

**Reivindicaciones:**

1. Un agente de RNAi para inhibir la expresión de un gen receptor de productos finales de glicación avanzada, que comprende:

una cadena antisentido que comprende al menos 17 nucleótidos contiguos que difieren en 0 o 1 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias proporcionadas en la Tabla 2 o Tabla 3; y

una cadena sentido que comprende una secuencia de nucleótidos que es al menos parcialmente complementaria a la cadena antisentido.

2. El agente de RNAi de la reivindicación 1, donde la cadena antisentido comprende nucleótidos 2 a 18 de una cualquiera de las secuencias proporcionadas en la Tabla 2 o Tabla 3.

3. El agente de RNAi de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de al menos 17 nucleótidos contiguos que difieren en 0 o 1 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias proporcionadas en la Tabla 2 o Tabla 4, y donde la cadena sentido tiene una región de al menos 85% de complementariedad sobre los 17 nucleótidos contiguos con la cadena antisentido.

4. El agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde al menos un nucleótido del agente de RNAi es un nucleótido modificado o incluye un enlace internucleósido modificado.

5. El agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

6. El agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, donde el nucleótido modificado se selecciona del grupo que consiste en: Nucleótido 2'-O-metilo, nucleótido 2'-fluoro, nucleótido 2'-desoxi, imitador de nucleótido 2',3'-seco, nucleótido bloqueado, nucleótido 2'-F-arabino, nucleótido 2'-metoxietilo, nucleótido abásico, ribitol, nucleótido invertido, nucleótido 2'-O-metilo invertido, nucleótido 2'-desoxi invertido, nucleótido modificado con 2'-

amino, nucleótido modificado con 2'-alquilo, nucleótido morfolino, fosfonato de vinilo que contiene nucleótido, ciclopropilo fosfonato que contiene nucleótido y nucleótido 3'-O-metilo.

7. El agente de RNAi de la reivindicación 5, donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos están modificados con 2'-O-metil nucleótidos, 2'-fluoro nucleótidos o combinaciones de estos.

8. El agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias modificadas proporcionadas en Tabla 3.

9. El agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias modificadas proporcionadas en Tabla 4.

10. El agente de RNAi de la reivindicación 1, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias modificadas proporcionadas en la Tabla 3 y la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias modificadas proporcionadas en la Tabla 4.

11. El agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la cadena sentido tiene una longitud de entre 18 y 30 nucleótidos, y la cadena antisentido tiene una longitud de entre 18 y 30 nucleótidos

12. El agente de RNAi de la reivindicación 11, donde la cadena sentido y la cadena antisentido tienen una longitud de entre 18 y 27 nucleótidos cada una.

13. El agente de RNAi de la reivindicación 12, donde la cadena sentido y la cadena antisentido tienen una longitud de entre 18 y 24 nucleótidos cada una.

14. El agente de RNAi de la reivindicación 13, donde la cadena sentido y la cadena antisentido tienen una longitud de 21 nucleótidos cada una.

15. El agente de RNAi de la reivindicación 14, donde el agente de RNAi tiene dos extremos romos.

16. El agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde la cadena sentido comprende una o dos caperuzas terminales.

17. El agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde la cadena sentido comprende uno o dos residuos abásicos invertidos.

18. El agente de RNAi de la reivindicación 1, donde el agente de RNAi se compone de una cadena sentido y una cadena antisentido que forman un dúplex que tiene la estructura de uno cualquiera de los dúplex de la Tabla 7A, Tabla 7B, Tabla 8, Tabla 9A, Tabla 9B o Tabla 10.

19. El agente de RNAi de la reivindicación 18, donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

20. El agente de RNAi de la reivindicación 1, que comprende una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en 0 o 1 nucleótidos de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

UUGUGUUCAGUUCCAUC (SEQ ID NO:55);  
 UGAUGUUUUGAGCACCUAC (SEQ ID NO:65);  
 UCCAUCCUGUUCUUGC (SEQ ID NO:73);  
 UUGUGUUCAGUUCCAUCCG (SEQ ID NO:7);  
 UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO:9); o  
 UCCAUCCUGUUCUUGCCU (SEQ ID NO:8).

21. El agente de RNAi de la reivindicación 20, donde la cadena sentido consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en 0 o 1 nucleótidos de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

GAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO:298);  
 GUAGGUGCUCAAAACAUC (SEQ ID NO:308);  
 GCAAUGAACAGGAUIGAA (SEQ ID NO:316);  
 CGGAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO:19);  
 GAGUAGGUGCUCAAAACAUC (SEQ ID NO:20); o

AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA (SEQ ID NO:21).

22. El agente de RNAi de la reivindicación 20 o 21, donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

23. El agente de RNAi de la reivindicación 1, que comprende una cadena antisentido que comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en 0 o 1 nucleótidos de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:2);

cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:3);

usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:5);

cPrpusGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:6);

usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu (SEQ ID NO:4);

donde a representa 2'-O-metil adenosina, c representa 2'-O-metil citidina, g representa 2'-O-metil guanosina, u representa 2'-O-metil uridina; Af representa 2'-fluoro adenosina, Cf representa 2'-fluoro citidina, Gf representa 2'-fluoro guanosina, Uf representa 2'-fluoro uridina; cPrpu representa 5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metil uridina; s representa un enlace fosforotioato; y donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido son nucleótidos modificados.

24. El agente de RNAi de la reivindicación 1, donde la cadena sentido comprende, consiste en o consiste esencialmente en una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en 0 o 1 nucleótidos de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

gsaguagGfuGfcUfcaaaacauca (SEQ ID NO:14);

asggcaaugAfAfCfaggaauigaa (SEQ ID NO:15);

csggauggAfAfAfcugaacacaa (SEQ ID NO:13);

donde a representa 2'-O-metil adenosina, c representa 2'-O-metil citidina, g representa 2'-O-metil guanosina, i representa 2'-O-metil inosina, u representa 2'-O-metil uridina; Af representa 2'-fluoro adenosina, Cf representa 2'-fluoro

citidina, Gf representa 2'-fluoro guanosina, Uf representa 2'-fluoro uridina; y s representa un enlace fosforotioato; y donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

25. El agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' de la secuencia de nucleótidos, en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos o en ambos.

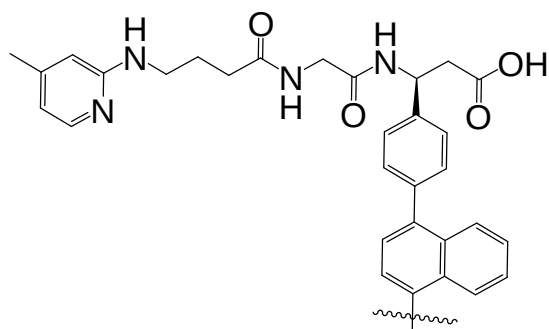
26. El agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde el agente de RNAi está unido a un ligando de direccionamiento.

27. El agente de RNAi de la reivindicación 26, donde el ligando dirigido tiene afinidad por un receptor celular expresado en una célula epitelial.

28. El agente de RNAi de la reivindicación 27, donde el ligando dirigido comprende un ligando dirigido a la integrina.

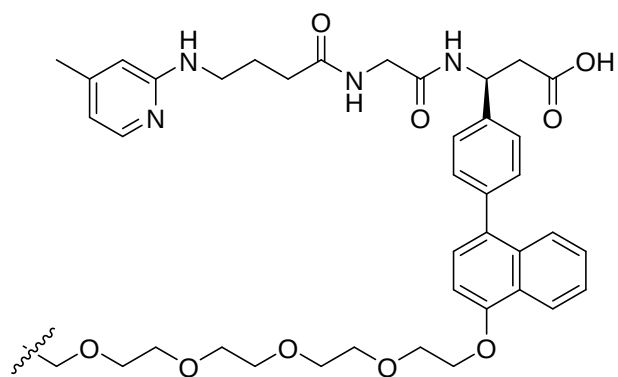
29. El agente de RNAi de la reivindicación 28, donde el ligando dirigido a la integrina es un ligando dirigido a la integrina  $\alpha v\beta 6$ .

30. El agente de RNAi de la reivindicación 29, donde el ligando dirigido comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente

aceptable de este o

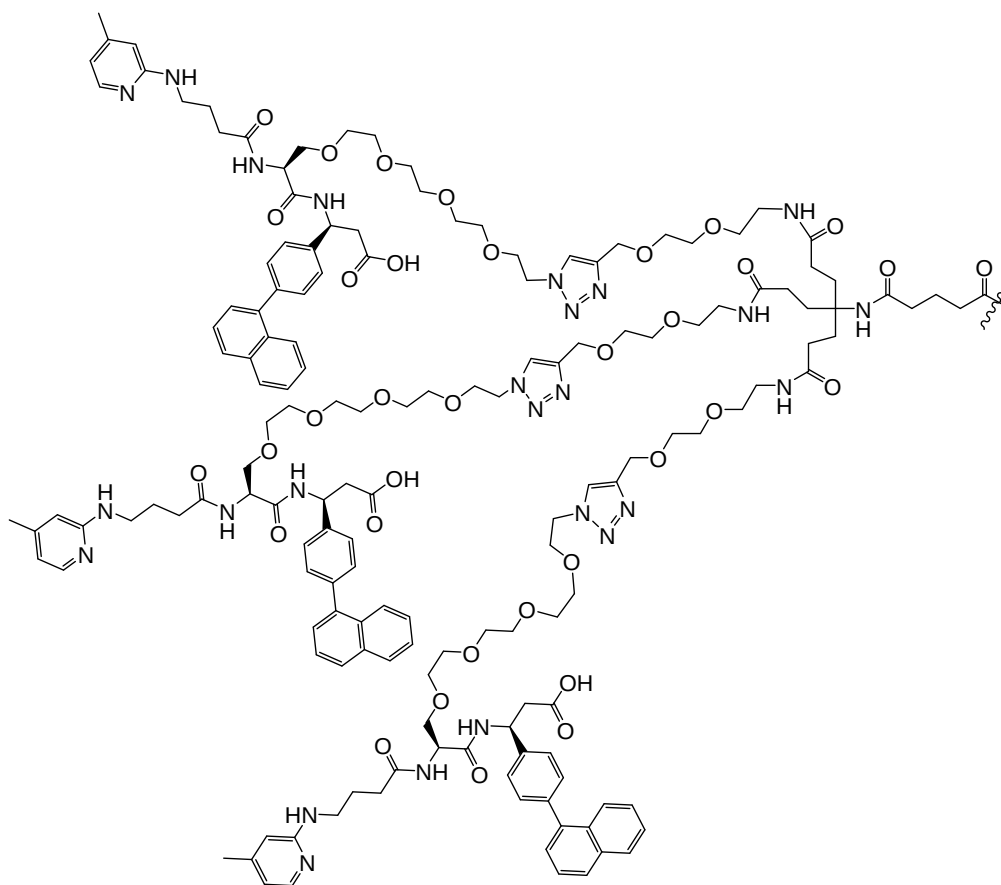


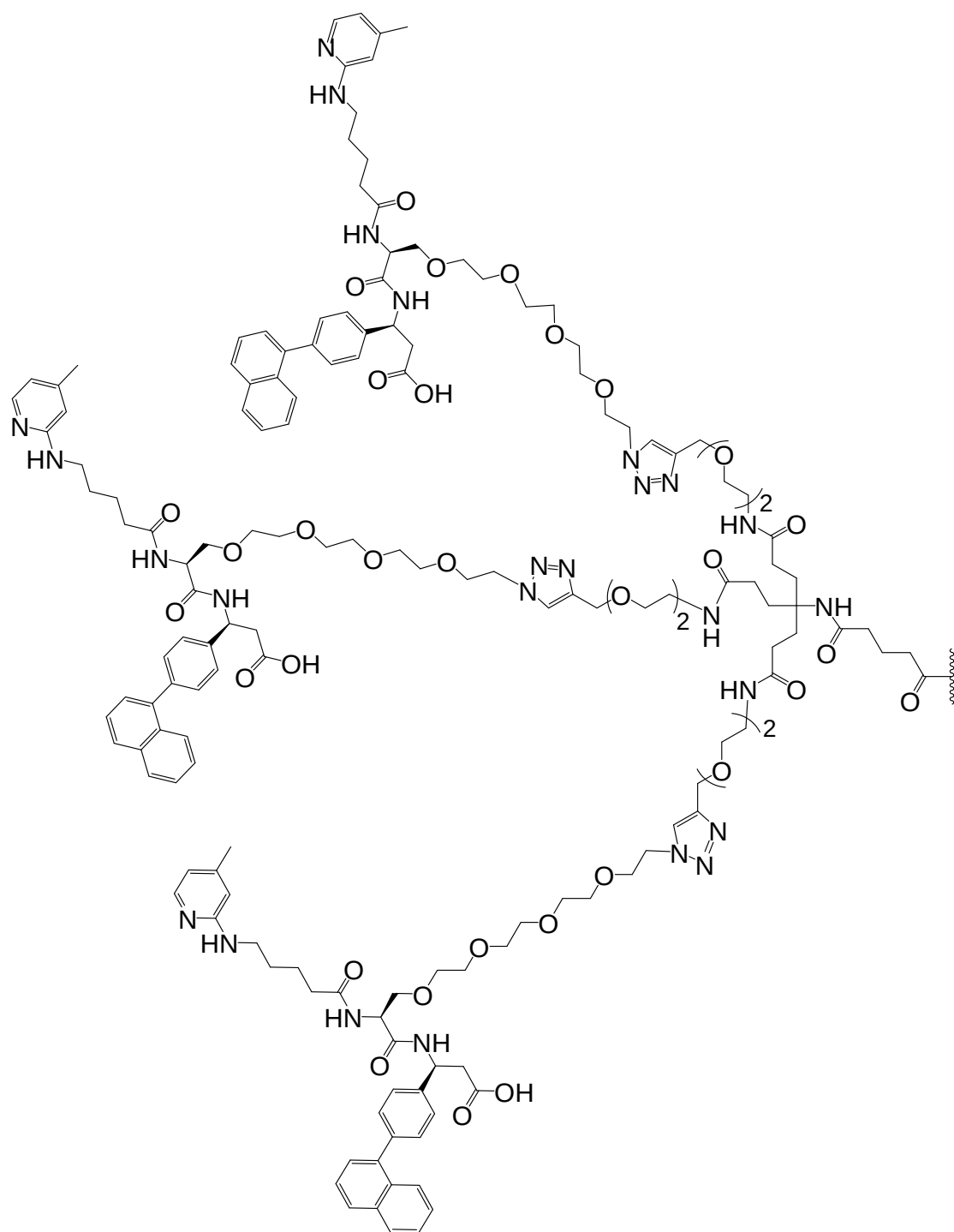
o una sal farmacéuticamente

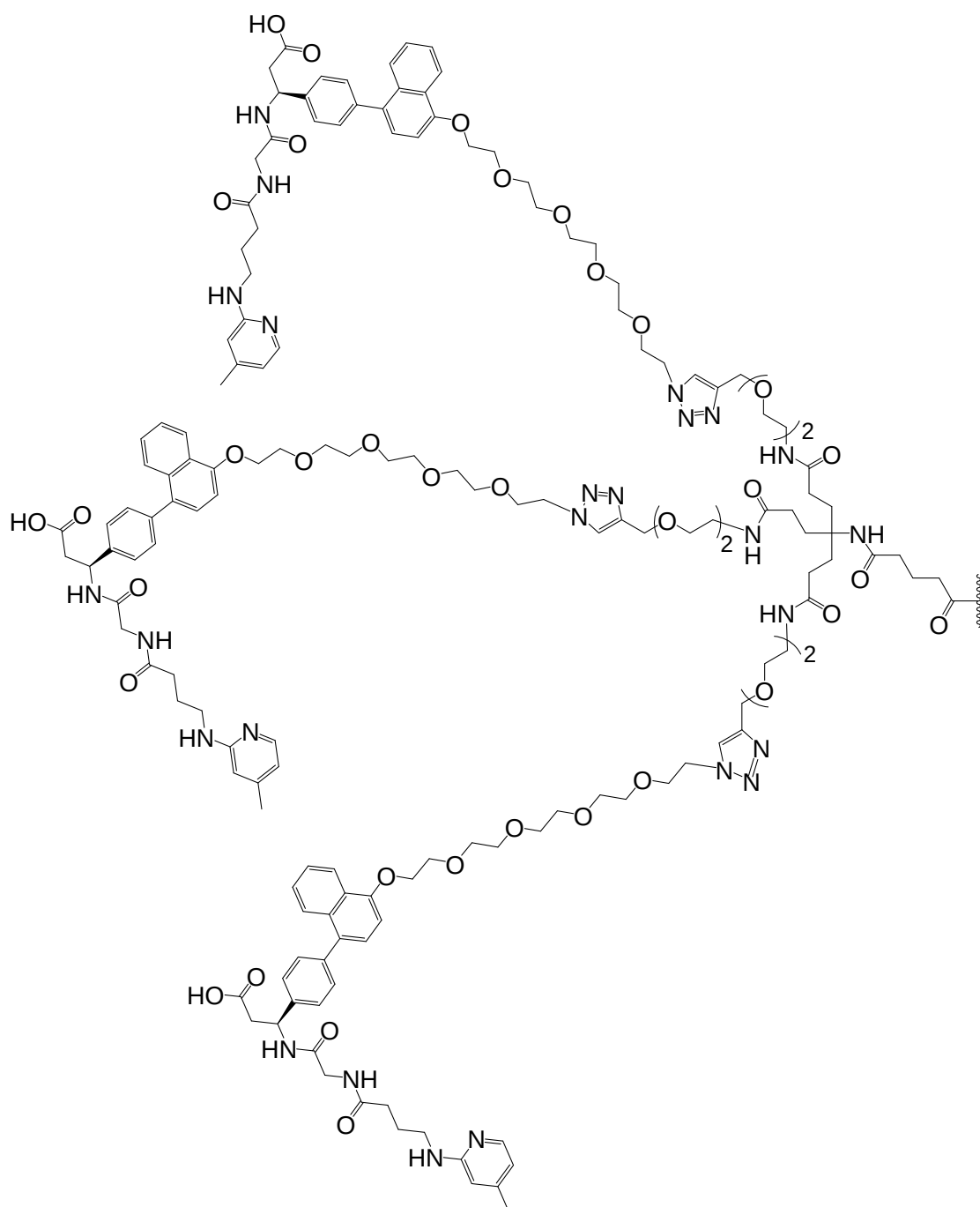
aceptable de este,

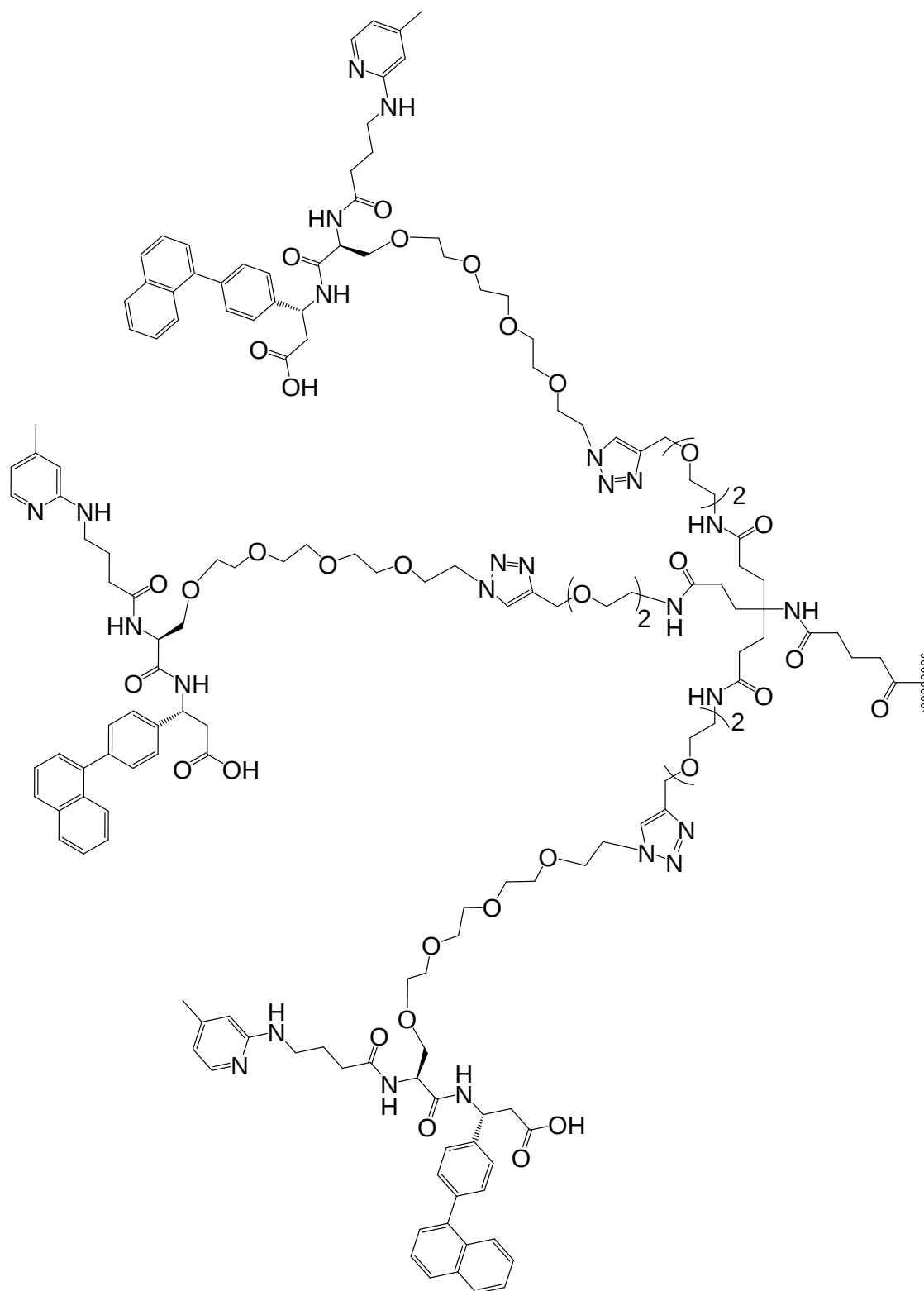
donde  indica el punto de conexión al agente de RNAi.

31. El agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, donde el ligando dirigido tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

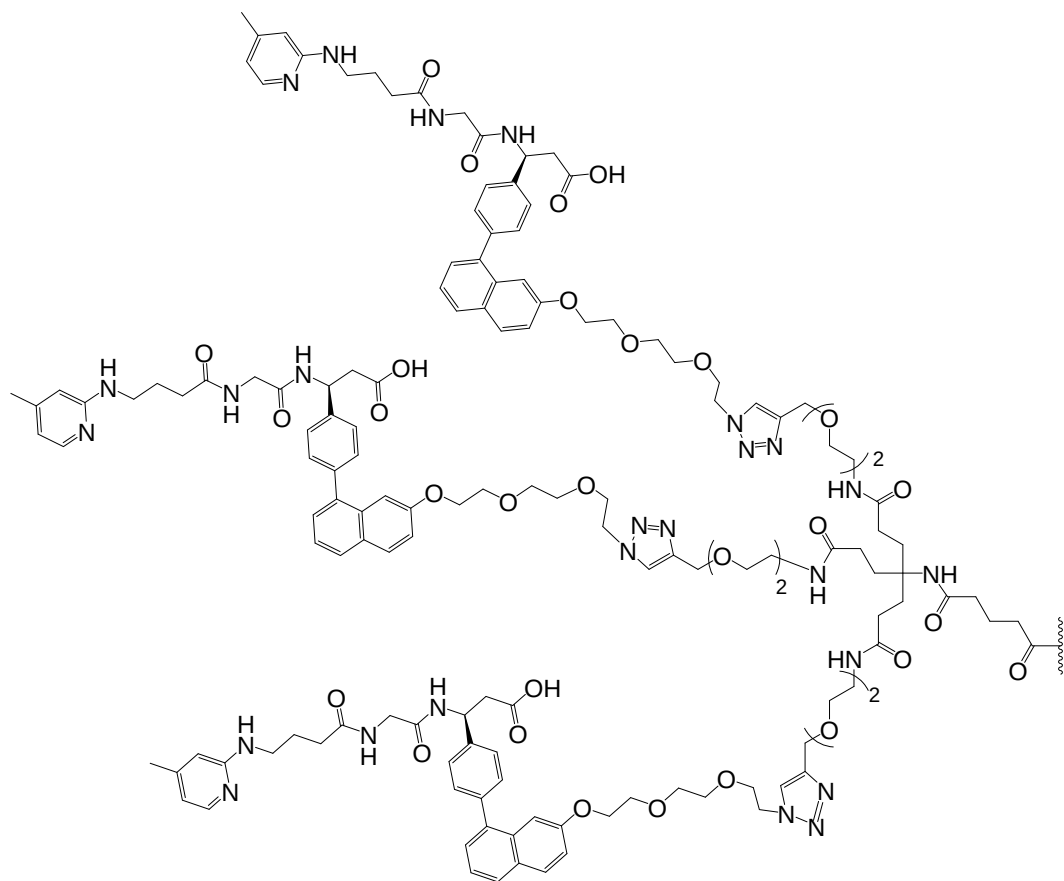


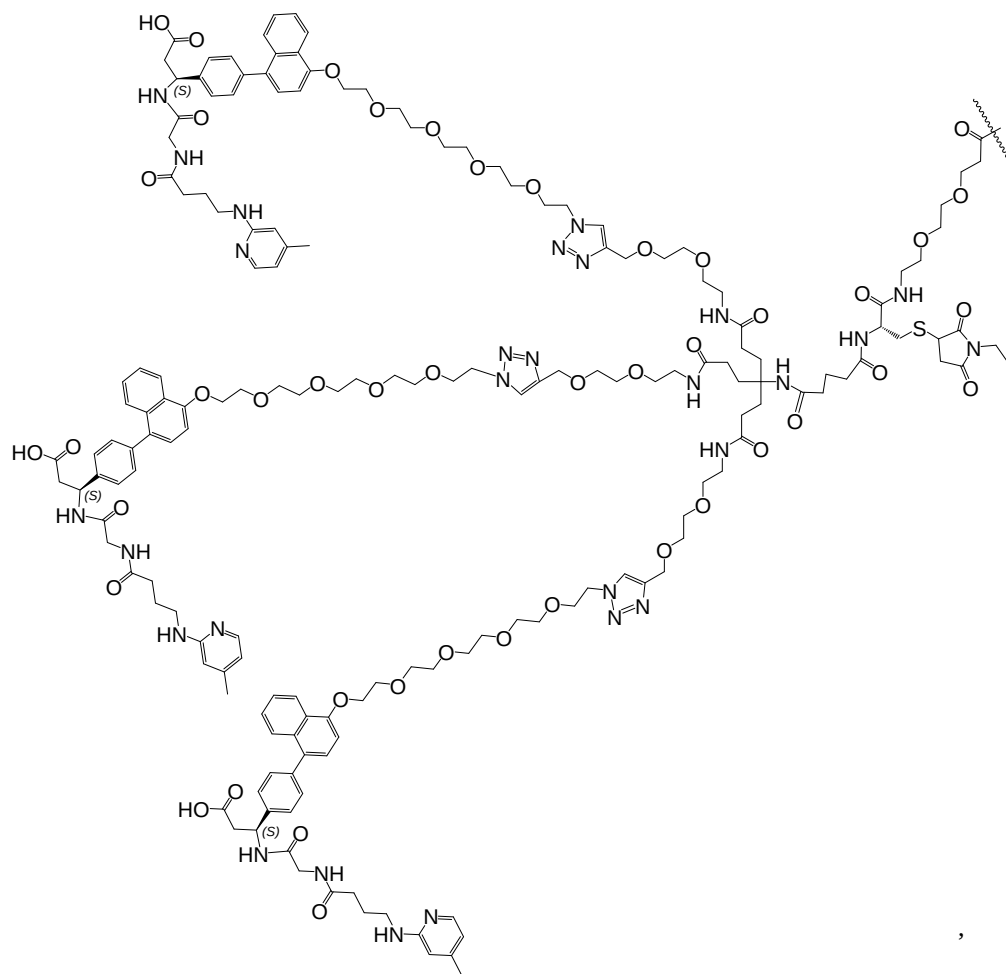


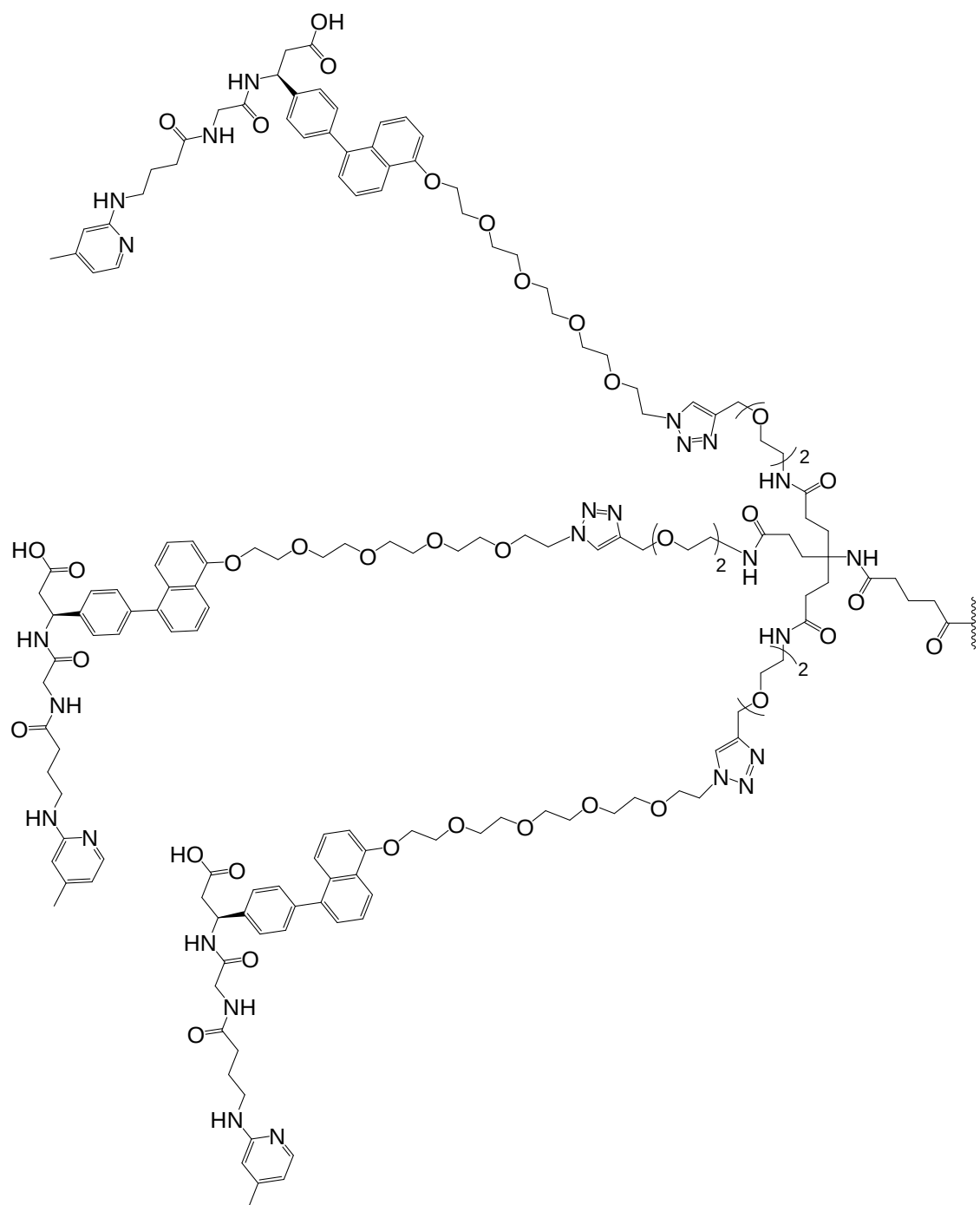












;

3

ju

CC(=O)N[C@@H](CCCNC(=O)N)C(=O)NCC(=O)N[C@@H](C(=O)O)C(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)N(C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)NCCOC(=O)CC(=O)N

34. El agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 33, donde el ligando de direccionamiento está conjugado a la cadena sentido.

35. El agente de RNAi de la reivindicación 34, donde el ligando de direccionamiento está conjugado al extremo terminal 5' de la cadena sentido.

36. El agente de RNAi de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el agente de RNAi se conjuga con un ligando dirigido y tiene la estructura dúplex de AC000292, AC001266, AC001267 o AC001268.

37. Una composición que comprende el agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, donde la composición comprende, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

38. La composición de la reivindicación 37, que comprende además un segundo agente de RNAi capaz de inhibir la expresión del gen receptor de productos finales de glicación avanzada.

39. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, que comprende además uno o más fármacos adicionales.

40. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, donde la composición está formulada para administración por inhalación.

41. La composición de la reivindicación 40, donde la composición se administra mediante un inhalador de dosis medida, nebulizador de chorro, nebulizador de malla vibratoria o inhalador de vapor suave.

42. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 41, donde el agente de RNAi es una sal de sodio.

43. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es agua para inyección.

44. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es una solución salina tamponada.

45. Un método para inhibir la expresión de un gen receptor de productos finales de glicación avanzada en una célula, el método comprende introducir en una célula una cantidad eficaz de un agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 44.

46. El método de la reivindicación 45, donde la célula está dentro de un sujeto.

47. El método de la reivindicación 46, donde el sujeto es un sujeto humano.

48. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 45 a 47, donde después de la administración del agente de RNAi la expresión del gen del receptor de productos finales de glicación avanzada se inhibe en al menos aproximadamente un 30%.

49. Un método para tratar uno o más síntomas o enfermedades asociados con niveles de actividad de RAGE de membrana aumentados o aumentados, el método comprende administrar a un sujeto humano que necesite de este una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 44.

50. El método de la reivindicación 49, donde la enfermedad es una enfermedad respiratoria.

51. El método de la reivindicación 50, donde la enfermedad respiratoria es fibrosis quística, neumonía, bronquitis crónica, bronquiectasia no fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, infecciones del tracto respiratorio, disquinesia ciliar primaria o carcinoma pulmonar fibrosis quística.

52. El método de la reivindicación 51, donde la enfermedad es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

53. El método de la reivindicación 49, donde la enfermedad es una enfermedad ocular.

54. El método de la reivindicación 53, donde la enfermedad ocular es el síndrome del ojo seco.

55. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 45 a 54, donde el agente de RNAi se administra a una dosis depositada de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal del sujeto.

56. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 44 a 54, donde el agente de RNAi se administra a una dosis depositada de aproximadamente 0,03 mg/kg a aproximadamente 2,0 mg/kg de peso corporal del sujeto.

57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 46 a 56, donde el agente de RNAi se administra en dos o más dosis.

58. El uso del agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma que está mediado al menos en parte por la actividad de RAGE de membrana y/o la expresión del gen AGER.

59. El uso de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 44, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma mediado al menos en parte por la actividad del receptor de productos finales de glicación avanzada y/o la expresión génica del receptor de productos finales de glicación avanzada.

60. Uso de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 44, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma que esté mediado al menos en parte por la actividad del receptor de productos finales de glicosilación avanzada y/o la expresión génica del receptor de productos finales de glicosilación avanzada.

61. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, donde la enfermedad es inflamación pulmonar.

62. Un método de fabricación de un agente de RNAi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, que comprende recocido de una cadena sentido y una cadena antisentido para formar una molécula de ácido ribonucleico de doble cadena.

63. El método de la reivindicación 62, donde la cadena sentido comprende un ligando dirigido.

64. El método de la reivindicación 63, que comprende conjuguar un ligando dirigido a la cadena sentido.