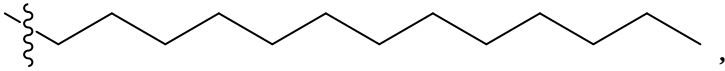
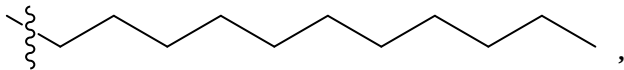
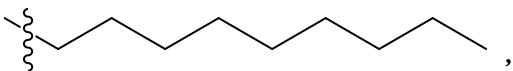
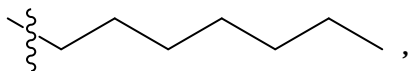
;

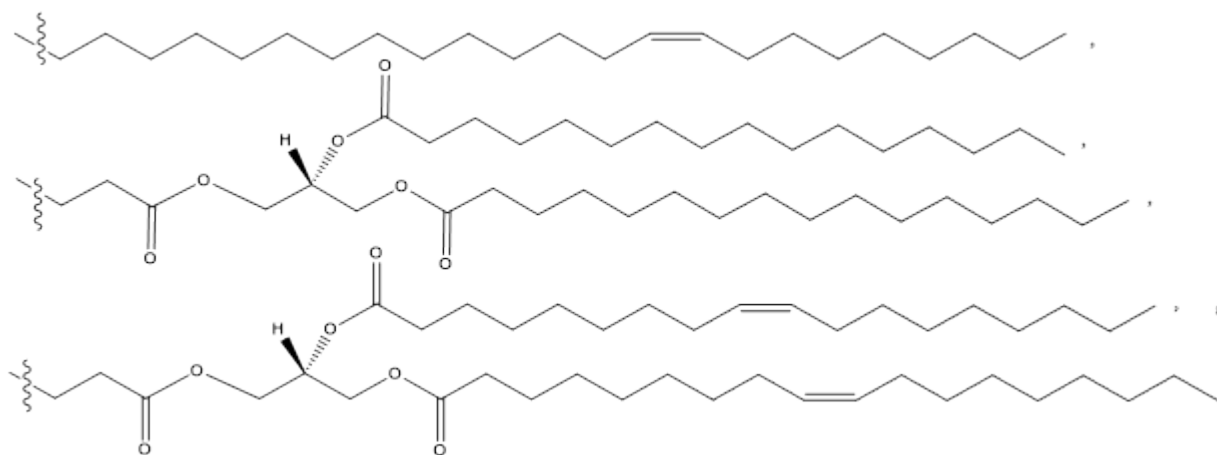
R⁴ es hidrógeno, R^A o un grupo protector de aminas adecuado; y

R⁵ es adamantilo, o una cadena hidrocarbonada C₁₋₅₀ saturada o insaturada, lineal o ramificada, en donde 0-10 unidades de metileno de la cadena hidrocarbonada se reemplazan independientemente por -O-, -C(O)NR-, -NR-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -P(O)OR-, o -P(S)OR.

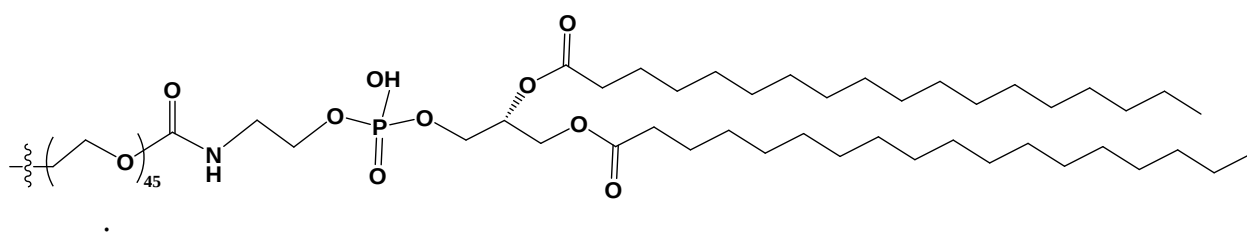
77. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 76, en donde:

R⁵ se selecciona de



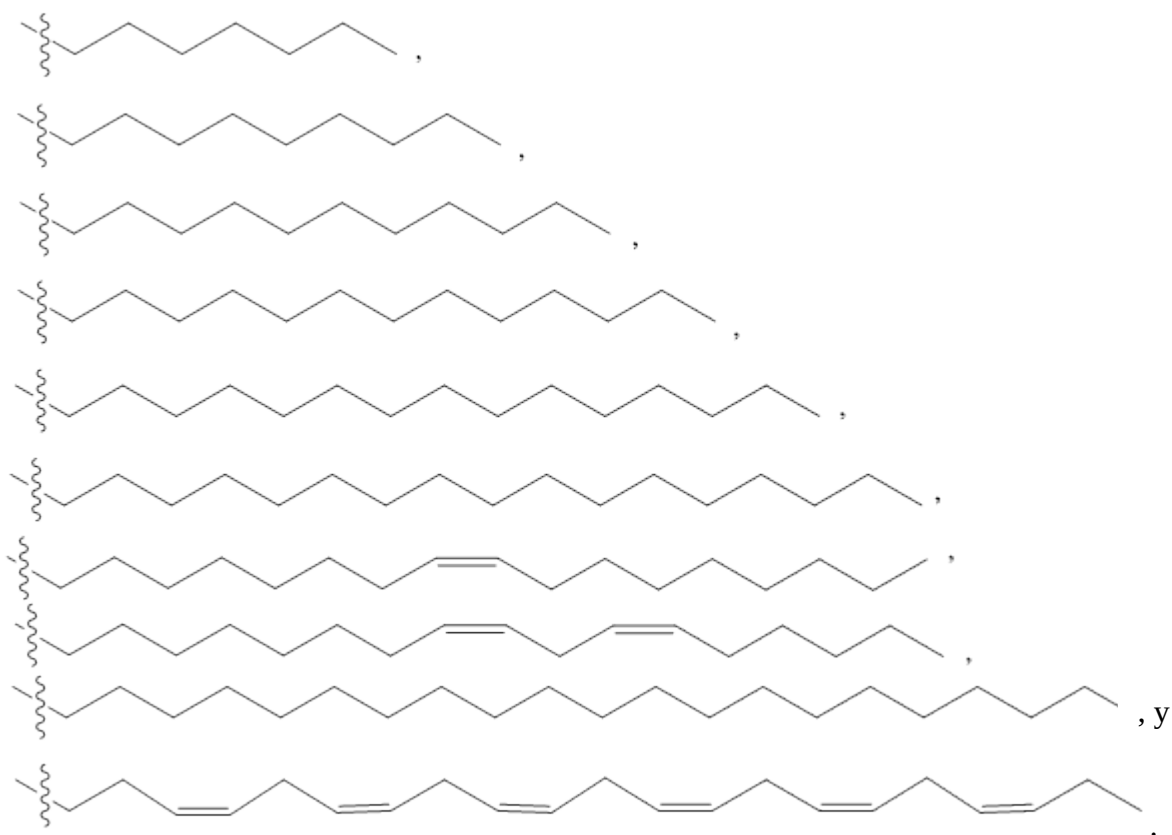


y,

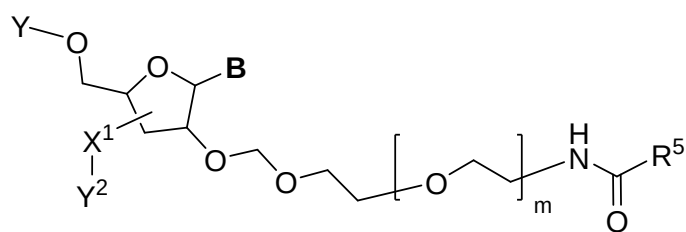


78. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 75, en donde:

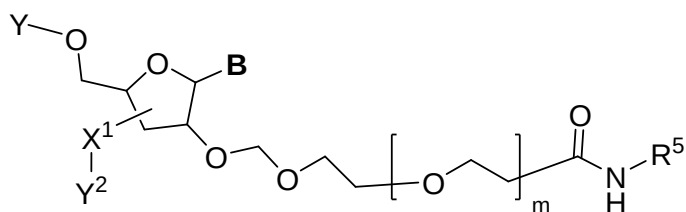
R⁵ se selecciona de



79. Un conjugado oligonucleótido-ligando que comprende una secuencia de nucleótidos que reduce la expresión del ARNm de *STAT3* en una célula inmunitaria asociada con un microentorno tumoral y uno o más ligandos de direccionamiento, en donde uno o más nucleósidos de la secuencia de nucleótidos conjugada con uno o más ligandos de direccionamiento se representan por la fórmula II-Ib o II-Ic:



II-Ib



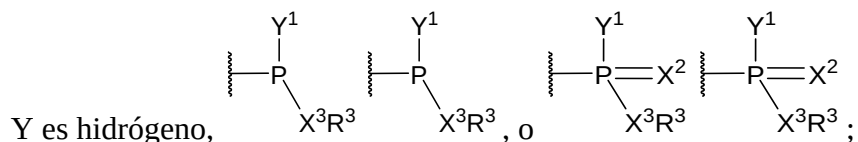
II-Ic

o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde

B es una nucleobase o hidrógeno;

m es 1-50;

X¹ es -O-, o -S-;



R³ es hidrógeno, o un grupo protector adecuado;

X² es O, o S;

X³ es -O-, -S-, o un enlace covalente;

Y¹ es un grupo de enlace que se une al extremo terminal 2' o 3' de un nucleósido, un nucleótido, o un oligonucleótido;

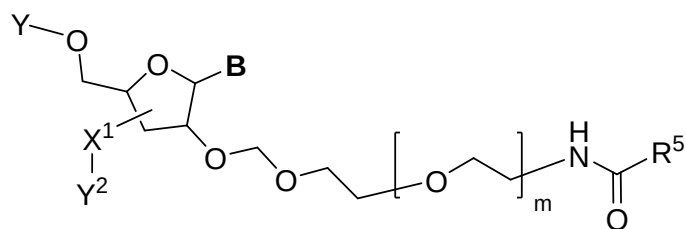
Y² es hidrógeno, un análogo de fosforamidita, un grupo de enlace internucleotídico que se une al extremo terminal 5' de un nucleósido, un nucleótido o un oligonucleótido, o un grupo de enlace que se une a un soporte sólido;

R⁵ es adamantilo, o una cadena hidrocarbonada C₁₋₅₀ saturada o insaturada, lineal o ramificada, en donde 0-10 unidades de metileno de la cadena hidrocarbonada se reemplazan independientemente por -O-, -C(O)NR-, -NR-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -P(O)OR-, o -P(S)OR-; y

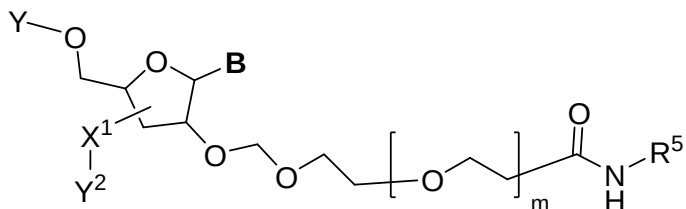
R es hidrógeno, un grupo protector adecuado, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado de alifático C₁₋₆, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

80. Un conjugado oligonucleótido-ligando que comprende una secuencia de nucleótidos que reduce la expresión de un ARNm diana en una célula inmunitaria asociada con un microentorno tumoral y uno o más ligandos de direccionamiento, en donde uno o más nucleósidos de la secuencia de nucleótidos conjugada con el ligando de direccionamiento se

representan por la fórmula II-Ib o II-Ic:



II-Ib



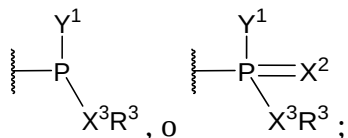
II-Ic

o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde

B es una nucleobase o hidrógeno;

m es 1-50;

X¹ es -O-, o -S-;



Y es hidrógeno,

R³ es hidrógeno, o un grupo protector adecuado;

X² es O, o S;

X³ es -O-, -S-, o un enlace covalente;

Y¹ es un grupo de enlace que se une al extremo terminal 2' o 3' de un nucleósido, un nucleótido, o un oligonucleótido;

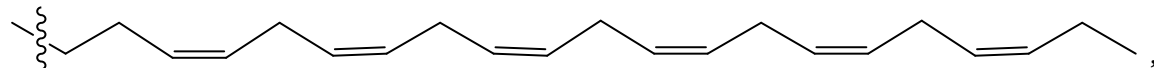
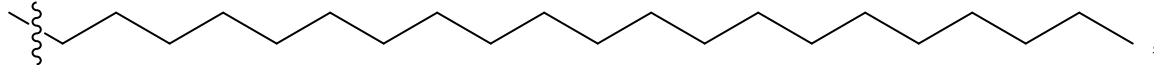
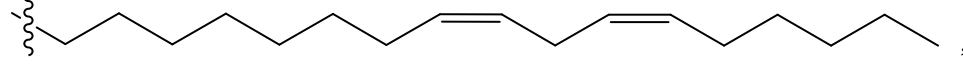
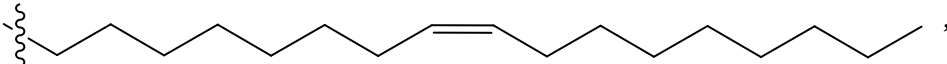
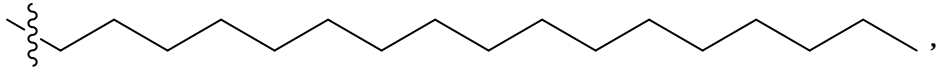
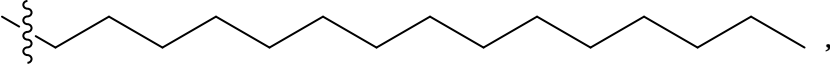
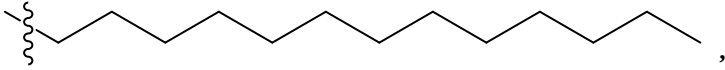
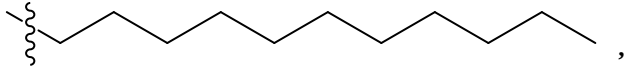
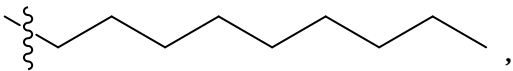
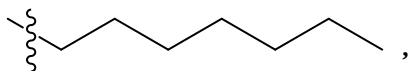
Y² es hidrógeno, un análogo de fosforamidita, un grupo de enlace internucleotídico que se une al extremo terminal 5' de un nucleósido, un nucleótido o un oligonucleótido, o un grupo de enlace que se une a un soporte sólido;

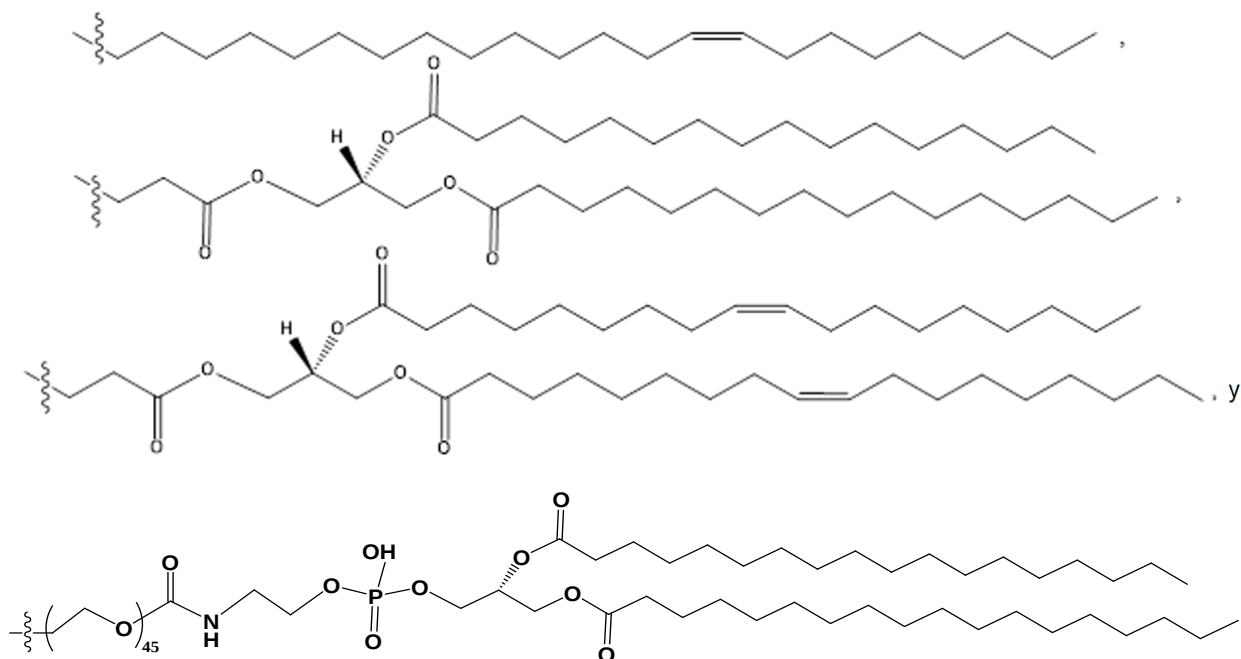
R⁵ es adamantilo, o una cadena hidrocarbonada C₁₋₅₀ saturada o insaturada, lineal o ramificada, en donde 0-10 unidades de metileno de la cadena hidrocarbonada se reemplazan independientemente por -O-, -C(O)NR-, -NR-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -P(O)OR-, o -P(S)OR-; y

R es hidrógeno, un grupo protector adecuado, o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado de alifático C₁₋₆, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

81. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 79 u 80, en donde:

R⁵ se selecciona de





82. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 73-81, en donde la secuencia de nucleótidos comprende 1-10 ligandos de direccionamiento.

83. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 73-82, en donde la secuencia de nucleótidos comprende 1, 2 o 3 ligandos de direccionamiento.

84. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 73, 75-79 y 81-83, en donde el oligonucleótido comprende una hebra sentido de 10-53 nucleótidos de longitud y una hebra antisentido de 15-53 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido tiene una región de complementariedad con el ARNm de *STAT3*, en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos de longitud que difiere en no más de 3 nucleótidos del ARNm de *STAT3*.

85. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 84, en donde la región de complementariedad se selecciona de las SEQ ID NO: 89-280.

86. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 74-

78 y 80-83, en donde el oligonucleótido comprende una hebra sentido de 10-53 nucleótidos de longitud y una hebra antisentido de 15-53 nucleótidos de longitud, en donde la hebra antisentido tiene una región de complementariedad con el ARNm de *STAT3*, en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos de longitud que difiere en no más de 3 nucleótidos del ARNm de *STAT3*.

87. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 74-78, 80-83 y 86, en donde el ARNm diana codifica un regulador de la inmunosupresión.

88. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 87, en donde el regulador de la inmunosupresión es un factor de transcripción.

89. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 73-88, en donde la célula inmunitaria asociada con el microentorno tumoral es una célula mieloide

90. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 73-88, en donde la célula inmunitaria asociada con el microentorno tumoral es un linfocito T.

91. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 73-88, en donde la secuencia de nucleótidos reduce la expresión del ARNm diana o ARNm de *STAT3* en más de una célula inmunitaria asociada con el microentorno tumoral.

92. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 91, en donde la célula inmunitaria es una célula mieloide.

93. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 91, en donde la célula inmunitaria es un linfocito T.

94. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 90 o 93, en donde la célula mieloide es una célula supresora de origen mieloide (MDSC).

95. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 94, en donde la MDSC es una MDSC granulocítica (G-MDSC) o MDSC monocítica (M-MDSC).

96. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 95, en donde la secuencia de nucleótidos reduce la expresión del ARNm diana en G-MDSC y M-MDSC.

97. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 91 y 93-96, en donde el linfocito T es un linfocito T CD8⁺ o un linfocito Treg.

98. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 73-83 y 87-97, en donde el oligonucleótido es monocatenario, opcionalmente en donde el oligonucleótido monocatenario es de 15-30 nucleótidos de longitud.

99. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 73-83 y 87-97, en donde el oligonucleótido es bicatenario.

100. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 99, en donde el oligonucleótido comprende una hebra antisentido de 15 a 30 nucleótidos de longitud y una hebra sentido de 15 a 40 nucleótidos de longitud, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido tiene una región de complementariedad con el ARNm diana o el ARNm de *STAT3*, y en donde la región de complementariedad es al menos de 15 nucleótidos contiguos de longitud, que difiere en no más de 3 nucleótidos del ARNm diana o ARNm de *STAT3*.

101. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 100, en donde la hebra antisentido es de 19 a 27 nucleótidos de longitud.

102. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 100 o 101, en donde la hebra antisentido es de 21 a 27 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde la hebra antisentido es de 22 nucleótidos de longitud.

103. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 100 o 102, en donde la hebra sentido es de 19 a 40 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde la hebra sentido es de 36 nucleótidos de longitud.

104. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 100-103, en donde la región híbrida es de al menos 19 nucleótidos de longitud.

105. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 100-104, en donde la región híbrida es de al menos 21 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde la región híbrida es de 20 nucleótidos de longitud.

106. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 100-105, en donde la región de complementariedad con el ARNm diana es de al menos 19 nucleótidos contiguos de longitud.

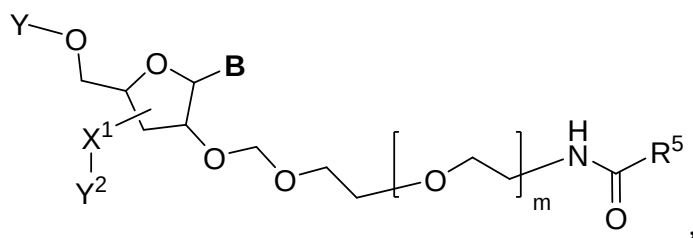
107. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 100-106, en donde la región de complementariedad con el ARNm diana es de al menos 21 nucleótidos contiguos de longitud.

108. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 100-107, 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.

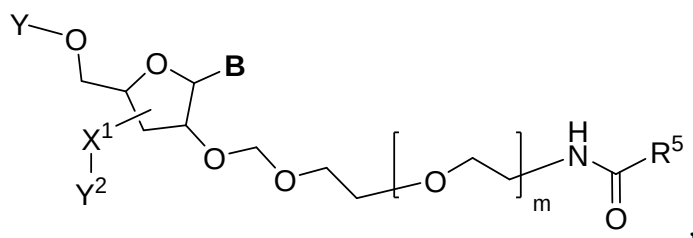
109. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 108, en donde L es un tetralazo.

110. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 108-109, en donde L comprende una secuencia que se expone como GAAA.

112. Un conjugado oligonucleótido-ligando que comprende una hebra antisentido de 15 a 30 nucleótidos y una hebra sentido de 15 a 40 nucleótidos, en donde las hebras sentido y antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *STAT3* humano expresada en una célula inmunitaria asociada con un microentorno tumoral, en donde la hebra sentido comprende en su extremo 3' una estructura de tallo y lazo que comprende un tetralazo que comprende 4 nucleósidos, en donde uno o más de los 4 nucleósidos conjugados con uno o más ligandos de direccionamiento se representan por la fórmula II-Ib:



113. Un conjugado oligonucleótido-ligando que comprende una hebra antisentido de 15 a 30 nucleótidos y una hebra sentido de 15 a 40 nucleótidos, en donde las hebras sentido y antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana expresada en una célula inmunitaria asociada con un microentorno tumoral, en donde la hebra sentido comprende en su extremo 3' una estructura de tallo y lazo que comprende un tetralazo que comprende 4 nucleósidos, en donde uno o más de los 4 nucleósidos conjugados con el ligando de direccionamiento se representan mediante la fórmula II-Ib:

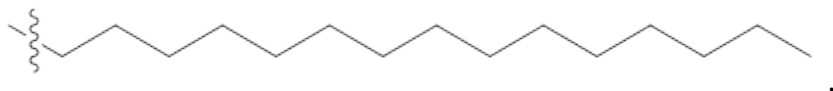


en donde B se selecciona de una nucleobase de adenina y guanina, y en donde R^5 es una cadena hidrocarbonada.

114. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 112 o 113, en donde la cadena hidrocarbonada es una cadena hidrocarbonada C8-C30.

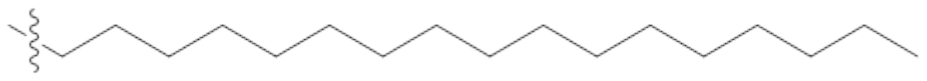
115. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 112-114, en donde la cadena hidrocarbonada es una cadena hidrocarbonada C16.

116. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 115, en donde la cadena hidrocarbonada C16 se representa por



117. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 112-114, en donde la cadena hidrocarbonada es una cadena hidrocarbonada C18.

118. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 117, en donde la cadena hidrocarbonada C18 se representa por



119. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 112-118, en donde los 4 nucleósidos del tetralazo se enumeran de 1-4 de 5' a 3', y en donde la posición 1 se representa por la fórmula II-Ib.

120. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones

112-118, en donde los 4 nucleósidos del tetralazo se enumeran de 1-4 de 5' a 3', y en donde la posición 2 se representa por la fórmula II-Ib.

121. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 112-118, en donde los 4 nucleósidos del tetralazo se enumeran de 1-4 de 5' a 3', y en donde la posición 3 se representa por la fórmula II-Ib.

122. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 112-118, en donde los 4 nucleósidos del tetralazo se enumeran de 1-4 de 5' a 3', y en donde la posición se representa por la fórmula II-Ib.

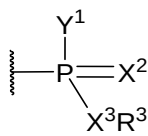
123. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 112-122, en donde la hebra sentido es de 36 nucleótidos con posiciones numeradas 1-36 de 5' a 3', en donde la estructura de tallo y lazo comprende nucleótidos en las posiciones 21-36, y en donde uno o más nucleósidos en las posiciones 27-30 se representan por la fórmula II-Ib.

124. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 112-123, en donde

m es 1,

X1 es O,

Y2 es un grupo de enlace internucleotídico que se une al extremo terminal 5' de un nucleósido,



Y está representado por X^3R^3 , Y1 es un grupo de enlace que se une al extremo terminal 2' o 3' de un nucleótido,

X2 es O,

X3 es O, y

R3 es H.

125. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 112-124, en donde la hebra antisentido es de 22 nucleótidos.

126. El conjugado oligonucleótido-ligando de las reivindicaciones 73-125, en donde el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido modificado.

127. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 126, en donde el nucleótido modificado comprende una modificación en 2'.

128. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 126, en donde la modificación en 2' es una modificación seleccionada de 2'-aminoetilo, 2'-flúor, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo y ácido 2'-desoxi-2'-fluoro- β -d-arabinonucleico.

129. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 126-128, en donde aproximadamente 10-15 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 % o 15 % de los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación 2'-flúor.

130. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 126-129, en donde aproximadamente 25-35 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 % de los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación 2'-flúor.

131. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 126-130, en donde aproximadamente 25-35 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 % de los nucleótidos del oligonucleótido comprenden una modificación 2'-flúor.

132. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 126-131, en donde la hebra sentido comprende 36 nucleótidos con las posiciones 1-36 de 5' a 3', en donde las posiciones 8-11 comprenden una modificación 2'-flúor.

133. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 126-132, en donde la hebra antisentido comprende 22 nucleótidos con las posiciones 1-22 de 5' a 3', y en donde las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 comprenden una modificación 2'-flúor.

134. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 129-133, en donde los nucleótidos restantes comprenden una modificación 2'-O-metilo.

135. El oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 129-133, en donde todos los nucleótidos del oligonucleótido están modificados.

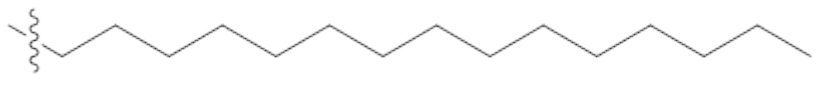
136. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las modalidades 73-135, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleotídico modificado.

137. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 136, en donde el al menos un enlace internucleotídico modificado es un enlace fosforotioato.

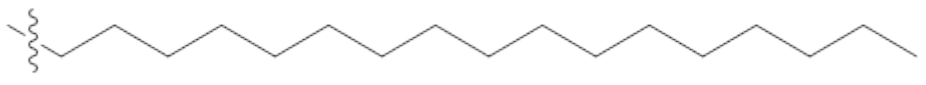
138. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 100-137, en donde el carbono 4' del azúcar del nucleótido 5' de la hebra antisentido comprende un análogo de fosfato.

139. El conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 138, en donde el análogo de fosfato es oximetilfosfonato, vinilfosfonato o malonilfosfonato.

140. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 76-113 y 119-139, en donde R5 es



141. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 76-113 y 119-139, en donde R5 es



142. El conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 100-141, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 9 y 10, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 37 y 38, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 65 y 66, respectivamente; y
- (d) SEQ ID NO: 69 y 70, respectivamente.

143. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 100-141, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 861 y 951, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 857 y 947, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 858 y 948, respectivamente;
- (d) SEQ ID NO: 859 y 949, respectivamente;
- (e) SEQ ID NO: 860 y 950, respectivamente;
- (f) SEQ ID NO: 862 y 952, respectivamente;
- (g) SEQ ID NO: 863 y 953, respectivamente;
- (h) SEQ ID NO: 864 y 954, respectivamente;
- (i) SEQ ID NO: 865 y 955, respectivamente;
- (j) SEQ ID NO: 866 y 956, respectivamente;
- (k) SEQ ID NO: 867 y 957, respectivamente;
- (l) SEQ ID NO: 868 y 958, respectivamente;
- (m) SEQ ID NO: 869 y 959, respectivamente;
- (n) SEQ ID NO: 870 y 960, respectivamente;
- (o) SEQ ID NO: 871 y 961, respectivamente;
- (p) SEQ ID NO: 872 y 962, respectivamente;
- (q) SEQ ID NO: 873 y 963, respectivamente;

- (r) SEQ ID NO: 874 y 964, respectivamente;
- (s) SEQ ID NO: 875 y 965, respectivamente;
- (t) SEQ ID NO: 876 y 966, respectivamente;
- (u) SEQ ID NO: 877 y 967, respectivamente;
- (v) SEQ ID NO: 878 y 968, respectivamente;
- (w) SEQ ID NO: 879 y 969, respectivamente;
- (x) SEQ ID NO: 880 y 970, respectivamente;
- (y) SEQ ID NO: 881 y 971, respectivamente;
- (z) SEQ ID NO: 882 y 972, respectivamente;
- (aa) SEQ ID NO: 883 y 973, respectivamente;
- (bb) SEQ ID NO: 884 y 974, respectivamente;
- (cc) SEQ ID NO: 885 y 975, respectivamente;
- (dd) SEQ ID NO: 886 y 976, respectivamente;
- (ee) SEQ ID NO: 887 y 977, respectivamente;
- (ff) SEQ ID NO: 888 y 978, respectivamente;
- (gg) SEQ ID NO: 940 y 1030, respectivamente;
- (hh) SEQ ID NO: 896 y 986, respectivamente; y
- (ii) SEQ ID NO: 920 y 1010, respectivamente.

144. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 100-141, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 862, y la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 952.

145. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 100-141, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 875, y la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 965.

146. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 100-141, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 876, y la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 966.

147. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 100-141, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 920, y la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1010.

148. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 100-141, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 901 y 991, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 910 y 1000, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 899 y 989, respectivamente;
- (d) SEQ ID NO: 896 y 986, respectivamente;
- (e) SEQ ID NO: 892 y 982, respectivamente;
- (f) SEQ ID NO: 890 y 980, respectivamente; y
- (g) SEQ ID NO: 889 y 979, respectivamente.

149. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 100-141, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 940 y 1030, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 937 y 1027, respectivamente; y
- (c) SEQ ID NO: 939 y 1029, respectivamente.

150. El oligonucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 100-141, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 915 y 1005, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 924 y 1014, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 913 y 1003, respectivamente; y
- (d) SEQ ID NO: 920 y 1010, respectivamente.

151. 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 aceptables.

152. Un método para suministrar un oligonucleótido a una célula inmunitaria asociada con un microentorno tumoral, que comprende administrar el oligonucleótido o el conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150, o la composición de acuerdo con la reivindicación 151, de esta manera se suministra el oligonucleótido a la célula inmunitaria.

153. Un método para reducir la expresión de un ARNm diana en una célula inmunitaria asociada con un microentorno tumoral en un sujeto, que comprende administrar el conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150, o la composición de acuerdo con la reivindicación 151, de esta manera se reduce la expresión del ARNm diana en el sujeto.

154. El método de la reivindicación 152 o 153, en donde la célula inmunitaria es una célula mieloide y/o un linfocito T.

155. El método de la reivindicación 154, en donde la célula mieloide es una célula supresora de origen mieloide (MDSC).

156. El método de la reivindicación 155, en donde la MDSC es una MDSC granulocítica (G-MDSC) o una MDSC monocítica (M-MDSC).

157. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 154-156, en donde el linfocito T es un linfocito T CD8⁺ o un linfocito Treg.

158. Un método para aumentar una respuesta inmunitaria en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150, o la composición de acuerdo con la reivindicación 151, de esta manera se aumenta la respuesta inmunitaria en el sujeto.

159. El método de la reivindicación 158, en donde el sujeto tiene cáncer.

160. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 158-159, que comprende administrar una segunda composición o agente terapéutico.

161. El método de la reivindicación 160, en donde la segunda composición o agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en: una quimioterapia, una terapia dirigida contra el cáncer, un fármaco oncolítico, un agente citotóxico, una terapia inmunológica, una citocina, procedimiento quirúrgico, un procedimiento de radiación, un activador de una molécula coestimuladora, un inhibidor de una molécula inhibidora, una vacuna o una inmunoterapia celular, o una de sus combinaciones.

162. Uso del conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150, o la composición de acuerdo con la reivindicación 151, para suministrar un oligonucleótido a una célula inmunitaria asociada con un microentorno tumoral en un sujeto, que comprende administrar el conjugado oligonucleótido-ligando al sujeto.

163. Uso del conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150, o la composición de acuerdo con la reivindicación 151, para reducir la expresión de un ARNm diana en una célula inmunitaria asociada con un microentorno tumoral en un sujeto, que comprende administrar el conjugado oligonucleótido-ligando al sujeto.

164. Uso del conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150, o la composición de acuerdo con la reivindicación 151, para aumentar una respuesta inmunitaria en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el conjugado oligonucleótido-ligando al sujeto.

165. El uso del conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las

reivindicaciones 162-164, en donde el sujeto tiene cáncer.

166. Un kit que comprende el oligonucleótido o conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150, un portador farmacéuticamente aceptable opcional y un prospecto que comprende instrucciones para la administración a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de STAT3.

167. Un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociados con la expresión de STAT3, el método comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica del oligonucleótido o conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 150, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 151.

168. El método de la reivindicación 167, en donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión de STAT3 se selecciona del grupo que consiste en cáncer, carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma y leucemia, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y glioblastoma.

169. El método de la reivindicación 167, en donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión de STAT3 es cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer colorrectal y glioblastoma.

170. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 167-169, en donde el oligonucleótido, o la composición farmacéutica, se administra en combinación con una segunda composición o agente terapéutico.

171. El método de la reivindicación 170 en donde la segunda composición o agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en: una quimioterapia, una terapia dirigida contra el cáncer, un fármaco oncolítico, un agente citotóxico, una terapia basada en el sistema inmunitario, una citocina, un procedimiento quirúrgico, un procedimiento de radiación, un activador de una molécula coestimuladora, un inhibidor de una molécula

inhibidora, una vacuna o una inmunoterapia celular, o una de sus combinaciones.

172. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 167-169 en donde el oligonucleótido o la composición farmacéutica, se administra en combinación con al menos 2 agentes terapéuticos adicionales.

173. Un método para inhibir el crecimiento tumoral en un sujeto, que comprende administrar al sujeto el oligonucleótido o conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 151.

174. Un método para tratar el cáncer, o prevenir la metástasis del cáncer, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto el oligonucleótido o conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 151, en donde las células asociadas al tumor expresan STAT3.

175. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia terapéutica del oligonucleótido o conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150, en donde el oligonucleótido disminuye la expresión, producción o actividad de STAT3.

176. Uso del oligonucleótido o conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 151, para reducir la expresión de STAT3 en una célula inmunitaria asociada con un microentorno tumoral en un sujeto.

177. El oligonucleótido o conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150, para usar en la reducción de la expresión de STAT3 en una célula inmunitaria asociada con un microentorno tumoral en un sujeto.

178. Uso del oligonucleótido o conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 151, para reducir la expresión de STAT3 en un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión de STAT3.

179. El uso de acuerdo con la reivindicación 178, en donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión de STAT3 se selecciona del grupo que consiste en cáncer, carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma y leucemia, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y glioblastoma.

180. El uso de acuerdo con la reivindicación 178-179, en donde el crecimiento tumoral se reduce o inhibe.

181. El oligonucleótido o conjugado oligonucleótido-ligando de una cualquiera de las reivindicaciones 1-150, para usar en la reducción de la expresión de STAT3 en un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión de STAT3.

182. El oligonucleótido o conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 181, en donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión de STAT3 se selecciona del grupo que consiste en cáncer, carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma y leucemia, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y glioblastoma.

183. El oligonucleótido o conjugado oligonucleótido-ligando de acuerdo con la reivindicación 181 o 182, en donde el crecimiento tumoral se reduce o inhibe.