

Agentes de RNAi para inhibir la expresión del receptor para productos finales de glicación avanzada, composiciones de estos y métodos de uso

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud de patente provisoria de los Estados Unidos n.º de serie 63/172,301, presentada el 8 de abril de 2021 y la solicitud de patente de los Estados Unidos n.º de serie 63/322,603, presentada el 22 de marzo de 2022, cuyo contenido de cada una se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0002] La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se presentó en formato ASCII y se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. El nombre de la copia en formato ASCII es SEQLIST_30691.txt y su tamaño es de 223 Kb.

CAMPO DE LA INVENCION

[0003] La presente divulgación se refiere a agentes de RNA interferente (RNAi), p. ej., agentes de RNAi bicatenario, para la inhibición de la expresión del gen del receptor para productos finales de glicación avanzada ("RAGE" o "AGER"), composiciones que incluyen agentes de RNAi para RAGE, y métodos de uso de estos.

ANTECEDENTES

[0004] El receptor para productos finales de glicación avanzada ("RAGE" o "AGER") es una proteína transmembranaria de 35 kilodalton de la superfamilia de inmunoglobulinas que actúa como receptor de reconocimiento de patrones proinflamatorios. En su forma de longitud completa unida a membrana, el receptor tiene tres dominios funcionales: un dominio extracelular de unión a ligando, un dominio transmembranario hidrófobo y un dominio citoplásmico que media la transducción de señales dependiente de ligandos. Una segunda forma soluble no unida a membrana del receptor (sRAGE) contiene solamente el dominio extracelular de unión a ligando; formado por la escisión proteolítica del

RAGE de longitud completa unido a membrana (o por corte y empalme alternativos), el sRAGE antagoniza la función del RAGE, ya que se une a ligandos, pero carece de un dominio de señalización citoplásmico.

[0005] El RAGE se expresa en un grado constitutivamente alto en el pulmón, principalmente localizado en células epiteliales alveolares de tipo 1. Otros tejidos del cuerpo normalmente expresan el RAGE en grado bajo, pero la expresión es regulada al alza en presencia de ligandos del RAGE e inflamación crónica. Como receptor de reconocimiento de patrones, el RAGE se une a uno o más de una amplia serie de ligandos endógenos, incluidos los productos finales de glicación avanzada (proteínas o lípidos modificados por azúcares), proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1) y proteínas S100. Diferentes vías de señalización intermedias pueden ser activadas por diferentes ligandos del RAGE (p. ej., ERK1/2, p38 y JAK/STAT) culminando en la producción de especies reactivas de oxígeno, la activación sostenida del NF- κ B y la transcripción de genes proinflamatorios (p. ej., interleucinas, interferón, TNF α). La transcripción del gen que codifica al propio RAGE es promovida por el NF- κ B, creando un ciclo de retroalimentación positiva que perpetúa la inflamación crónica.

[0006] El RAGE se ha relacionado con la inflamación patológica crónica que contribuye a muchas enfermedades, incluidas: enfermedad pulmonar (asma, síndrome de la angustia respiratoria aguda, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, neumonía, cáncer de pulmón, displasia broncopulmonar), enfermedad cardiovascular (ateroesclerosis, infarto de miocardio, paro cardíaco, enfermedad vascular periférica), cáncer, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad neurodegenerativa, artritis reumatoide, esteatohepatitis no alcohólica, lesiones causadas por ciertas infecciones virales incluido el SARS-CoV-2, ciertas afecciones inflamatorias oculares y atrofia muscular esquelética.

[0007] En el espacio de la enfermedad pulmonar, los ratones con genes del RAGE inactivados (KO) están completamente protegidos, fisiológicamente e histológicamente, del asma alérgica producida por la exposición con el alérgeno del ácaro del polvo doméstico o la ovoalbúmina. De manera similar, los ratones con genes del RAGE inactivados están protegidos contra la hiperoxia o la lesión e inflamación pulmonar aguda inducida por lipopolisacáridos. (Véase, p. ej., Oczypok et al., *Paediatr Respir Rev.*, 23: 40-49 (2017); Wang et al., *Shock*, 50: 472-482 [2018]). Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han vinculado un alelo del RAGE de ganancia de función variante (G82S) con el aumento de la inflamación, la disminución de la función pulmonar y el riesgo de asma (véase, p. ej., Hancock et al., *Nat Genet.*, 42: 45-52 (2010); Repapi et al., *Nat Genet.*, 42: 36-44 [2010]).

[0008] A pesar de su potencial atractivo como objetivo farmacológico, el desarrollo de inhibidores potentes y selectivos del RAGE ha demostrado ser extremadamente difícil. En lugar de unirse a un dominio separado, una amplia gama de ligandos del RAGE interactúa con numerosos sitios de unión dentro del dominio extracelular similar a anticuerpos (véase, p. ej., Rojas et al., *Current Drug Targets*, 20: 340-346 [2019]). Si bien ciertos agentes de RNAi capaces de inhibir la expresión de un RAGE *in vitro* se han identificado y reportado previamente en diversos estudios, o están disponibles comercialmente, los constructos conocidos de agentes de RNAi no son suficientemente potentes ni suficientemente específicos para ser viables como candidatos a un fármaco terapéutico. Por lo tanto, existe la necesidad de agentes de RNAi para RAGE adecuados para su uso como terapéutico en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con el RAGE.

SUMARIO

[0009] Todavía existe la necesidad de novedosos agentes de RNA interferente (RNAi) (denominados agentes de RNAi, gatillos de RNAi o gatillos), p. ej., agentes de RNAi bicatenario, que sean capaces inhibir selectivamente y

eficazmente la expresión de un gen del RAGE (AGER), incluido para el uso como terapéutico o medicamento. Además, existe la necesidad de composiciones de novedosos agentes de RNAi específicos para RAGE para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la inflamación patológica y/o trastornos que pueden estar mediados al menos en parte por una reducción en la expresión del gen del AGER y/o las cantidades de receptores del RAGE.

[0010] Las secuencias de nucleótidos y las modificaciones químicas de los agentes de RNAi para RAGE divulgados en el presente documento, así como su combinación con ciertos ligandos específicos adecuados para el suministro selectivo y eficaz de los agentes de RNAi para RAGE *in vivo*, difieren de los divulgados previamente o de los conocidos en la técnica. Como se muestra, por ejemplo, en los diversos Ejemplos del presente documento, los agentes de RNAi para RAGE divulgados proporcionan una inhibición altamente potente y eficaz de la expresión de un gen del AGER (RAGE).

[0011] En general, la presente divulgación presenta agentes de RNAi específicos para el gen del RAGE, composiciones que incluyen agentes de RNAi para RAGE y métodos para inhibir la expresión de un gen del AGER (RAGE) *in vitro* y/o *in vivo* usando los agentes de RNAi para RAGE y las composiciones que incluyen agentes de RNAi para RAGE descritos en el presente documento. Los agentes de RNAi para RAGE descritos en el presente documento son capaces de disminuir o inhibir selectivamente y eficazmente la expresión de un gen del AGER y, por lo tanto, reducir la expresión del receptor RAGE y disminuir la activación de la señalización del receptor RAGE, incluido NF- κ B, lo que finalmente da lugar a la reducción de la inflamación.

[0012] Los agentes de RNAi para RAGE descritos pueden usarse en métodos para el tratamiento terapéutico (incluido el tratamiento preventivo o profiláctico) de síntomas y enfermedades, incluidos, a mero título enunciativo, diversas enfermedades pulmonares (asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

fibrosis quística, neumonía, cáncer de pulmón, displasia broncopulmonar), enfermedad cardiovascular (ateroesclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica), cáncer, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad neurodegenerativa, artritis reumatoide, esteatohepatitis no alcohólica, lesión inflamatoria causada por ciertas infecciones virales incluido el SARS-CoV-2, ciertas afecciones inflamatorias oculares y atrofia muscular esquelética.

[0013] En un aspecto, la divulgación presenta agentes de RNAi para inhibir la expresión de un gen del RAGE (AGER), donde el agente de RNAi incluye una cadena sentido (también denominada cadena pasajera) y una cadena antisentido (también denominada cadena guía). La cadena sentido y la cadena antisentido pueden ser parcial, sustancial o completamente complementarias entre sí. La longitud de cada una de las cadenas sentido del agente de RNAi descrito en el presente documento puede ser 15 a 49 nucleótidos de longitud. La longitud de cada una de las cadenas antisentido del agente de RNAi descrito en el presente documento puede ser 18 a 49 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, las cadenas sentido y antisentido tienen independientemente 18 a 26 nucleótidos de longitud. Las cadenas sentido y antisentido pueden tener la misma longitud o longitudes diferentes. En algunas realizaciones, las cadenas sentido y antisentido tienen independientemente 21 a 26 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, las cadenas sentido y antisentido tienen independientemente 21 a 24 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, las cadenas sentido y antisentido tienen 21 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, las cadenas antisentido tienen independientemente 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, las cadenas sentido tienen independientemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 o 49 nucleótidos de longitud. Los agentes de RNAi descritos en el presente

documento, tras el suministro a una célula que expresa el RAGE tal como una célula pulmonar (incluida, más específicamente, la célula epitelial alveolar de tipo 1), inhiben la expresión de una o más variantes del gen del AGER *in vivo* y/o *in vitro*.

[0014] Los agentes de RNAi para RAGE divulgados en el presente documento se dirigen a un gen del AGER humano (véase, p. ej., la SEQ ID NO:1). En algunas realizaciones, los agentes de RNAi para RAGE divulgados en el presente documento se dirigen a una porción de un gen del AGER que tiene la secuencia de cualquiera de las secuencias divulgadas en la Tabla 1.

[0015] En otro aspecto, la divulgación presenta composiciones, incluidas composiciones farmacéuticas, que incluyen uno o más de los agentes de RNAi para RAGE divulgados que son capaces de reducir selectivamente y eficazmente la expresión de un gen del AGER. Las composiciones que incluyen uno o más agentes de RNAi para RAGE descritos en el presente documento pueden administrarse a un sujeto, tal como un sujeto humano o animal, para el tratamiento (incluido el tratamiento o la inhibición profilácticos) de los síntomas y enfermedades asociados con la actividad del receptor RAGE.

[0016] En las Tablas 3, 4, 5 y 6 se proporcionan ejemplos de cadenas sentido y cadenas antisentido del agente de RNAi para RAGE que pueden usarse en un agente de RNAi para RAGE. En las Tablas 7A, 7B, 8, 9A, 9B y 10 se proporcionan ejemplos de dúplex de agentes de RNAi para RAGE. En la Tabla 2 se proporcionan ejemplos de secuencias de tramo central de 19 nucleótidos que pueden consistir o pueden incluirse en las cadenas de sentido y cadenas de antisentido de ciertos agentes de RNAi para RAGE divulgados en el presente documento.

[0017] En otro aspecto, la divulgación presenta métodos para suministrar agentes de RNAi para RAGE a células epiteliales pulmonares en un sujeto, tal como un mamífero, *in vivo*. En el presente documento también se describen composiciones para usar en tales métodos. En algunas realizaciones, en el

presente documento se divulgan métodos para suministrar agentes de RNAi para RAGE a células pulmonares (incluidas células epiteliales, macrófagos, músculo liso, células endoteliales, y preferentemente células epiteliales alveolares de tipo 1) a un sujeto *in vivo*. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto humano.

[0018] Los métodos divulgados en el presente documento incluyen la administración de uno o más agentes de RNAi para RAGE a un sujeto, p. ej., un sujeto humano o animal, mediante cualquier medio adecuado conocido en la técnica. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento que incluyen uno o más agentes de RNAi para RAGE pueden administrarse de varias maneras dependiendo si se desea un tratamiento local o sistémico. La administración puede ser, a mero título enunciativo, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, subdérmica (p. ej., a través de un dispositivo implantado) e intraparenquimatosa. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran mediante inhalación (tal como inhalación de polvo seco o inhalación de aerosol), administración intranasal, administración intratraqueal o administración por aspiración orofaríngea.

[0019] En algunas realizaciones, se desea que los agentes de RNAi para RAGE descritos en el presente documento inhiban la expresión de un gen del AGER en el epitelio pulmonar, para lo cual la administración es mediante inhalación (p. ej., mediante un dispositivo inhalador, tal como un inhalador de dosis medida, o un nebulizador tal como un nebulizador de chorro o de malla vibratoria, o un inhalador de niebla fina).

[0020] Los uno o más agentes de RNAi para RAGE pueden suministrarse a células o tejidos objetivo usando cualquier tecnología de suministro de oligonucleótidos conocida en la técnica. En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE se suministra a células o tejidos mediante la unión covalente del agente de RNAi a un grupo dirigido. En algunas realizaciones, el grupo dirigido puede incluir un ligando de receptor celular, tal como un ligando dirigido

de integrina. Las integrinas son una familia de receptores transmembranarios que facilitan la adhesión a la matriz extracelular (ECM) de la célula. En particular, la integrina alfa-v-beta-6 ($\alpha\beta6$) es una integrina específica para el epitelio que es conocida por ser un receptor para las proteínas ECM y el péptido asociado a la latencia (LAP) TGF-beta, y se expresa en diversas células y tejidos. La integrina $\alpha\beta6$ es conocida por estar altamente regulada al alza en el epitelio pulmonar lesionado. En algunas realizaciones, los agentes de RNAi para RAGE descritos en el presente documento se enlazan a un ligando dirigido a integrina que tiene afinidad por la integrina $\alpha\beta6$. Como se menciona en el presente documento, un “ligando dirigido de integrina $\alpha\beta6$ ” es un compuesto que tiene afinidad por la integrina $\alpha\beta6$, que puede utilizarse como ligando para facilitar el direccionamiento y suministro de un agente de RNAi, al que está unido, a las células y/o tejidos deseados (es decir, a las células que expresan integrina $\alpha\beta6$). En algunas realizaciones, numerosos ligandos dirigidos de integrina $\alpha\beta6$ o agrupamientos de ligandos dirigidos de integrina $\alpha\beta6$ se enlazan a un agente de RNAi de RAGE. En algunas realizaciones, los conjugados de agente de RNAi para RAGE-ligando dirigido de integrina $\alpha\beta6$ son selectivamente internalizados por células epiteliales pulmonares, ya sea a través de endocitosis mediada por receptores o por otros medios.

[0021] Los ejemplos de grupos selectivos útiles para suministrar agentes de RNAi para RAGE que incluyen ligandos dirigidos de integrina $\alpha\beta6$ se divulgan, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2018/085415 y la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2019/089765, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en el presente documento como referencia.

[0022] Un grupo dirigido puede enlazarse a un extremo 3' o 5' de una cadena sentido o una cadena antisentido de un agente de RNAi para RAGE. En algunas realizaciones, un grupo dirigido se enlaza al extremo 3' o 5' de la cadena sentido. En algunas realizaciones, un grupo dirigido se enlaza al extremo 5' de

la cadena sentido. En algunas realizaciones, un grupo dirigido está unido internamente a un nucleótido en la cadena sentido y/o la cadena antisentido del agente de RNAi. En algunas realizaciones, un grupo dirigido está unido al agente de RNAi a través de un conector.

[0023] En otro aspecto, la divulgación presenta composiciones que incluyen uno o más agentes de RNAi para RAGE que tienen las estructuras dúplex divulgadas en las Tablas 7A, 7B, 8, 9A, 9B y 10.

[0024] El uso de agentes de RNAi para RAGE proporciona métodos para el tratamiento terapéutico (incluido profiláctico) de enfermedades o trastornos para los cuales una reducción en la actividad del receptor RAGE puede proporcionar un beneficio terapéutico. Los agentes de RNAi para RAGE divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar diversas enfermedades respiratorias, incluidos enfermedad pulmonar (asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, neumonía, cáncer de pulmón, displasia broncopulmonar), enfermedad cardiovascular (ateroesclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica), cáncer, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad neurodegenerativa, artritis reumatoide, esteatohepatitis no alcohólica, lesión causada por ciertas infecciones virales incluido el SARS-CoV-2, ciertas afecciones inflamatorias oculares y atrofia muscular esquelética. En algunas realizaciones, los agentes de RNAi para RAGE divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar una enfermedad o afección inflamatoria pulmonar. Los agentes de RNAi para RAGE pueden usarse además para tratar, por ejemplo, diversas enfermedades y trastornos inflamatorios oculares. Tales métodos de tratamiento incluyen la administración de un agente de RNAi para RAGE a un humano o animal que tenga un grado elevado o aumentado del receptor RAGE o una actividad del receptor RAGE más allá del grado deseable.

[0025] Un aspecto descrito en el presente documento es un agente de RNAi para inhibir la expresión de un receptor para el gen de productos finales de glicación avanzada, que comprende:

(i) una cadena antisentido que comprende al menos 17 nucleótidos adyacentes que difieren en 0 o 1 nucleótido de una cualquiera de las secuencias indicadas en la Tabla 3;

(ii) una cadena sentido que comprende una secuencia de nucleótidos que es, al menos, parcialmente complementaria a la cadena antisentido, y

(iii) uno o más ligandos selectivos.

[0026] En otro aspecto se describe un agente de RNAi capaz de inhibir la expresión de un gen del receptor para productos finales de glicación avanzada que comprende:

(i) una cadena antisentido que tiene entre 18 y 49 nucleótidos de longitud que es al menos parcialmente complementaria a un receptor para el gen del receptor para productos finales de glicación avanzada (SEQ ID NO:1);

(ii) una cadena sentido que es al menos, parcialmente complementaria a la cadena antisentido; y

(iii) un ligando dirigido enlazado a la cadena sentido.

[0027] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobase de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UUGUGUUCAGUUUCCAUCG (SEQ ID NO: 7). En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UUGUGUUCAGUUUCCAUCG (SEQ ID NO: 7), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados. En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado

en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobase de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UUGUGUUCAGUUUCCAUCCG (SEQ ID NO: 7), donde la SEQ ID NO: 7 está ubicada en las posiciones 1-21 (5' → 3') de la cadena antisentido.

[0028] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos modificados que difiere en no más de 1 nucleótido de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO: 2), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente, y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la cadena antisentido. Como entendería claramente un experto en la técnica, la inclusión de un enlace fosforotioato, como se muestra en las secuencias de nucleótidos modificados divulgadas en el presente documento, reemplaza el enlace fosfodiéster típicamente presente en los oligonucleótidos (véase, p. ej., las Figuras 11A a 11J que muestran todos los enlaces internucleosídicos). En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO: 2), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente, y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la cadena antisentido.

[0029] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste

en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos modificados que difiere en no más de 1 nucleótido de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO: 3), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; cPrpu representa una 5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiluridina; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la cadena antisentido. En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO: 3), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; cPrpu representa una 5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiluridina; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la cadena antisentido.

[0030] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobase de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UUCAUUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO: 8). En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UUCAUUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO: 8), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados. En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en,

consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobase de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UUCAUUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO: 8), donde la SEQ ID NO: 8 está ubicada en las posiciones 1-21 (5' → 3') de la cadena antisentido.

[0031] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos modificados que difiere en no más de 1 nucleótido de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu (SEQ ID NO: 4), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente, y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la cadena antisentido. Como entendería claramente un experto en la técnica, la inclusión de un enlace fosforotioato, como se muestra en las secuencias de nucleótidos modificados divulgadas en el presente documento, reemplaza el enlace fosfodiéster típicamente presente en los oligonucleótidos (véase, p. ej., las Figuras 11A a 11J que muestran todos los enlaces internucleosídicos). En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu (SEQ ID NO: 4), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente, y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la cadena antisentido.

[0032] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleobases que

difiere en 0 o 1 nucleobase de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO: 9). En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en no más de 1 nucleótido de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO: 9), donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados. En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobase de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO: 9), donde la SEQ ID NO: 7 está ubicada en las posiciones 1-21 (5' → 3') de la cadena antisentido.

[0033] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos modificados que difiere en no más de 1 nucleótido de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO: 5), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente, y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la cadena antisentido. Como entendería claramente un experto en la técnica, la inclusión de un enlace fosforotioato, como se muestra en las secuencias de nucleótidos modificados divulgadas en el presente documento, reemplaza el enlace fosfodiéster típicamente presente en los oligonucleótidos (véase, p. ej., las Figuras 11A a 11J que muestran todos los enlaces internucleosídicos). En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende la

secuencia de nucleótidos (5' → 3') usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO: 5), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente, y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la cadena antisentido.

[0034] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos modificados que difiere en no más de 1 nucleótido de la secuencia de nucleótidos (5' → 3') cPrpusGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO: 6), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; cPrpu representa una 5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiluridina; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la cadena antisentido. En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') cPrpusGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO: 6), donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; cPrpu representa una 5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiluridina; y s representa un enlace fosforotioato, y donde la cadena sentido es al menos sustancialmente complementaria a la cadena antisentido.

[0035] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos que

difiere en 0 o 1 nucleótido de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

UUGUGUUCAGUUCCAUCUCCG (SEQ ID NO:7);

UCCAUCUCCUGUUCUUGCCU (SEQ ID NO:8); o

UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO: 9);

donde el agente de RNAi para RAGE incluye además una cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria a la cadena antisentido, y donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido y la cadena sentido son nucleótidos modificados.

[0036] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en 0 o 1 nucleótido de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

UUGUGUUCAGUUCCAUCUCCG (SEQ ID NO:7);

UCCAUCUCCUGUUCUUGCCU (SEQ ID NO:8); o

UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO: 9);

donde el agente de RNAi para RAGE incluye además una cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria a la cadena antisentido; donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido y la cadena sentido son nucleótidos modificados, y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, y la cadena sentido también incluye un ligando dirigido que está unido covalentemente al extremo terminal 5', donde el ligando dirigido incluye un compuesto que tiene afinidad por un receptor de integrina.

[0037] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos que

difiere en 0 o 1 nucleótido de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG (SEQ ID NO:7);
 UUCCAUUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO:8); o
 UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO: 9);

donde el agente de RNAi para RAGE incluye además una cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria a la cadena antisentido; donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido y la cadena sentido son nucleótidos modificados, y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, y la cadena sentido también incluye un ligando dirigido que está unido covalentemente al extremo terminal 5', donde el ligando dirigido incluye un compuesto que tiene afinidad por un receptor de integrina; y donde la respectiva secuencia de la cadena antisentido está ubicada en las posiciones 1- 21 de la cadena antisentido.

[0038] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido y una cadena sentido, donde la cadena antisentido y la cadena sentido consisten en, consisten esencialmente en o comprenden secuencias de nucleótidos que difieren en 0 o 1 nucleótido de uno de los siguientes pares de secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG (SEQ ID NO:7) y
 CGGAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO: 19);
 UUCCAUUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO:8) y
 AGGCAAUGAACAGGAUIGAA (SEQ ID NO: 21), o
 UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO: 9) y
 GAGUAGGUGCUCAAAACAUCA (SEQ ID NO: 20);

donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido y de la cadena sentido son nucleótidos modificados.

[0039] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido y una cadena sentido, donde la cadena antisentido y la cadena sentido consisten en, consisten esencialmente en o comprenden secuencias de nucleótidos que difieren en 0 o 1 nucleótido de uno de los siguientes pares de secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCG (SEQ ID NO:7) y
 CGGAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO: 19);
 UUCCAUCUCCUGUUCUUGCCU (SEQ ID NO:8) y
 AGGCAAUGAACAGGAUIGAA (SEQ ID NO: 21), o
 UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO: 9) y
 GAGUAGGUGCUCAAAACAUCU (SEQ ID NO: 20);

donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido y la cadena sentido son nucleótidos modificados, y donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, y la cadena sentido también incluye un ligando dirigido que está unido covalentemente al extremo terminal 5', donde el ligando dirigido incluye un compuesto con afinidad por un receptor de integrina.

[0040] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos modificados que difiere en 0 o 1 nucleótido 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, c, g, y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf, y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; cPrpu representa una 5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiluridina; s representa un enlace fosforotioato; y donde el agente de RNAi para RAGE incluye además la cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria a la cadena antisentido, y donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido son nucleótidos modificados.

[0041] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que consiste en, consiste esencialmente en o comprende una secuencia de nucleótidos modificados que difiere en 0 o 1 nucleótido 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 el agente de RNAi para RAGE incluye además la cadena sentido que es al menos parcialmente complementaria a la cadena antisentido; donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido son nucleótidos modificados; donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos en la cadena antisentido y la cadena sentido son nucleótidos modificados; donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, y la cadena sentido también incluye un ligando dirigido que está unido covalentemente al extremo terminal 5', donde el ligando dirigido incluye un compuesto que tiene afinidad por un receptor de integrina.

[0042] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido y una cadena sentido que consisten en, consisten esencialmente en o comprenden uno de los siguientes pares de secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:2) y
 csggaauggAfAfAfcugaacacaa (SEQ ID NO:13);
 cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO: 3) y
 csggaauggAfAfAfcugaacacaa (SEQ ID NO: 13);
 usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:5) y
 gsaguagGfuGfcUfcaaaacauca (SEQ ID NO: 14);
 cPrpusGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:6) y
 gsaguagGfuGfcUfcaaaacauca (SEQ ID NO:14); y
 usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu (SEQ ID NO:4) y
 asggcaaugAfAfCfaggaauigaa (SEQ ID NO:15);

donde a, c, g, i y u representan 2'-O-metil adenosina, citidina, guanosina, inosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; cPrpu representa una 5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiluridina; Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-(TA14) representa el ligando tridentado dirigido de la célula epitelial $\alpha\beta$ 6 con la estructura química como se muestra en la Figura 1; y s representa un enlace fosforotioato; y donde la cadena sentido también incluye un ligando dirigido que tiene afinidad por un receptor de integrina, donde el ligando dirigido está opcionalmente enlazado en el extremo 5' de la cadena sentido.

[0043] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido y una cadena sentido que consisten en, consisten esencialmente en o comprenden secuencias de nucleótidos modificados que difieren en 0 o 1 nucleótido de uno de los siguientes pares de secuencias (5' → 3'):

usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:2) y

Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb) (SEQ ID NO:10);

cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO: 3) y

Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb) (SEQ ID NO: 10);

usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:5) y

Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucaas(invAb) (SEQ ID NO: 11);

cPrpusGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:6) y

Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucaas(invAb) (SEQ ID NO:11); y

usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu (SEQ ID NO:4) y

Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)asggcaaugAfAfCfaggaauigaas(invAb) (SEQ ID NO:12);

donde a, c, g, i y u representan adenosina de 2'-O-metilo, citidina, guanosina, inosina y uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan adenosina de 2'-fluoro, citidina, guanosina y uridina, respectivamente; cPrpu representa un fosfonato-2'-O-metiluridina de 5'-ciclopropilo; Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14) representa el ligando dirigido tridentado de $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ de células epiteliales con la estructura química que se muestra en la Figura 1; (invAb) representa un desoxirribonucleótido invertido abásico (véase también la Tabla 11), y s representa un enlace de fosforotioato.

[0044] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que incluye una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobase de la secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que consiste en (5' $\rightarrow$ 3'):

UUGUGUUCAGUUUCCAUC (SEQ ID NO: 55);

UCCAUCUCCUGUUCAUUGC (SEQ ID NO: 69); y

UGAUGUUUUGAGCACCUAC (SEQ ID NO: 65).

[0045] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que incluye una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobase de la secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que consiste en (5' → 3'):

UUGUGUUCAGUUUCCAUC (SEQ ID NO: 55);

UCCAUCCUGUUCUUGC (SEQ ID NO: 69); y

UGAUGUUUUGAGCACCUAC (SEQ ID NO: 65).

donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

[0046] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido que incluye una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobase de la secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que consiste en (5' → 3'):

UUGUGUUCAGUUUCCAUC (SEQ ID NO: 55);

UCCAUCCUGUUCUUGC (SEQ ID NO: 69); y

UGAUGUUUUGAGCACCUAC (SEQ ID NO: 65).

donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados y donde la SEQ ID NO 55, la SEQ ID NO 69 y la SEQ ID NO 65, respectivamente, están ubicadas en las posiciones de nucleótidos 1-19 (5' → 3') de la cadena antisentido.

[0047] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido y una cadena sentido que incluyen, cada una de ellas, una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobase de la secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que consiste en (5' → 3'):

UUGUGUUCAGUUUCCAUC (SEQ ID NO: 55) y
GAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO: 298);

UCCAUCCUGUUCUUGC (SEQ ID NO: 69); y
GCAAUGAACAGGAUIGAA (SEQ ID NO: 316), o

UGAUGUUUUGAGCACCUAC (SEQ ID NO: 65) y
GUAGGUGCUCAAAACAUC (SEQ ID NO:308).

[0048] En algunas realizaciones, un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento incluye una cadena antisentido y una cadena sentido que incluyen, cada una de ellas, una secuencia de nucleobases que difiere en 0 o 1 nucleobase de la secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que consiste en (5' → 3'):

UUGUGUUCAGUUCCAUC (SEQ ID NO: 55) y
GAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO: 298);

UCCAUCCUGUUCUUGC (SEQ ID NO: 69); y
GCAAUGAACAGGAUIGAA (SEQ ID NO: 316), o

UGAUGUUUUGAGCACCUAC (SEQ ID NO: 65) y
GUAGGUGCUCAAAACAUC (SEQ ID NO:308); y

donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

Definiciones

[0049] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos “oligonucleótido” y “polinucleótido” significan un polímero de nucleósidos ligados, cada uno de los cuales, de forma independiente, puede estar modificado o no.

[0050] Tal como se utiliza en el presente documento, un “agente de RNAi” (también denominado “activador de RNAi”) significa una composición que contiene una molécula de oligonucleótido de RNA o similar al RNA (p. ej., un RNA modificado en forma química) que es capaz de degradar o inhibir (p. ej., degrada o inhibe en condiciones apropiadas) la traducción de transcritos del RNA mensajero (mRNA) de un gen selectivo en una forma específica para una secuencia. Como se usan en el presente documento, los agentes de RNAi pueden operar a través del mecanismo de interferencia de RNA (es decir, induciendo interferencia de RNA a través de la interacción con la maquinaria de la vía de interferencia de RNA[complejo silenciador inducido por RNA o RISC]

de células de mamífero), o mediante cualquier mecanismo o mecanismos o vía alternativos. Si bien se cree que los agentes de RNAi, como se usa ese término en la presente, operan principalmente a través del mecanismo de interferencia de RNA, los agentes de RNAi descritos no están sujetos ni limitados a ninguna vía o mecanismo de acción particular. Los agentes de RNAi divulgados en el presente documento se componen de una cadena sentido y una cadena antisentido e incluyen, a mero título enunciativo: los RNA de interferencia cortos o (pequeños) (siRNA), los RNA bicatenarios (dsRNA), los micro RNA (miRNA), los RNA de horquilla cortos (shRNA) y sustratos de dicer. La cadena antisentido de los agentes de RNAi descritos en el presente documento es, al menos, parcialmente complementaria al mRNA al cual va dirigido (es decir, mRNA de AGER). Los agentes de RNAi pueden incluir uno o más nucleótidos modificados y/o uno o más enlaces no fosfodiéster.

[0051] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos “silenciar”, “reducir”, “inhibir”, “regular a la baja” o “atenuar”, en referencia a la expresión de un gen dado, significan que la expresión del gen, determinada por la cantidad de RNA transcrito a partir del gen o por la cantidad de polipéptido, proteína o subunidad proteínica traducida a partir del mRNA en una célula, un grupo de células, un tejido, un órgano o un sujeto en el que el gen se transcribe, se reduce cuando la célula, el grupo de células, el tejido, el órgano o el sujeto se tratan con los agentes de RNAi descritos en el presente documento en comparación con una segunda célula, grupo de células, tejido, órgano o sujeto que no haya o no hayan sido tratados de tal forma.

[0052] Tal como se utiliza en el presente documento, los términos “secuencia” o “secuencia de nucleótidos” significan una sucesión u orden de nucleobases o nucleótidos, descrita con una sucesión de letras mediante nomenclatura estándar.

[0053] Tal como se utiliza en el presente documento, una “base”, una “base de nucleótidos” o una “nucleobase” es un compuesto heterocíclico

pirimidínico o purínico que es componente de un nucleótido e incluye las bases primarias purínicas adenina y guanina y las bases primarias pirimidínicas citosina, timina y uracilo. Una nucleobase puede, además, modificarse para que incluya, a mero título enunciativo, bases universales, bases hidrófobas, bases indiscriminadas, bases de tamaño expandido y bases fluoradas. (Véase, p. ej., *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008). La síntesis de tales nucleobases modificadas (incluidos los compuestos de fosforamiditas que incluyen nucleobases modificadas) es conocida en la técnica.

[0054] Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término “complementario”, cuando se lo utiliza para describir una primera secuencia de nucleótidos o nucleobases (p. ej., cadena sentido del agente de RNAi o un mRNA dirigido) en relación con una segunda secuencia de nucleótidos o nucleobases (p. ej., una cadena antisentido del agente de RNAi o un oligonucleótido antisentido de monocatenarios), significa la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido, incluida la primera secuencia de nucleótidos para hibridar (formar enlaces de hidrógeno entre pares de bases en condiciones fisiológicas de mamíferos [o de lo contrario condiciones adecuadas *in vivo* o *in vitro*]) y formar una estructura dúplex o doble helicoidal en determinadas condiciones estándar con un oligonucleótido que incluye la segunda secuencia de nucleótidos. El experto en la técnica sería capaz de seleccionar el conjunto de condiciones más apropiado para llevar a cabo una prueba de hibridación. Las secuencias complementarias incluyen pares de bases de Watson-Crick o pares de bases no Watson-Crick e incluyen nucleótidos naturales o modificados o imitadores de nucleótidos, al menos en la medida en que se cumplan los requisitos anteriores de hibridación. La identidad secuencial o la complementariedad son independientes de la modificación. Por ejemplo, a y Af, como se definen en el presente documento, son complementarios a U (o T) e idénticos a A a los efectos de determinar la identidad o la complementariedad.

[0055] Como se usa en el presente documento, “perfectamente complementario” o “completamente complementario” significa que, en un par hibridado de moléculas de la secuencia de base nitrogenada o nucleótido, todas (100%) las bases en una secuencia contigua de un primer oligonucleótido se hibridarán con el mismo número de bases en una secuencia contigua de un segundo oligonucleótido. La secuencia contigua puede comprender todo o una parte de una primera o segunda secuencia de nucleótido.

[0056] Como se usa en el presente documento, “parcialmente complementario” significa que, en un par hibridado de moléculas de la secuencia de base nitrogenada o nucleótido, al menos 70%, pero no todas, de las bases en una secuencia contigua de un primer oligonucleótido se hibridará con el mismo número de bases en una secuencia contigua de un segundo oligonucleótido. La secuencia contigua puede comprender todo o una parte de una primera o segunda secuencia de nucleótido.

[0057] Como se usa en el presente documento, “sustancialmente complementario” significa que, en un par hibridado de las moléculas de la secuencia de base nitrogenada o nucleótido, al menos 85%, pero no todas, de las bases en una secuencia contigua de un primer oligonucleótido se hibridará con el mismo número de bases en una secuencia contigua de un segundo oligonucleótido. La secuencia contigua puede comprender todo o una parte de una primera o segunda secuencia de nucleótido.

[0058] Como se utiliza en el presente documento, los términos “complementario”, “completamente complementario”, “parcialmente complementario”, y “sustancialmente complementario” se utilizan con respecto a la nucleobase o nucleótido correspondiente entre la cadena sentido y la cadena antisentido de un agente de RNAi o entre la cadena antisentido de un agente de RNAi y una secuencia de un mRNA de AGER.

[0059] Como se utiliza en el presente documento, el término “sustancialmente idéntico” o “identidad sustancial” según se aplica a una

secuencia de ácidos nucleicos significa que, la secuencia de nucleótidos (o una porción de una secuencia de nucleótidos) tiene al menos aproximadamente 85% de identidad de secuencia o más, p. ej., al menos 90%, al menos 95% o al menos 99% de identidad, en comparación con una secuencia de referencia. El porcentaje de la identidad de secuencia se determina al comparar dos secuencias óptimamente alineadas en un período de comparación. El porcentaje se calcula al determinar la cantidad de las posiciones en las que el mismo tipo de base de ácido nucleico ocurre en ambas secuencias para obtener la cantidad de posiciones iguales, al dividir la cantidad de posiciones iguales por la cantidad total de posiciones en el período de comparación y al multiplicar el resultado por 100 para obtener el porcentaje de la identidad de secuencia. Las invenciones divulgadas en el presente documento comprenden secuencias de nucleótido sustancialmente idénticas a aquellas divulgadas en el presente documento.

[0060] Como se usan en el presente documento, los términos “tratar”, “tratamiento” y similares, significan los métodos o pasos tomados para proporcionar alivio o reducción del número, la gravedad y/o la frecuencia de uno o más síntomas de una enfermedad en un sujeto. Tal como se utilizan en el presente documento, “tratar” y “tratamiento” pueden incluir el tratamiento preventivo, manejo, tratamiento profiláctico y/o la inhibición o reducción del número, la gravedad y/o frecuencia de uno o más síntomas de una enfermedad en un sujeto.

[0061] Como se usa en el presente documento, la frase “introducción en una célula”, cuando se refiere a un agente de RNAi, significa administrar funcionalmente el agente de RNAi en una célula. La frase “administración funcional” significa suministrar el agente de RNAi a la célula de una manera que permita que el agente de RNAi tenga la actividad biológica esperada, p. ej., la inhibición de la expresión génica propia de la secuencia.

[0062] A menos que se indique lo contrario, el uso del símbolo  como se usa en el presente documento significa que, cualquier grupo o grupos pueden

estar vinculados a este de conformidad con el alcance de las invenciones descritas en el presente documento.

[0063] Como se usa en el presente documento, el término “isómeros” se refiere a compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan “diastereoisómeros”, y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan “enantiómeros” o, a veces, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina “centro quiral”.

[0064] Como se usa en el presente documento, a menos que se identifique específicamente en una estructura como que tiene una conformación particular, para cada estructura en la que los centros asimétricos están presentes y, por lo tanto, dan lugar a los enantiómeros, diastereómeros u otras configuraciones estereoisoméricas, cada estructura divulgada en el presente documento tiene previsto representar todos los isómeros posibles, incluidas sus formas ópticas puras y racémicas. Por ejemplo, las estructuras divulgadas en el presente documento tienen previsto cubrir mezclas de diastereómeros y también de estereoisómeros únicos.

[0065] Como se usa en una reivindicación del presente documento, la frase “que consiste en” excluye cualquier elemento, paso o ingrediente no especificado en la reivindicación. Cuando se usa en una reivindicación del presente documento, la frase “que consiste esencialmente en” limita el alcance de una reivindicación a los materiales o pasos especificados y aquellos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas de la invención reivindicada.

[0066] El experto en la técnica entenderá y apreciará fácilmente que los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento pueden tener ciertos átomos (p. ej., átomos de N, O o S) en un estado protonado o desprotonado, dependiendo del entorno en el que se coloque el compuesto o la composición. Por consiguiente, como se usan en el presente documento, las estructuras descritas en el presente documento prevén que ciertos grupos funcionales, tales como, por ejemplo, OH, SH o NH, pueden ser protonados o desprotonados. La divulgación en el presente documento pretende abarcar los compuestos y las composiciones descritos independientemente de su estado de protonación según el entorno (tal como el pH), como entendería fácilmente un experto en la técnica. Correspondientemente, debe entenderse también que los compuestos descritos en el presente documento con protones lábiles o átomos básicos representan formas de sales del compuesto correspondiente. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser una forma exenta de ácido, base o sal. Debe entenderse que las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento se encuentran dentro del alcance de la invención.

[0067] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “ligado” o “conjugado”, cuando se refiere a la conexión entre dos compuestos o moléculas significa que dos compuestos o moléculas están unidas por un enlace covalente. A menos que se indique, los términos “ligado” y “conjugado” como se usa en el presente documento puede referirse a la conexión entre un primer compuesto y un segundo compuesto con o sin átomos o grupos de átomos intervinientes.

[0068] Como se usa en el presente documento, el término “que incluye” se usa en el presente documento para referirse a, y se usa de manera intercambiable con, la frase “que incluye, a mero título enunciativo”. El término “o” se usa en el presente documento para referirse a, y se usa indistintamente con el término “y/o”, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0069] A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo sentido que entiende habitualmente una persona con capacidades en la técnica. A pesar de que métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica o en ensayos de la presente invención, a continuación, se describen los métodos y materiales apropiados. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en el presente documento se incorporan en su totalidad a modo de referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

[0070] Otros objetos, características, aspectos y ventajas de la invención serán evidentes en la siguiente descripción detallada, sus figuras adjuntas, y en las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0071] Figura 1. Representación de la estructura química del ligando dirigido tridentado de $\alpha\beta6$ de células epiteliales referido en el presente documento como Tri-SM6.1- $\alpha\beta6$ -(TA14).

[0072] Figura 2. Representación de la estructura química del ligando dirigido peptídico de $\alpha\beta6$ de células epiteliales referido en el presente documento como $\alpha\beta6$ -pep1.

[0073] Figura 3A a 3E. Representación de la estructura química del conjugado del agente de RNAi para RAGE AC000292 mostrado en forma de ácido libre.

[0074] Figura 4A a 4E. Representación de la estructura química del conjugado del agente de RNAi para RAGE AC000292 mostrado en forma de sal de sodio.

[0075] Figura 5A a 5E. Representación de la estructura química del conjugado del agente de RNAi para RAGE AC001266 mostrado en forma de ácido libre.

[0076] Figura 6A a 6E. Representación de la estructura química del conjugado del agente de RNAi para RAGE AC001266 mostrado en forma de sal de sodio.

[0077] Figura 7A a 7E. Representación de la estructura química del conjugado del agente de RNAi para RAGE AC001267 mostrado en forma de ácido libre.

[0078] Figura 8A a 8E. Representación de la estructura química del conjugado del agente de RNAi para RAGE AC001267 mostrado en forma de sal de sodio.

[0079] Figura 9A a 9E. Representación de la estructura química del conjugado del agente de RNAi para RAGE AC001268 mostrado en forma de ácido libre.

[0080] Figura 10A a 10E. Representación de la estructura química del conjugado del agente de RNAi para RAGE AC001268 mostrado en forma de sal de sodio.

[0081] Figura 11A. Diagrama esquemático de las cadenas sentido y antisentido modificadas del conjugado del agente de RNAi para RAGE que tiene la estructura de AC000286 (véase, *p. ej.*, las Tablas 8 y 10), que tiene un ligando dirigido tridentado de $\alpha\beta 6$ de células epiteliales enlazado en el extremo 5' de la cadena sentido.

En las Figuras 11A a 11J se utilizan las siguientes abreviaciones: a, c, g, i y u son nucleótidos modificados de 2'-O-metilo; Af, Cf, Gf y Uf son nucleótidos modificados de 2'-fluoro; o es un enlace de fosfodiéster; s es un enlace de fosforotioato; invAb es un residuo invertido abásico (véase, *p. ej.*, la Tabla 11); cPrpu es un nucleótido modificado de fosfonato-2'-O-metiluridina de 5'-ciclopropilo (véase, *p. ej.*, la Tabla 11); Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -(TA14) es el ligando

dirigido tridentado de $\alpha\beta 6$ de células epiteliales que tiene la estructura que se muestra en la Figura 1; y (TriAlk14) es el grupo de enlace como se muestra en la Tabla 11, que es adecuado para el acoplamiento subsiguiente a los ligandos dirigidos (véase *también* el Ejemplo 1 en el presente documento).

[0082] Figura 11B. Diagrama esquemático de las cadenas sentido y antisentido modificadas del conjugado del agente de RNAi para RAGE que tiene la estructura de AC000292 (véase, *p. ej.*, las Tablas 8 y 10), que tiene un ligando dirigido tridentado de $\alpha\beta 6$ de células epiteliales enlazado en el extremo 5' de la cadena sentido.

[0083] Figura 11C. Diagrama esquemático de las cadenas sentido y antisentido modificadas del conjugado del agente de RNAi para RAGE que tiene la estructura de AC001266 (véase, *p. ej.*, las Tablas 8 y 10), que tiene un ligando dirigido tridentado de $\alpha\beta 6$ de células epiteliales enlazado en el extremo 5' de la cadena sentido.

[0084] Figura 11D. Diagrama esquemático de las cadenas sentido y antisentido modificadas del conjugado del agente de RNAi para RAGE que tiene la estructura de AC001267 (véase, *p. ej.*, las Tablas 8 y 10), que tiene un ligando dirigido tridentado de $\alpha\beta 6$ de células epiteliales enlazado en el extremo 5' de la cadena sentido.

[0085] Figura 11E. Diagrama esquemático de las cadenas sentido y antisentido modificadas del conjugado del agente de RNAi para RAGE que tiene la estructura de AC001268 (véase, *p. ej.*, las Tablas 8 y 10), que tiene un ligando dirigido tridentado de $\alpha\beta 6$ de células epiteliales enlazado en el extremo 5' de la cadena sentido.

[0086] Figura 11F. Diagrama esquemático de las cadenas sentido y antisentido modificadas para el dúplex de agente de RNAi para RAGE que tiene la estructura de AD07474 (véase, *p. ej.*, las Tablas 8 y 10), que tiene una porción conectora (TriAlk14) en el extremo 5' de la cadena sentido.

[0087] Figura 11G. Diagrama esquemático de las cadenas sentido y antisentido modificadas del conjugado del agente de RNAi para RAGE que tiene la estructura de AC000286 (véase, *p. ej.*, las Tablas 8 y 10), que tiene una porción conectora (TriAlk14) en el extremo 5' de la cadena sentido.

[0088] Figura 11H. Diagrama esquemático de las cadenas sentido y antisentido modificadas del conjugado del agente de RNAi para RAGE que tiene la estructura de AC000286 (véase, *p. ej.*, las Tablas 8 y 10), que tiene una porción conectora (TriAlk14) en el extremo 5' de la cadena sentido.

[0089] Figura 11I. Diagrama esquemático de las cadenas sentido y antisentido modificadas del conjugado del agente de RNAi para RAGE que tiene la estructura de AC000286 (véase, *p. ej.*, las Tablas 8 y 10), que tiene una porción conectora (TriAlk14) en el extremo 5' de la cadena sentido.

[0090] Figura 11J. Diagrama esquemático de las cadenas sentido y antisentido modificadas del conjugado del agente de RNAi para RAGE que tiene la estructura de AC000286 (véase, *p. ej.*, las Tablas 8 y 10), que tiene una porción conectora (TriAlk14) en el extremo 5' de la cadena sentido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Agente de RNAi

[0091] En el presente documento se describen agentes de RNAi para inhibir la expresión de un gen AGER (o RAGE) (denominados en el presente documento agentes de RNAi para RAGE o activadores de RNAi para RAGE). Cada agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento comprende una cadena sentido y una cadena antisentido. La longitud de cada una de las cadenas sentido del agente de RNAi descrito en el presente documento puede ser 15 a 49 nucleótidos de longitud. La longitud de cada una de las cadenas antisentido del agente de RNAi descrito en el presente documento puede ser 18 a 49 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, las cadenas sentido y antisentido tienen independientemente 18 a 26 nucleótidos de longitud. Las cadenas sentido y antisentido pueden tener la misma longitud o

longitudes diferentes. En algunas realizaciones, las cadenas sentido y antisentido tienen independientemente 21 a 26 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, las cadenas sentido y antisentido tienen independientemente 21 a 24 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, las cadenas sentido y antisentido tienen 21 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, las cadenas antisentido tienen independientemente 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, las cadenas sentido tienen independientemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 o 49 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, un agente de RNAi bicatenario tiene una longitud doble de aproximadamente 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos.

[0092] En las Tablas 2, 3, 4, 5, 6 y 10 se proporcionan los ejemplos de las secuencias de nucleótidos utilizadas para la formación de agentes de RNAi para RAGE. En las Tablas 7A, 7B, 8, 9A, 9B y 10 se indican los ejemplos de los dúplex del agente de RNAi, que incluyen las secuencias de las cadenas sentido y antisentido de las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6.

[0093] En algunas realizaciones, la región de complementariedad perfecta, sustancial o parcial entre la cadena sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 15 a 26 nucleótidos (p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26) y está presente en el extremo 5' de la cadena antisentido o cerca de este (p. ej., esta región puede estar separada del extremo 5' de la cadena antisentido por 0, 1, 2, 3 o 4 nucleótidos que no presentan complementariedad perfecta, sustancialmente ni parcialmente).

[0094] Una cadena sentido de los agentes de RNAi para RAGE descritos en el presente documento incluye al menos 15 nucleótidos consecutivos que tienen al menos un 85% de identidad respecto de una secuencia de tramo central (también denominada en el presente documento “tramo central” o “secuencia central”) del mismo número de nucleótidos en un mRNA de AGER. En algunas

realizaciones, una secuencia de tramo central de una cadena sentido es 100% (perfectamente) complementaria o al menos aproximadamente 85% (sustancialmente) complementaria a una secuencia de tramo central en la cadena antisentido y, por lo tanto, la secuencia de tramo central de la cadena sentido es, por lo general, perfectamente idéntica o al menos aproximadamente un 85% idéntica a una secuencia de nucleótidos de la misma longitud (a veces denominada, p. ej., una secuencia dirigida) presente en el objetivo de mRNA de AGER. En algunas realizaciones, este tramo central de la cadena sentido tiene una longitud de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleótidos. En algunas realizaciones, este tramo central de la cadena sentido tiene una longitud de 17 nucleótidos. En algunas realizaciones, este tramo central de la cadena sentido tiene una longitud de 19 nucleótidos.

[0095] Una cadena antisentido de un agente de RNAi para RAGE descrito en el presente documento incluye al menos 15 nucleótidos consecutivos que tienen al menos un 85% de complementariedad con un tramo central del mismo número de nucleótidos en un mRNA de AGER y con un tramo central del mismo número de nucleótidos en la cadena sentido correspondiente. En algunas realizaciones, un tramo central de la cadena antisentido es 100% (perfectamente) complementario o al menos aproximadamente 85% (sustancialmente) complementario a la secuencia de nucleótidos (p. ej., la secuencia dirigida) de la misma longitud presente en el objetivo mRNA de AGER. En algunas realizaciones, este tramo central de la cadena antisentido tiene una longitud de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26 nucleótidos. En algunas realizaciones, este tramo central de la cadena antisentido tiene una longitud de 19 nucleótidos. En algunas realizaciones, este tramo central de la cadena antisentido tiene una longitud de 17 nucleótidos. Una secuencia de tramo central de una cadena sentido puede tener la misma longitud que una secuencia central antisentido correspondiente, o bien puede tener una longitud distinta.

[0096] Las cadenas sentido y antisentido del agente de RNAi para RAGE se hibridan para formar un dúplex. Una cadena sentido y una cadena antisentido de un agente de RNAi para RAGE pueden ser parcialmente, sustancialmente o completamente complementarias entre sí. Dentro de la región dúplex complementaria, la secuencia de tramo central de la cadena sentido es, al menos, un 85% complementaria o 100% complementaria a la secuencia de tramo central antisentido. En algunas realizaciones, la secuencia de tramo central de la cadena sentido contiene una secuencia de al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23 nucleótidos que es, al menos, un 85% o 100% complementaria a una secuencia correspondiente de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleótidos de la secuencia de tramo central de la cadena antisentido (es decir, las secuencias de tramo central de sentido y antisentido de un agente de RNAi para RAGE pueden tener una región de, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23 nucleótidos que tiene, al menos, un 85% de sus bases emparejadas o el 100% de sus bases emparejadas).

[0097] En algunas realizaciones, la cadena antisentido de un agente de RNAi para RAGE divulgada en el presente documento difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2 o Tabla 3. En algunas realizaciones, la cadena sentido de un agente de RNAi para RAGE divulgado en el presente documento difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de la cadena sentido en la Tablas 2, 4, 5, 6 o 10.

[0098] En algunas realizaciones, la cadena sentido y/o la cadena antisentido pueden, opcionalmente e independientemente, contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos más (extensión) en el extremo 3', el extremo 5' o en ambos extremos 3' y 5' de las secuencias de tramo central. Otros nucleótidos de la cadena antisentido, si están presentes, pueden o no ser complementarios a la

secuencia correspondiente del mRNA de AGER. Otros nucleótidos de la cadena sentido, si están presentes, pueden o no ser idénticos a la secuencia correspondiente del mRNA de AGER. Otros nucleótidos de la cadena antisentido, si están presentes, pueden o no ser complementarios a otros nucleótidos de la cadena sentido correspondiente, si está presente.

[0099] Tal como se utiliza en el presente documento, una extensión comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos en el extremo 5' y/o 3' de la secuencia de tramo central de la cadena sentido y/o la secuencia de tramo central de la cadena antisentido. Los nucleótidos de extensión en una cadena sentido pueden o no ser complementarios a los nucleótidos, ya sean nucleótidos de la secuencia de tramo central o nucleótidos de la extensión, en la cadena antisentido correspondiente. A la inversa, los nucleótidos de la extensión en una cadena antisentido pueden o no ser complementarios a los nucleótidos, ya sean nucleótidos de la secuencia de tramo central o nucleótidos de la extensión, en la cadena sentido correspondiente. En algunas realizaciones, las cadenas sentido y antisentido de un agente de RNAi contienen extensiones 3' y 5'. En algunas realizaciones, uno o más de los nucleótidos de la extensión 3' de una cadena emparejan sus bases con uno o más de los nucleótidos de la extensión 5' de la otra cadena. En otras realizaciones, uno o más de los nucleótidos de la extensión 3' de una cadena no emparejan sus bases con uno o más de los nucleótidos de la extensión 5' de la otra cadena. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE tiene una cadena antisentido con una extensión 3' y una cadena sentido con una extensión 5'. En algunas realizaciones, los nucleótidos de extensión están desapareados y forman una proyección. Tal como se utiliza en el presente documento, una "proyección" hace referencia a un tramo de uno o más nucleótidos desapareados ubicados en un extremo terminal de la cadena sentido o de la cadena antisentido que no forma parte de la porción hibridada o duplicada de un agente de RNAi divulgado en el presente documento.

[0100] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende una cadena antisentido con una extensión 3' de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende una cadena antisentido con una extensión 3' de 1, 2 o 3 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, uno o más de los nucleótidos de extensión de la cadena antisentido comprenden nucleótidos que son complementarios a la secuencia de mRNA de AGER correspondiente. En algunas realizaciones, uno o más de los nucleótidos de extensión de la cadena antisentido comprenden nucleótidos que no son complementarios a la secuencia de mRNA de AGER correspondiente.

[0101] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende una cadena sentido con una extensión 3' de 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, uno o más de los nucleótidos de extensión de la cadena sentido comprenden nucleótidos de adenosina, uracilo o timidina, dinucleótidos AT o nucleótidos que tienen correspondencia con los nucleótidos de la secuencia de mRNA de AGER o que son idénticos a estos. En algunas realizaciones, la extensión 3' de la cadena sentido incluye o consiste en una de las siguientes secuencias, a mero título enunciativo: T, UT, TT, UU, UUT, TTT o TTTT (cada una enlistada 5' a 3').

[0102] Una cadena sentido puede tener una extensión 3' y/o una extensión 5'. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende una cadena sentido con una extensión 5' de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, uno o más de los nucleótidos de extensión de la cadena sentido comprenden nucleótidos que tienen correspondencia con los nucleótidos de la secuencia de mRNA de AGER o que son idénticos a estos.

[0103] En las Tablas 2, 3, 4, 5, 6 y 10 se proporcionan los ejemplos de las secuencias usadas para la formación de agentes de RNAi para RAGE. En algunas realizaciones, una cadena antisentido de un agente de RNAi para RAGE incluye una secuencia de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 3 o 10.

En determinadas realizaciones, una cadena antisentido del agente de RNAi para RAGE comprende o consiste en una cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 3. En algunas realizaciones, una cadena antisentido del agente de RNAi para RAGE incluye la secuencia de nucleótidos (del extremo 5' → extremo 3') 1-17, 2-15, 2-17, 1-18, 2-18, 1-19, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21 o 2-21, de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2 o 3. En algunas realizaciones, una cadena sentido de un agente de RNAi para RAGE incluye una secuencia de cualquiera de las secuencias de las Tablas 2, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, una cadena sentido del agente de RNAi de RAGE incluye la secuencia de nucleótidos (del extremo 5' → extremo 3') 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 2-19, 2-20, 2-21, 3-20, 3-21 o 4-21 de cualquiera de las secuencias en las Tablas 2, 4, 5 o 6. En determinadas realizaciones, una cadena sentido de RNAi para RAGE comprende o consiste en una secuencia modificada de una cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 4, 5, 6, o 10.

[0104] En algunas realizaciones, las cadenas de sentido y antisentido de los agentes de RNAi descritos en el presente documento contienen el mismo número de nucleótidos. En algunas realizaciones, las cadenas de sentido y antisentido de los agentes de RNAi descritos en el presente documento contienen números diferentes de nucleótidos. En algunas realizaciones, el extremo terminal 5' de la cadena sentido y el extremo terminal 3' de la cadena antisentido de un agente de RNAi forman un extremo romo. En algunas realizaciones, el extremo terminal 3' de la cadena sentido y el extremo terminal 5' de la cadena antisentido de un agente de RNAi forman un extremo romo. En algunas realizaciones, ambos extremos de un agente de RNAi forman extremos romos. En algunas realizaciones, ningún extremo de un agente de RNAi es un extremo romo. Tal como se utiliza en el presente documento, un “extremo romo” hace referencia a un agente de RNAi bicatenario en el que los nucleótidos terminales de las dos cadenas hibridadas son complementarios (forman un par de bases complementarias).

[0105] En algunas realizaciones, el extremo terminal 5' de la cadena sentido y el extremo terminal 3' de la cadena antisentido de un agente de RNAi forman un extremo desgastado. En algunas realizaciones, el extremo terminal 3' de la cadena sentido y el extremo terminal 5' de la cadena antisentido de un agente de RNAi forman un extremo desgastado. En algunas realizaciones, ambos extremos de un agente de RNAi forman extremos desgastados. En algunas realizaciones, ningún extremo de un agente de RNAi es un extremo desgastado. Tal como se utiliza en el presente documento, un extremo desgastado hace referencia a un agente de RNAi bicatenario en el que los nucleótidos terminales de las dos cadenas hibridadas forman un par (es decir, no forman una proyección), pero no son complementarios (es decir, forman un par no complementario). En algunas realizaciones, uno o más nucleótidos desapareados en el extremo de una cadena de un agente de RNAi bicatenario forman una proyección. Los nucleótidos no emparejados pueden estar en la cadena sentido o en la cadena antisentido, por lo cual pueden crear proyecciones 3' o 5'. En algunas realizaciones, el agente de RNAi contiene: un extremo romo y un extremo desgastado, un extremo romo y un extremo con proyección 5', un extremo romo y un extremo con proyección 3', un extremo desgastado y un extremo con proyección 5', un extremo desgastado y un extremo con proyección 3', dos extremos con proyección 5', dos extremos con proyección 3', un extremo con proyección 5' y un extremo con proyección 3', dos extremos desgastados o dos extremos romos. Por lo general, si están presentes, las proyecciones se ubican en los extremos terminales 3' de la cadena sentido, la cadena antisentido o de ambas cadenas.

[0106] Los agentes de RNAi de RAGE divulgados en el presente documento también pueden estar comprendidos por uno o más nucleótidos modificados. En algunas realizaciones, sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido del agente de RNAi de RAGE son nucleótidos modificados. Los

agentes de RNAi de RAGE divulgados en el presente documento pueden estar comprendidos además por uno o más enlaces internucleósidos modificados, p. ej., uno o más enlaces fosforotioato. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE contiene uno o más nucleótidos modificados y uno o más enlaces internucleósidos modificados. En algunas realizaciones, un nucleótido 2' modificado se combina con la conexión del internucleósido modificado.

[0107] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE se prepara o proporciona como sal, sal mixta o ácido libre. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE se prepara como una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE se prepara como una sal sódica farmacéuticamente aceptable. Tales formas son bien conocidas en la materia y están dentro del alcance de las invenciones divulgadas en el presente documento.

Nucleótidos modificados

[0108] Los nucleótidos modificados, cuando se los usa en diversos constructos de oligonucleótido, pueden preservar la actividad del compuesto en las células y, al mismo tiempo, aumentar la estabilidad en suero de estos compuestos y también puede minimizar la posibilidad de estimular la actividad del interferón en seres humanos después de la administración del constructo de oligonucleótido.

[0109] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE contiene uno o más nucleótidos modificados. Como se usa en el presente documento, un “nucleótido modificado” es un nucleótido distinto de un ribonucleótido (2'-hidroxil nucleótido). En algunas realizaciones, al menos un 50% (p. ej., al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100%) de los nucleótidos son nucleótidos modificados. Como se usa en el presente documento, los nucleótidos modificados pueden incluir, a mero título enunciativo, desoxirribonucleótidos, análogos de nucleótidos, nucleótidos abásicos, nucleótidos modificados en 2',

nucleótidos invertidos, nucleótidos que comprenden base nitrogenada modificados, nucleótidos con puente, péptidos nucleicos ácidos (PNA), análogos de 2', 3'-seco nucleótidos (análogos de bases nitrogenadas desbloqueados), nucleótidos bloqueados, nucleótidos 3'-O-metoxi (2' unidos a internucleósidos), 2'-F-Arabino nucleótidos, 5'-Me, 2'-fluoro nucleótido, nucleótidos de morfolino, desoxirribonucleótidos de fosfonato de vinilo, nucleótidos que contienen fosfonato de vinilo y nucleótidos que contienen fosfato de ciclopropilo. Los nucleótidos modificados en 2' (es decir, un nucleótido con un grupo que no es un grupo de hidroxilo en la posición 2' del anillo de azúcar de cinco miembros) incluyen, a mero título enunciativo, nucleótidos 2'-O-metilo (también denominados nucleótidos 2'-metoxi), nucleótidos 2'-fluoro (también denominados en el presente documento nucleótidos 2'-deoxi-2'-fluoro), nucleótidos 2'-deoxi, nucleótidos 2'-metoxietilo (2'-O-2-metoxietilo) (también denominados 2'-MOE), nucleótidos 2'-amino y nucleótidos 2'-alquilo. No es necesario que todas las posiciones en un compuesto dado sean modificadas uniformemente. Por el contrario, más de una modificación se puede incorporar en un único agente de RNAi de RAGE o incluso en un único nucleótido de este. Las cadenas sentido del agente de RNAi de RAGE y las cadenas antisentido se pueden sintetizar y/o modificarse mediante métodos conocidos en la técnica. La modificación en un nucleótido es independiente de la modificación en otro nucleótido.

[0110] Las bases nitrogenadas modificadas incluyen otras bases nitrogenadas sintéticas y naturales, tales como pirimidinas 5 sustituidas, 6-azapirimidinas y N-2, N-6 y O-6 purinas sustituidas, (p. ej., 2-aminopropiladenina, 5-propiniluracilo o 5-propinilcitosina), 5-metilcitosina (5-me-C), 5-hidroximetil citosina, inosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-alquilo (p. ej., 6-metilo, 6-etilo, 6-isopropilo o 6-n-butilo) derivados de adenina y guanina, 2-alquilo (p. ej., 2-metilo, 2-etilo, 2-isopropil o 2-n-butilo) y otros alquilo derivados de adenina y guanina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina, 2-tiocitosina, 5-halouracilo, citosina, 5-propinil

uracilo, 5-propinil citosina, 6-azo uracilo, 6-azo citosina, 6-azo timina, 5-uracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo, 8-amino, 8-sulfhidrilo, 8-tioalquilo, 8-hidroxil y otras adeninas y guaninas 8 sustituidas, 5-halo (p. ej., 5-bromo), 5-trifluorometilo y otros uracilos 5 sustituidos y citosinas, 7-metilguanina y 7-metiladenina, 8-azaguanina y 8-azaadenina, 7-deazaguanina, 7-deazaadenina, 3-deazaguanina y 3-deazaadenina.

[0111] En algunas realizaciones, el extremo 5' y/o 3' de la cadena antisentido puede incluir residuos abásicos (Ab), los que también pueden denominarse "sitio abásico" o "nucleótido abásico". Un residuo abásico (Ab) es un nucleótido o nucleósido al que le falta una nucleobase en la posición 1' de la porción de azúcar. (Véase, p. ej., Patente de los Estados Unidos n.º 5,998,203). En algunas realizaciones, un residuo abásico puede ubicarse internamente en una secuencia de nucleótidos. En algunas realizaciones, Ab o AbAb pueden agregarse al extremo 3' de la cadena antisentido. En algunas realizaciones, el extremo 5' de la cadena sentido puede incluir uno o más residuos abásicos (p. ej., (Ab) o (AbAb)). En algunas realizaciones, UUAAb, UAb o Ab se agregan al extremo 3' de la cadena sentido. En algunas realizaciones, un residuo abásico (desoxirribosa) puede reemplazarse con un residuo de ribitol (ribosa abásica).

[0112] En algunas realizaciones, todos o sustancialmente todos los nucleótidos de un agente de RNAi son nucleótidos modificados. Tal como se utiliza en el presente documento, un agente de RNAi donde sustancialmente todos los nucleótidos presentes son nucleótidos modificados es un agente de RNAi que tiene cuatro o menos (es decir, 0, 1, 2, 3 o 4) nucleótidos tanto en la cadena sentido como en la cadena antisentido que es ribonucleótidos (es decir, no modificados). Tal como se utiliza en el presente documento, una cadena sentido donde sustancialmente todos los nucleótidos presentes son nucleótidos modificados es una cadena sentido que tiene dos o menos (es decir, 0, 1 o 2) nucleótidos en la cadena sentido que son ribonucleótidos no modificados. Tal como se utiliza en el presente documento, una cadena sentido antisentido donde

sustancialmente todos los nucleótidos presentes son nucleótidos modificados es una cadena antisentido que tiene dos o menos (es decir, 0, 1 o 2) nucleótidos en la cadena sentido que son ribonucleótidos no modificados. En algunas realizaciones, uno o más nucleótidos de un agente de RNAi es un ribonucleótido no modificado. Las estructuras químicas para determinados nucleótidos modificados se establecen en la Tabla 11 en el presente documento.

Enlaces internucleósidos modificados

[0113] En algunas realizaciones, uno o más nucleótidos de un agente de RNAi de RAGE están unidos por enlaces o cadenas principales no estándares (es decir, enlaces internucleósidos modificados o cadenas principales modificadas). Los enlaces o las cadenas principales de internucleósidos modificados incluyen, a mero título enunciativo, grupos de fosfortioato (representados en el presente documento como una “s” en minúscula), fosfortioatos quirales, tiofosfatos, fosforoditioatos, fosfotriésteres, aminoalquilo-fosfotriésteres, alquilofosfonatos (p. ej., metilfosfonatos o fosfonatos de 3'-alquilenos), fosfonatos quirales, fosfinatos, fosforamidatos (p. ej., 3'-amino fosforamidato, aminoalquilofosforamidatos o tionofosforamidatos), tionoalquilofosfonatos, tionoalquilofosfotriésteres, enlaces morfolino, boranofosfatos que tienen enlaces 3'-5' normales, análogos unidos a 2'-5' o boranofosfatos que tienen polaridad invertida donde los pares adyacentes de unidades de nucleósidos están unidos 3'-5' a 5'-3' o 2'-5' a 5'-2'. En algunas realizaciones, una conexión o cadena principal de internucleósido modificado carece de un átomo de fósforo. Los enlaces internucleósidos modificados que carecen de un átomo de fósforo incluyen, a mero título enunciativo, conexiones interazúcar de alquilo o cicloalquilo, heteroátomo mezclado y conexiones interazúcar de alquilo o cicloalquilo, o una o más conexiones interazúcar heteroatómicas de cadena corta o heterocíclicas. En algunas realizaciones, cadenas principales de internucleósido modificado incluyen, a mero título enunciativo, cadenas principales de siloxano, cadenas principales de sulfuro,

cadena principales de surf óxido, cadena principales de sulfona, cadena principales de formacetilo y tioformacetilo, cadena principales de formacetilo y tioformacetilo metileno, cadena principales que contienen alqueno, cadena principales de sulfamato, cadena principales de metileneimino y metilenehidrazino, cadena principales de sulfonato y sulfonamida, cadena principales de amida y otras cadena principales que tienen componentes mezclados de N, O, S y CH₂.

[0114] En algunas realizaciones, una cadena sentido de un agente de RNAi de RAGE puede contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces fosforotioato, una cadena antisentido de un agente de RNAi de RAGE puede contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces fosforotioato o ambas, la cadena sentido y la cadena antisentido puede contener independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces fosforotioato. En algunas realizaciones, una cadena sentido de un agente de RNAi de RAGE puede contener 1, 2, 3 o 4 enlaces fosforotioato, una cadena antisentido de un agente de RNAi de RAGE puede contener 1, 2, 3 o 4 enlaces fosforotioato o tanto la cadena sentido como la cadena antisentido pueden contener independientemente 1, 2, 3 o 4 enlaces fosforotioato.

[0115] En algunas realizaciones, la cadena sentido del agente de RNAi de RAGE contiene al menos dos enlaces fosforotioato internucleósidos. En algunas realizaciones, los enlaces fosforotioato internucleósidos se encuentran entre los nucleótidos en las posiciones 1 a 3 del extremo 3' de la cadena sentido. En algunas realizaciones, un enlace fosforotioato internucleósido se encuentra en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos de la cadena sentido y otro enlace fosforotioato se encuentra en el extremo 3' de la secuencia de nucleótidos de la cadena sentido. En algunas realizaciones, dos enlaces fosforotioato internucleósido se ubica en el extremo 5' de la cadena sentido y otro enlace fosforotioato se encuentra en el extremo 3' de la cadena sentido. En algunas realizaciones, la cadena sentido no incluye ninguno de los enlaces fosforotioato internucleósido entre los nucleótidos, pero contiene uno, dos o tres enlaces

fosforotioato entre los nucleótidos terminales en los dos extremos 5' y 3', y las caperuzas terminales del residuo abásico invertido opcionalmente presente. En algunas realizaciones, el ligando dirigido está ligado a la cadena sentido a través de un enlace fosforotioato.

[0116] En algunas realizaciones, una cadena antisentido de RNAi de RAGE contiene cuatro enlaces fosforotioato internucleósidos. En algunas realizaciones, los cuatro enlaces fosforotioato internucleósido se encuentran entre los nucleótidos en las posiciones 1-3 del extremo 5' de la cadena antisentido y entre los nucleótidos en las posiciones 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25 o 24-26 del extremo 5'. En algunas realizaciones, tres enlaces fosforotioato internucleósido se ubican entre las posiciones 1-4 del extremo 5' de la cadena antisentido y un cuarto enlace fosforotioato internucleósido se ubica entre las posiciones 20-21 del extremo 5' de la cadena antisentido. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE contiene al menos tres o cuatro enlaces fosforotioato internucleósidos en la cadena antisentido.

Residuos o porciones de recubrimiento

[0117] En algunas realizaciones, la cadena sentido puede incluir uno o más de residuos o porciones de recubrimiento, a veces denominado en la técnica una "caperuza", una "caperuza terminal" o un "residuo de recubrimiento". Tal como se utiliza en el presente documento, un "residuo de recubrimiento" es un compuesto no nucleótido u otra porción que puede incorporarse en uno o más de los terminales de una secuencia de nucleótidos de un agente de RNAi divulgado en el presente documento. Un residuo de recubrimiento puede proporcionar el agente de RNAi, en algunas instancias, con determinadas propiedades beneficiosas, tales como, por ejemplo, la protección contra la degradación de exonucleasa. En algunas realizaciones, los residuos abásicos invertidos (invAb) (también denominados en la técnica "sitios abásicos invertidos") se añaden como residuos de (véase la Tabla 11). (Véase, p. ej., F. Czauderna, *Nucleic Acids Res.*, 2003, 31[11], 2705- 16). Los residuos de

recubrimiento, por lo general, son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, residuos abásicos invertidos además de cadenas de carbono tales como los grupos terminales C_3H_7 (propilo), C_6H_{13} (hexilo) o $C_{12}H_{25}$ (dodecilo). En algunas realizaciones, se encuentra presente un residuo de recubrimiento en el extremo terminal 5', el extremo terminal 3' o en ambos extremos terminales 5' y 3' de la cadena sentido. En algunas realizaciones, el extremo 5' y/o el extremo 3' de la cadena sentido puede incluir más de una porción de desoxirribosa abásica invertida como un residuo de recubrimiento.

[0118] En algunas realizaciones, uno o más residuos abásicos invertidos (invAb) se agregan al extremo terminal 3' de la cadena sentido. En algunas realizaciones, uno o más residuos abásicos invertidos (invAb) se agregan al extremo terminal 5' de la cadena sentido. En algunas realizaciones, uno o más residuos abásicos invertidos o sitios abásicos invertidos se insertan entre el ligando dirigido y la secuencia de nucleótidos de la cadena sentido del agente de RNAi. En algunas realizaciones, la inclusión de uno o más residuos abásicos invertidos o sitios abásicos invertidos en el extremo terminal o los extremos terminales de la cadena sentido de un agente de RNAi o cerca de estos da lugar a la actividad mejorada o a otras propiedades deseadas de una agente de RNAi.

[0119] En algunas realizaciones, uno o más residuos abásicos invertidos (invAb) se agregan al extremo terminal 5' de la cadena sentido. En algunas realizaciones, uno o más residuos abásicos invertidos pueden insertarse entre el ligando dirigido y la secuencia de nucleótidos de la cadena sentido del agente de RNAi. Los residuos abásicos invertidos puede estar unidos a través de fosfato, fosforotioato (p. ej., como se muestra en el presente documento como (invAb)s)), u otros enlaces internucleósidos. En algunas realizaciones, la inclusión de uno o más residuos abásicos invertidos en el extremo terminal o los extremos terminales de la cadena sentido de un agente de RNAi o cerca de estos puede permitir la actividad mejorada o a otras propiedades deseadas de una agente de RNAi. En algunas realizaciones, un residuo abásico invertido (desoxirribosa)

puede reemplazarse con un residuo de ribitol (ribosa abásica) invertido. En algunas realizaciones, el extremo 3' de la secuencia de tramo central de la cadena antisentido, o el extremo 3' de la secuencia de la cadena antisentido, pueden incluir un residuo abásico invertido. Las estructuras químicas para los residuos de desoxirribosa abásica invertida se muestran en la Tabla 11 a continuación.

Agentes de RNAi de RAGE

[0120] Los agentes de RNAi de RAGE divulgados en el presente documento están diseñados para dirigirse a posiciones específicas en un gen de AGER (RAGE) (p. ej., la SEQ ID NO:1 (NM_001136.5)). Como se define en el presente documento, una secuencia de una cadena antisentido está diseñada para dirigirse a gen AGER en una posición dada en el gen cuando la nucleobase terminal 5' de la cadena antisentido está alineada con una posición que se ubica 21 nucleótidos secuencia abajo (hacia el extremo 3') desde la posición en el gen cuando se produce el emparejamiento de bases respecto del gen. Por ejemplo, como se ilustra en las Tablas 1 y 2 en el presente documento, una secuencia de cadena antisentido diseñada para dirigirse a gen AGER en la posición 177 requiere que, al producirse el emparejamiento de bases respecto del gen, la nucleobase terminal 5' de la cadena antisentido esté alineada con la posición 197 de un gen AGER.

[0121] Como se indica en el presente documento, un agente de RNAi para RAGE no requiere que la nucleobase en la posición 1 (5' → 3') de la cadena antisentido sea complementaria al gen siempre que haya al menos un 85% de complementariedad (p. ej., al menos 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de complementariedad) entre la cadena antisentido y el gen a lo largo de una secuencia de tramo central que tiene, al menos, 16 nucleótidos consecutivos. Por ejemplo, para un agente de RNAi de RAGE divulgado en el presente documento que está diseñado para dirigirse a la posición 177 de un gen AGER, la nucleobase terminal 5' de la cadena antisentido

del agente de RNAi de RAGE debe estar alineada con la posición 197 del gen; sin embargo, la nucleobase terminal 5' de la cadena antisentido puede ser complementaria, aunque no se requiere que sea, a la posición 197 de un gen AGER, siempre que haya, al menos, un 85% de complementariedad (por ejemplo, al menos 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de complementariedad) entre la cadena antisentido y el gen a lo largo de una secuencia de tramo central que tiene, al menos, 16 nucleótidos consecutivos. Como se muestra, entre otras cosas, a través de los varios ejemplos divulgados en el presente documento, el sitio específico de unión del gen mediante la cadena antisentido del agente de RNAi de RAGE (por ejemplo, ya sea si el agente de RNAi de RAGE está diseñado para dirigirse a un gen AGER en la posición 177, en la posición 90, en la posición 330 o en alguna otra posición) es un factor importante para la concentración de inhibición lograda por el agente de RNAi de RAGE. (Véase, *p. ej.*, Kamola *et al.*, *The siRNA Non-seed Region and Its Target Sequences are Auxiliary Determinants of Off-Target Effects*, PLOS Computational Biology, 11(12), Figura 1 (2015)).

[0122] En algunas realizaciones, los agentes de RNAi de RAGE divulgados en el presente documento se dirigen a un gen AGER en las posiciones de la secuencia AGER que se muestran en la Tabla 1 o cerca de estas. En algunas realizaciones, la cadena antisentido de un agente de RNAi de RAGE divulgado en el presente documento incluye una secuencia del tramo del núcleo que es completamente, sustancialmente o al menos parcialmente complementario con una secuencia de RAGE 19-mer dirigida divulgada en la Tabla 1.

Tabla 1. Secuencias diana de mRNA 19 meros de AGER (RAGE) (tomadas del receptor específico de productos finales de glucosilación avanzada (AGER) de *homo sapiens*, variante de transcrito 1, GenBank NM_001136.5 (SEQ ID NO:1))

SEQ ID NO:	AGER (RAGE) 19 meros Secuencias dirigidas (5' → 3')	Posiciones correspondientes de la secuencia en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido (como se menciona en el presente documento)
22	GAAUGGAAACUGAACACAG	179-197	177
23	GUAGGUGCUCAAAACAUC	92-110	90
24	GCAAUGAACAGGAAUGGAA	332-350	330
25	AAUGGAAACUGAACACAGG	180-198	178
26	CAGAUUCCUGGGAAGCCAG	386-404	384
27	CUGGGAAGCCAGAAUUGU	393-411	391
28	CACUGGUGCUGAAGUGUAA	129-147	127
29	GACAGAAGCUUGGAAGGUC	202-220	200
30	GGAUGAGGGGAUUUCCGG	307-325	305
31	AUUCCUGGGAAGCCAGAAA	389-407	387
32	AUUCUGCCUCUGAACUCAC	414-432	412
33	CCCUGCAGGGACUCUUAGC	481-499	479
34	CCUGCAGGGACUCUUAGCU	482-500	480
35	CCACCUUCUCCUGUAGCUU	642-660	640
36	CUUCUCCUGUAGCUUCAGC	646-664	644
37	UGCUGGUCCUCAGUCUGUG	63-81	61

SEQ ID NO:	AGER (RAGE) 19 meros Secuencias dirigidas (5' → 3')	Posiciones correspondientes de la secuencia en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido (como se menciona en el presente documento)
38	GCUGGUCCUCAGUCUGUGG	64-82	62
39	UCCGUGUCUACCAGAUUCC	375-393	373
40	CGUGUCUACCAGAUUCCUG	377-395	375
41	CACCUUCUCCUGUAGCUUC	643-661	641
42	CCUCAAAUCCACUGGAUGA	830-848	828
43	UAGAUUCUGCCUCUGAACU	411-429	409
44	GAUUCUGCCUCUGAACUCA	413-431	411
45	CUGGUGUUCCCAAUAAGGU	435-453	433
46	GGUGUUCCCAAUAAGGUGG	437-455	435
47	UUAGCUGGCACUUGGAUGG	495-513	493
48	UAAUGAGAAGGGAGUAUCU	529-547	527
49	GAGAAGGGAGUAUCUGUGA	533-551	531
50	GCAUCAGCAUCAUCAACC	981-999	979
51	UGAACAGGAAUGGAAAGGA	336-354	334
52	CUACCGAGUCCGUGUCUAC	367-385	365
53	UGGGAAGCCAGAAUUGUA	394-412	392
54	CCUAAUGAGAAGGGAGUAU	527-545	525

[0123] Receptor específico de productos finales de glicosilación avanzada (AGER) de *Homo sapiens*, variante de transcrito 1, GenBank NM_001136.5 (SEQ ID NO:1), transcrito génico (1420 bases):

1 agacagagcc aggaccctgg aaggaagcag gatggctgcc ggaacagcag
ttggagcctg

61 ggtgctggct ctgagctgt ggggggcagt agtaggtgct caaaacatca cagcccggat

121 tggcgagcca ctggtgctga agtgtaaggg ggccccaag aaaccacccc
agcggctgga

181 atggaactg aacacaggcc ggacagaagc ttggaaggct ctgtctccc
agggaggagg

241 cccctgggac agtgtggctc gtgtcctcc caacggctcc ctctcctc cggctgtcgg

301 gatccaggat gaggggattt tccggtgcca ggcaatgaac aggaatggaa
aggagaccaa

361 gtccaactac cgagtccgtg tctaccagat tcctgggaag ccagaaattg tagattctgc

421 ctctgaactc acggctgggtg ttccaataa ggtggggaca tgtgtgctag agggaagcta

481 ccctgcaggg actcttagct ggcacttgga tgggaagccc ctggtgccta atgagaaggg

541 agtatctgtg aaggaacaga ccaggagaca ccctgagaca gggctcttca
cactgcagtc

601 ggagctaattg gtgacccag cccggggagg agatcccgt cccacctct cctgtagctt

661 cagcccaggc ctccccgac accgggcctt gcgcacagcc cccatccagc cccgtgtctg

721 ggagcctgtg cctctggagg aggtccaatt ggtggtggag ccagaagggtg
gagcagtagc

781 tcctggtgga accgtaacct tgacctgtga agtccctgcc cagccctctc ctcaaatcca

841 ctggatgaag gatggtgtgc cctgcccct tccccccagc cctgtgctga tcctccctga

901 gatagggcct caggaccagg gaacctacag ctgtgtggcc acccattcca
gccacgggcc

961 ccaggaaagc cgtgctgtca gcatcagcat catcgaacca ggcgaggagg
ggccaactgc

1021 aggctctgtg ggaggatcag ggctgggaac tctagccctg gccctgggga
tcctgggagg

1081 cctggggaca gccgccctgc tcattgggt catcttgtgg caaaggcggc
aacgccgagg

1141 agaggagagg aaggccccag aaaaccagga ggaagaggag gagcgtgcag
aactgaatca

1201 gtcggaggaa cctgaggcag gcgagagtag tactggaggg ccttgagggg
cccacagaca

1261 gatcccatcc atcagctccc tttctttt ccctgaact gttctggcct cagaccaact

1321 ctctcctgta taatctctct cctgtataac cccaccttgc caagcttct tctacaacca

1381 gagcccccca caatgatgat taaacacctg acacatcttg

[0124] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE incluye una cadena antisentido donde la posición 19 de la cadena antisentido (5'→3') es capaz de formar un par base con la posición 1 de una secuencia dirigida de 19 meros divulgada en la Tabla 1. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE incluye una cadena antisentido donde la posición 1 de la cadena antisentido (5'→3') es capaz de formar un par base con la posición 19 de una secuencia dirigida de 19 meros divulgada en la Tabla 1.

[0125] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE incluye una cadena antisentido donde la posición 2 de la cadena antisentido (5' → 3') es capaz de formar un par base con la posición 18 de la secuencia dirigida de 19 meros divulgada en la Tabla 1. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE incluye una cadena antisentido donde las posiciones 2 hasta la 18 de la cadena antisentido (5' → 3') son capaces de formar pares base con cada una de las bases complementarias respectivas ubicadas en las posiciones 18 hasta la 2 de la secuencia dirigida de 19 meros divulgada en la Tabla 1.

[0126] Para los agentes de RNAi divulgados en el presente documento, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (de extremo 5' → extremo 3') puede ser perfectamente complementario con un gen AGER o puede ser no complementario con un gen AGER. En algunas realizaciones, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (de extremo 5' → extremo 3') es un U, A o dT. En algunas realizaciones, el nucleótido en la posición 1 de la cadena

antisentido (de extremo 5' → extremo 3') forma una par base A:U o U:A con la cadena sentido.

[0127] En algunas realizaciones, una cadena antisentido de RNAi de RAGE comprende la secuencia de nucleótidos (de extremo 5' → extremo 3') 2-18 o 2-19 de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2 o Tabla 3. En algunas realizaciones, una cadena sentido de RNAi de RAGE comprende la secuencia de nucleótidos (de extremo 5' → extremo 3') 1-17, 1-18 o 2-18 de cualquiera de las secuencias de la cadena sentido en la Tabla 2, Tabla 4, Tabla 5 o Tabla 6.

[0128] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE está compuesto por (I) una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos (de extremo 5' → extremo 3') 2-18 o 2-19 de cualquiera de las secuencias de la cadena antisentido de la Tabla 2 o la Tabla 3, y (II) una cadena con sentido que comprende la secuencia de nucleótidos (de extremo 5' → extremo 3') 1-17 o 1-18 de cualquiera de las secuencias de la cadena con sentido de la Tabla 2, Tabla 4, Tabla 5 o Tabla 6.

[0129] En algunas realizaciones, los agentes de RNAi de RAGE incluyen secuencias de nucleótido 19 meros del núcleo que se muestran en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2. Secuencias de bases de estiramiento del núcleo de la cadena antisentido y de la cadena de sentido del agente de RNAi de RAGE (N = cualquier nucleobase; I = nucleobase de inosina (hipoxantina))

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
55	UUGUGUUCAGUUUCCAUC	298	GAAUGGAAACUGAACACAA	179-197	177
56	AUGUGUUCAGUUUCCAUC	299	GAAUGGAAACUGAACACAU	179-197	177
57	CUGUGUUCAGUUUCCAUC	300	GAAUGGAAACUGAACACAG	179-197	177
58	NUGUGUUCAGUUUCCAUC	301	GAAUGGAAACUGAACACAN	179-197	177
59	NUGUGUUCAGUUUCCAUN	302	NAAUGGAAACUGAACACAN	179-197	177
60	UUGUGUUCAGUUUCCAUC	303	GAAUGGAAACUIAACACAA	179-197	177
61	AUGUGUUCAGUUUCCAUC	304	GAAUGGAAACUIAACACAU	179-197	177
62	CUGUGUUCAGUUUCCAUC	305	GAAUGGAAACUIAACACAG	179-197	177
63	NUGUGUUCAGUUUCCAUC	306	GAAUGGAAACUIAACACAN	179-197	177

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
64	NUGUGUUCAGUUUCCAUN	307	NAAUGGAAACUIAACACAN	179-197	177
65	UGAUGUUUUGAGCACCUAC	308	GUAGGUGCUCAAAACAUCA	92-110	90
66	AGAUGUUUUGAGCACCUAC	309	GUAGGUGCUCAAAACAUCU	92-110	90
67	NGAUGUUUUGAGCACCUAC	310	GUAGGUGCUCAAAACAUCN	92-110	90
68	NGAUGUUUUGAGCACCUAN	311	NUAGGUGCUCAAAACAUCN	92-110	90
69	UCCAUAUCCUGUUCAUUGC	312	GCAAUGAACAGGAAUGGAA	332-350	330
70	AUCCAUAUCCUGUUCAUUGC	313	GCAAUGAACAGGAAUGGAU	332-350	330
71	NUCCAUAUCCUGUUCAUUGC	314	GCAAUGAACAGGAAUGGAN	332-350	330
72	NUCCAUAUCCUGUUCAUUGN	315	NCAAUGAACAGGAAUGGAN	332-350	330
73	UCCAUAUCCUGUUCAUUGC	316	GCAAUGAACAGGAAUIGAA	332-350	330
74	AUCCAUAUCCUGUUCAUUGC	317	GCAAUGAACAGGAAUIGAU	332-350	330

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
75	NUCCAUUCCUGUUCAUUGC	318	GCAAUGAACAGGAAUIGAN	332-350	330
76	NUCCAUUCCUGUUCAUUGN	319	NCAAUGAACAGGAAUIGAN	332-350	330
77	UCUGUGUUCAGUUUCCAUI	320	AAUGGAAACUGAACACAGA	180-198	178
78	ACUGUGUUCAGUUUCCAUI	321	AAUGGAAACUGAACACAGU	180-198	178
79	CCUGUGUUCAGUUUCCAUI	322	AAUGGAAACUGAACACAGG	180-198	178
80	NCUGUGUUCAGUUUCCAUI	323	AAUGGAAACUGAACACAGN	180-198	178
81	NCUGUGUUCAGUUUCCAUN	324	NAUGGAAACUGAACACAGN	180-198	178
82	UCUGUGUUCAGUUUCCAUI	325	AAUGGAAACUGAACACAIA	180-198	178
83	ACUGUGUUCAGUUUCCAUI	326	AAUGGAAACUGAACACAUI	180-198	178
84	CCUGUGUUCAGUUUCCAUI	327	AAUGGAAACUGAACACAIG	180-198	178
85	NCUGUGUUCAGUUUCCAUI	328	AAUGGAAACUGAACACAIN	180-198	178

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
86	NCUGUGUUCAGUUCCAUN	329	NAUGGAAACUGAACACAIN	180-198	178
87	UUGGCUUCCCAGGAAUCUG	330	CAGAUUCCUGGGAAGCCAA	386-404	384
88	AUGGCUUCCCAGGAAUCUG	331	CAGAUUCCUGGGAAGCCAU	386-404	384
89	CUGGCUUCCCAGGAAUCUG	332	CAGAUUCCUGGGAAGCCAG	386-404	384
90	NUGGCUUCCCAGGAAUCUG	333	CAGAUUCCUGGGAAGCCAN	386-404	384
91	NUGGCUUCCCAGGAAUCUN	334	NAGAUUCCUGGGAAGCCAN	386-404	384
92	UUGGCUUCCCAGGAAUCUG	335	CAGAUUCCUGGGAATICCAA	386-404	384
93	AUGGCUUCCCAGGAAUCUG	336	CAGAUUCCUGGGAATICCAU	386-404	384
94	CUGGCUUCCCAGGAAUCUG	337	CAGAUUCCUGGGAATICCAG	386-404	384
95	NUGGCUUCCCAGGAAUCUG	338	CAGAUUCCUGGGAATICCAN	386-404	384
96	NUGGCUUCCCAGGAAUCUN	339	NAGAUUCCUGGGAATICCAN	386-404	384

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
97	ACAAUUUCUGGCUUCCCAG	340	CUGGGAAGCCAGAAAUUGU	393-411	391
98	UCAAUUUCUGGCUUCCCAG	341	CUGGGAAGCCAGAAAUUGA	393-411	391
99	NCAAUUUCUGGCUUCCCAG	342	CUGGGAAGCCAGAAAUUGN	393-411	391
100	NCAAUUUCUGGCUUCCCAN	343	NUGGGAAGCCAGAAAUUGN	393-411	391
101	UUACACUUCAGCACCAGUG	344	CACUGGUGCUGAAGUGUAA	129-147	127
102	AUACACUUCAGCACCAGUG	345	CACUGGUGCUGAAGUGUAU	129-147	127
103	NUACACUUCAGCACCAGUG	346	CACUGGUGCUGAAGUGUAN	129-147	127
104	NUACACUUCAGCACCAGUN	347	NACUGGUGCUGAAGUGUAN	129-147	127
105	UACCUUCCAAGCUUCUGUC	348	GACAGAAGCUUGGAAGGUA	202-220	200
106	GACCUUCCAAGCUUCUGUC	349	GACAGAAGCUUGGAAGGUC	202-220	200
107	AACCUUCCAAGCUUCUGUC	350	GACAGAAGCUUGGAAGGUU	202-220	200

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
108	NACCUUCCAAGCUUCUGUC	351	GACAGAAGCUUGGAAGGUN	202-220	200
109	NACCUUCCAAGCUUCUGUN	352	NACAGAAGCUUGGAAGGUN	202-220	200
110	UACCUUCCAAGCUUCUGUC	353	GACAGAAGCUUGGAAGIUA	202-220	200
111	GACCUUCCAAGCUUCUGUC	354	GACAGAAGCUUGGAAGIUC	202-220	200
112	AACCUUCCAAGCUUCUGUC	355	GACAGAAGCUUGGAAGIUU	202-220	200
113	NACCUUCCAAGCUUCUGUC	356	GACAGAAGCUUGGAAGIUN	202-220	200
114	NACCUUCCAAGCUUCUGUN	357	NACAGAAGCUUGGAAGIUN	202-220	200
115	UCGGAAAAUCCCCUCAUCC	358	GGAUGAGGGGAUUUUCGGA	307-325	305
116	CCGGAAAAUCCCCUCAUCC	359	GGAUGAGGGGAUUUUCGGG	307-325	305
117	ACGGAAAAUCCCCUCAUCC	360	GGAUGAGGGGAUUUUCGCU	307-325	305
118	NCGGAAAAUCCCCUCAUCC	361	GGAUGAGGGGAUUUUCGN	307-325	305

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
119	NCGGAAAUCCCCUCAUCN	362	NGAUGAGGGGAUUUUCGN	307-325	305
120	UCGGAAAUCCCCUCAUCC	363	GGAUGAGGGGAUUUUCCIA	307-325	305
121	CCGGAAAUCCCCUCAUCC	364	GGAUGAGGGGAUUUUCCIG	307-325	305
122	ACGGAAAUCCCCUCAUCC	365	GGAUGAGGGGAUUUUCCIU	307-325	305
123	NCGGAAAUCCCCUCAUCC	366	GGAUGAGGGGAUUUUCCIN	307-325	305
124	NCGGAAAUCCCCUCAUCN	367	NGAUGAGGGGAUUUUCCIN	307-325	305
125	UUUCUGGCUUCCCAGGAAU	368	AUUCUGGGAAGCUAGAAA	389-407	387
126	AUUCUGGCUUCCCAGGAAU	369	AUUCUGGGAAGCUAGAAU	389-407	387
127	NUUCUGGCUUCCCAGGAAU	370	AUUCUGGGAAGCUAGAAN	389-407	387
128	NUUCUGGCUUCCCAGGAAN	371	NUUCUGGGAAGCUAGAAN	389-407	387
129	UUGAGUUCAGAGGCAGAAU	372	AUUCUGCCUCUGAACUCAC	414-432	412

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
130	GUGAGUUCAGAGGCAGAAU	373	AUUCUGCCUCUGAACUCAC	414-432	412
131	AUGAGUUCAGAGGCAGAAU	374	AUUCUGCCUCUGAACUCAU	414-432	412
132	NUGAGUUCAGAGGCAGAAU	375	AUUCUGCCUCUGAACUCAN	414-432	412
133	NUGAGUUCAGAGGCAGAAU	376	NUUCUGCCUCUGAACUCAN	414-432	412
134	UCUAAGAGUCCCUGCAGGG	377	CCCUGCAGGGACUCUUAGA	481-499	479
135	ACUAAGAGUCCCUGCAGGG	378	CCCUGCAGGGACUCUUAGU	481-499	479
136	GCUAAGAGUCCCUGCAGGG	379	CCCUGCAGGGACUCUUAGC	481-499	479
137	NCUAAGAGUCCCUGCAGGG	380	CCCUGCAGGGACUCUUAGN	481-499	479
138	NCUAAGAGUCCCUGCAGGN	381	NCCUGCAGGGACUCUUAGN	481-499	479
139	AGCUAAGAGUCCCUGCAGG	382	CCUGCAGGGACUCUUAGCU	482-500	480
140	UGCUAAGAGUCCCUGCAGG	383	CCUGCAGGGACUCUUAGCA	482-500	480

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
141	NGCUAAGAGUCCCUGCAGG	384	CCUGCAGGGACUCUUAGCN	482-500	480
142	NGCUAAGAGUCCCUGCAGN	385	NCUGCAGGGACUCUUAGCN	482-500	480
143	AGCUAAGAGUCCCUGCAGG	386	CCUGCAGGGACUCUUAICU	482-500	480
144	UGCUAAGAGUCCCUGCAGG	387	CCUGCAGGGACUCUUAICA	482-500	480
145	NGCUAAGAGUCCCUGCAGG	388	CCUGCAGGGACUCUUAICN	482-500	480
146	NGCUAAGAGUCCCUGCAGN	389	NCUGCAGGGACUCUUAICN	482-500	480
147	AAGCUACAGGAGAAGGUGG	390	CCACCUUCUCCUGUAGCUU	642-660	640
148	UAGCUACAGGAGAAGGUGG	391	CCACCUUCUCCUGUAGCUA	642-660	640
149	NAGCUACAGGAGAAGGUGG	392	CCACCUUCUCCUGUAGCUN	642-660	640
150	NAGCUACAGGAGAAGGUGN	393	NCACCUUCUCCUGUAGCUN	642-660	640
151	AAGCUACAGGAGAAGGUGG	394	CCACCUUCUCCUGUAICUU	642-660	640

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
152	UAGCUACAGGAGAAGGUGG	395	CCACCUUCUCCUGUAICUA	642-660	640
153	NAGCUACAGGAGAAGGUGG	396	CCACCUUCUCCUGUAICUN	642-660	640
154	NAGCUACAGGAGAAGGUGN	397	NCACCUUCUCCUGUAICUN	642-660	640
155	UCUGAAGCUACAGGAGAAG	398	CUUCUCCUGUAGCUUCAGA	646-664	644
156	ACUGAAGCUACAGGAGAAG	399	CUUCUCCUGUAGCUUCAGU	646-664	644
157	GCUGAAGCUACAGGAGAAG	400	CUUCUCCUGUAGCUUCAGC	646-664	644
158	NCUGAAGCUACAGGAGAAG	401	CUUCUCCUGUAGCUUCAGN	646-664	644
159	NCUGAAGCUACAGGAGAAN	402	NUUCUCCUGUAGCUUCAGN	646-664	644
160	UCUGAAGCUACAGGAGAAG	403	CUUCUCCUGUAGCUUCAIA	646-664	644
161	ACUGAAGCUACAGGAGAAG	404	CUUCUCCUGUAGCUUCAIU	646-664	644
162	GCUGAAGCUACAGGAGAAG	405	CUUCUCCUGUAGCUUCAIC	646-664	644

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
163	NCUGAAGCUACAGGAGAAG	406	CUUCUCCUGUAGCUUCAIN	646-664	644
164	NCUGAAGCUACAGGAGAAN	407	NUUCUCCUGUAGCUUCAIN	646-664	644
165	UACAGACUGAGGACCAGCA	408	UGCUGGUCCUCAGUCUGUA	63-81	61
166	AACAGACUGAGGACCAGCA	409	UGCUGGUCCUCAGUCUGUU	63-81	61
167	CACAGACUGAGGACCAGCA	410	UGCUGGUCCUCAGUCUGUG	63-81	61
168	NACAGACUGAGGACCAGCA	411	UGCUGGUCCUCAGUCUGUN	63-81	61
169	NACAGACUGAGGACCAGCN	412	UGCUGGUCCUCAGUCUGUN	63-81	61
170	UACAGACUGAGGACCAGCA	413	UGCUGGUCCUCAGUCUIUA	63-81	61
171	AACAGACUGAGGACCAGCA	414	UGCUGGUCCUCAGUCUIUU	63-81	61
172	CACAGACUGAGGACCAGCA	415	UGCUGGUCCUCAGUCUIUG	63-81	61
173	NACAGACUGAGGACCAGCA	416	UGCUGGUCCUCAGUCUIUN	63-81	61

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
174	NACAGACUGAGGACCAGCN	417	UGCUGGUCCUCAGUCUIUN	63-81	61
175	UCACAGACUGAGGACCAGC	418	GCUGGUCCUCAGUCUGUGA	64-82	62
176	ACACAGACUGAGGACCAGC	419	GCUGGUCCUCAGUCUGUGU	64-82	62
177	NCACAGACUGAGGACCAGC	420	GCUGGUCCUCAGUCUGUGN	64-82	62
178	NCACAGACUGAGGACCAGN	421	NCUGGUCCUCAGUCUGUGN	64-82	62
179	UCACAGACUGAGGACCAGC	422	GCUGGUCCUCAGUCUGUIA	64-82	62
180	ACACAGACUGAGGACCAGC	423	GCUGGUCCUCAGUCUGUIU	64-82	62
181	NCACAGACUGAGGACCAGC	424	GCUGGUCCUCAGUCUGUIN	64-82	62
182	NCACAGACUGAGGACCAGN	425	NCUGGUCCUCAGUCUGUIN	64-82	62
183	UCACAGACUGAGGACCAGC	426	GCUGGUCCUCAGUCUIUGA	64-82	62
184	ACACAGACUGAGGACCAGC	427	GCUGGUCCUCAGUCUIUGU	64-82	62

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
185	NCACAGACUGAGGACCAGC	428	GCUGGUCCUCAGUCUIUGN	64-82	62
186	NCACAGACUGAGGACCAGN	429	NCUGGUCCUCAGUCUIUGN	64-82	62
187	UGAAUCUGGUAGACACGGA	430	UCCGUGUCUACCAGAUUCA	375-393	373
188	AGAAUCUGGUAGACACGGA	431	UCCGUGUCUACCAGAUUCU	375-393	373
189	GGAAUCUGGUAGACACGGA	432	UCCGUGUCUACCAGAUUCC	375-393	373
190	NGAAUCUGGUAGACACGGA	433	UCCGUGUCUACCAGAUUCN	375-393	373
191	NGAAUCUGGUAGACACGGN	434	NCCGUGUCUACCAGAUUCN	375-393	373
192	UGAAUCUGGUAGACACGGA	435	UCCGUGUCUACCAIAUUCA	375-393	373
193	AGAAUCUGGUAGACACGGA	436	UCCGUGUCUACCAIAUUCU	375-393	373
194	GGAAUCUGGUAGACACGGA	437	UCCGUGUCUACCAIAUUCC	375-393	373
195	NGAAUCUGGUAGACACGGA	438	UCCGUGUCUACCAIAUUCN	375-393	373

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
196	NGAAUCUGGUAGACACGGN	439	NCCGUGUCUACCAIAUUCN	375-393	373
197	UAGGAAUCUGGUAGACACG	440	CGUGUCUACCAGAUUCCUA	377-395	375
198	AAGGAAUCUGGUAGACACG	441	CGUGUCUACCAGAUUCCUU	377-395	375
199	CAGGAAUCUGGUAGACACG	442	CGUGUCUACCAGAUUCCUG	377-395	375
200	NAGGAAUCUGGUAGACACG	443	CGUGUCUACCAGAUUCCUN	377-395	375
201	NAGGAAUCUGGUAGACACN	444	NGUGUCUACCAGAUUCCUN	377-395	375
202	UAAGCUACAGGAGAAGGUG	445	CACCUUCUCCUGUAGCUUA	643-661	641
203	AAAGCUACAGGAGAAGGUG	446	CACCUUCUCCUGUAGCUUU	643-661	641
204	GAAGCUACAGGAGAAGGUG	447	CACCUUCUCCUGUAGCUUC	643-661	641
205	NAAGCUACAGGAGAAGGUG	448	CACCUUCUCCUGUAGCUUN	643-661	641
206	NAAGCUACAGGAGAAGGUN	449	NACCUUCUCCUGUAGCUUN	643-661	641

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
207	UAAGCUACAGGAGAAGGUG	450	CACCUUCUCCUGUAICUUA	643-661	641
208	AAAGCUACAGGAGAAGGUG	451	CACCUUCUCCUGUAICUUU	643-661	641
209	GAAGCUACAGGAGAAGGUG	452	CACCUUCUCCUGUAICUUC	643-661	641
210	NAAGCUACAGGAGAAGGUG	453	CACCUUCUCCUGUAICUUN	643-661	641
211	NAAGCUACAGGAGAAGGUN	454	NACCUUCUCCUGUAICUUN	643-661	641
212	UCAUCCAGUGGAUUUGAGG	455	CCUCAAAUCCACUGGAUGA	830-848	828
213	ACAUCCAGUGGAUUUGAGG	456	CCUCAAAUCCACUGGAUGU	830-848	828
214	NCAUCCAGUGGAUUUGAGG	457	CCUCAAAUCCACUGGAUGN	830-848	828
215	NCAUCCAGUGGAUUUGAGN	458	NCUCAAAUCCACUGGAUGN	830-848	828
216	UCAUCCAGUGGAUUUGAGG	459	CCUCAAAUCCACUIGAUGA	830-848	828
217	ACAUCCAGUGGAUUUGAGG	460	CCUCAAAUCCACUIGAUGU	830-848	828

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
218	NCAUCCAGUGGAUUUGAGG	461	CCUCAAUCCACUIGAUGN	830-848	828
219	NCAUCCAGUGGAUUUGAGN	462	NCUCAAUCCACUIGAUGN	830-848	828
220	AGUUCAGAGGCAGAAUCUA	463	UAGAUUCUGCCUCUGAACU	411-429	409
221	UGUUCAGAGGCAGAAUCUA	464	UAGAUUCUGCCUCUGAACA	411-429	409
222	NGUUCAGAGGCAGAAUCUA	465	UAGAUUCUGCCUCUGAACN	411-429	409
223	NGUUCAGAGGCAGAAUCUN	466	NAGAUUCUGCCUCUGAACN	411-429	409
224	AGUUCAGAGGCAGAAUCUA	467	UAGAUUCUGCCUCUIAACU	411-429	409
225	UGUUCAGAGGCAGAAUCUA	468	UAGAUUCUGCCUCUIAACA	411-429	409
226	NGUUCAGAGGCAGAAUCUA	469	UAGAUUCUGCCUCUIAACN	411-429	409
227	NGUUCAGAGGCAGAAUCUN	470	NAGAUUCUGCCUCUIAACN	411-429	409
228	UGAGUUCAGAGGCAGAAUC	471	GAUUCUGCCUCUGAACUCA	413-431	411

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
229	AGAGUUCAGAGGCAGAAUC	472	GAUUCUGCCUCUGAACUCU	413-431	411
230	NGAGUUCAGAGGCAGAAUN	473	GAUUCUGCCUCUGAACUCN	413-431	411
231	NGAGUUCAGAGGCAGAAUN	474	NAUUCUGCCUCUGAACUCN	413-431	411
232	ACCUUAUUGGGAACACCAG	475	CUGGUGUUCCCAAUAAGGU	435-453	433
233	UCCUUAUUGGGAACACCAG	476	CUGGUGUUCCCAAUAAGGA	435-453	433
234	NCCUUAUUGGGAACACCAG	477	CUGGUGUUCCCAAUAAGGN	435-453	433
235	NCCUUAUUGGGAACACCAN	478	NUGGUGUUCCCAAUAAGGN	435-453	433
236	UCACCUUAUUGGGAACACC	479	GGUGUUCCCAAUAAGGUGA	437-455	435
237	ACACCUUAUUGGGAACACC	480	GGUGUUCCCAAUAAGGUGU	437-455	435
238	CCACCUUAUUGGGAACACC	481	GGUGUUCCCAAUAAGGUGG	437-455	435
239	NCACCUUAUUGGGAACACC	482	GGUGUUCCCAAUAAGGUGN	437-455	435

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
240	NCACCUUAUUGGGAACACN	483	NGUGUUCCCAAUAAGGUGN	437-455	435
241	UCACCUUAUUGGGAACACC	484	GGUGUUCCCAAUAAIGUGA	437-455	435
242	ACACCUUAUUGGGAACACC	485	GGUGUUCCCAAUAAIGUGU	437-455	435
243	CCACCUUAUUGGGAACACC	486	GGUGUUCCCAAUAAIGUGG	437-455	435
244	NCACCUUAUUGGGAACACC	487	GGUGUUCCCAAUAAIGUGN	437-455	435
245	NCACCUUAUUGGGAACACN	488	NGUGUUCCCAAUAAIGUGN	437-455	435
246	UCAUCCAAGUGCCAGCUAA	489	UUAGCUGGCACUUGGAUGA	495-513	493
247	ACAUCCAAGUGCCAGCUAA	490	UUAGCUGGCACUUGGAUGU	495-513	493
248	CCAUCCAAGUGCCAGCUAA	491	UUAGCUGGCACUUGGAUGG	495-513	493
249	NCAUCCAAGUGCCAGCUAA	492	UUAGCUGGCACUUGGAUGN	495-513	493
250	NCAUCCAAGUGCCAGCUAN	493	NUAGCUGGCACUUGGAUGN	495-513	493

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
251	UCAUCCAAGUGCCAGCUAA	494	UUAGCUGGCACUUIGAUGA	495-513	493
252	ACAUCCAAGUGCCAGCUAA	495	UUAGCUGGCACUUIGAUGU	495-513	493
253	CCAUCCAAGUGCCAGCUAA	496	UUAGCUGGCACUUIGAUGG	495-513	493
254	NCAUCCAAGUGCCAGCUAA	497	UUAGCUGGCACUUIGAUGN	495-513	493
255	NCAUCCAAGUGCCAGCUAN	498	NUAGCUGGCACUUIGAUGN	495-513	493
256	AGAUACUCCCUUCUCAUUA	499	UAAUGAGAAGGGAGUAUCU	529-547	527
257	UGAUACUCCCUUCUCAUUA	500	UAAUGAGAAGGGAGUAUCA	529-547	527
258	NGAUACUCCCUUCUCAUUA	501	UAAUGAGAAGGGAGUAUCN	529-547	527
259	NGAUACUCCCUUCUCAUUN	502	NAAUGAGAAGGGAGUAUCN	529-547	527
260	AGAUACUCCCUUCUCAUUA	503	UAAUGAGAAGGGAIUAUCU	529-547	527
261	UGAUACUCCCUUCUCAUUA	504	UAAUGAGAAGGGAIUAUCA	529-547	527

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
262	NGAUACUCCCUUCUCAUUA	505	UAAUGAGAAGGGAIUAUCN	529-547	527
263	NGAUACUCCCUUCUCAUUN	506	NAAUGAGAAGGGAIUAUCN	529-547	527
264	UCACAGAUACUCCCUUCUC	507	GAGAAGGGAGUAUCUGUGA	533-551	531
265	ACACAGAUACUCCCUUCUC	508	GAGAAGGGAGUAUCUGUGU	533-551	531
266	NCACAGAUACUCCCUUCUC	509	GAGAAGGGAGUAUCUGUGN	533-551	531
267	NCACAGAUACUCCCUUCUN	510	NAGAAGGGAGUAUCUGUGN	533-551	531
268	UCACAGAUACUCCCUUCUC	511	GAGAAGGGAGUAUCUIUGA	533-551	531
269	ACACAGAUACUCCCUUCUC	512	GAGAAGGGAGUAUCUIUGU	533-551	531
270	NCACAGAUACUCCCUUCUC	513	GAGAAGGGAGUAUCUIUGN	533-551	531
271	NCACAGAUACUCCCUUCUN	514	NAGAAGGGAGUAUCUIUGN	533-551	531
272	UGUUCGAUGAUGCUGAUGC	515	GCAUCAGCAUCAUCGAACA	981-999	979

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
273	AGUUCGAUGAUGCUGAUGC	516	GCAUCAGCAUCAUCGAACU	981-999	979
274	GGUUCGAUGAUGCUGAUGC	517	GCAUCAGCAUCAUCGAACC	981-999	979
275	NGUUCGAUGAUGCUGAUGC	518	GCAUCAGCAUCAUCGAACN	981-999	979
276	NGUUCGAUGAUGCUGAUGN	519	NCAUCAGCAUCAUCGAACN	981-999	979
277	UGUUCGAUGAUGCUGAUGC	520	GCAUCAGCAUCAUCIAACA	981-999	979
278	AGUUCGAUGAUGCUGAUGC	521	GCAUCAGCAUCAUCIAACU	981-999	979
279	GGUUCGAUGAUGCUGAUGC	522	GCAUCAGCAUCAUCIAACC	981-999	979
280	NGUUCGAUGAUGCUGAUGC	523	GCAUCAGCAUCAUCIAACN	981-999	979
281	NGUUCGAUGAUGCUGAUGN	524	NCAUCAGCAUCAUCIAACN	981-999	979
282	ACCUUCCAUAUCCUGUUCA	525	UGAACAGGAAUGGAAAGGU	336-354	334
283	UCCUUCCAUAUCCUGUUCA	526	UGAACAGGAAUGGAAAGGA	336-354	334

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
284	NCCUUUCCAUUCCUGUUCA	527	UGAACAGGAAUGGAAAGGN	336-354	334
285	NCCUUUCCAUUCCUGUUCN	528	NGAACAGGAAUGGAAAGGN	336-354	334
286	AUAGACACGGACUCGGUAG	529	CUACCGAGUCCGUGUCUAA	367-385	365
287	UUAGACACGGACUCGGUAG	530	CUACCGAGUCCGUGUCUAU	367-385	365
288	NUAGACACGGACUCGGUAG	531	CUACCGAGUCCGUGUCUAN	367-385	365
289	NUAGACACGGACUCGGUAN	532	NUACCGAGUCCGUGUCUAN	367-385	365
290	AACAAUUUCUGGCUUCCCA	533	UGGGAAGCCAGAAAUUGUA	394-412	392
291	UACAAUUUCUGGCUUCCCA	534	UGGGAAGCCAGAAAUUGUU	394-412	392
292	NACAAUUUCUGGCUUCCCA	535	UGGGAAGCCAGAAAUUGUN	394-412	392
293	NACAAUUUCUGGCUUCCCN	536	NGGGAAGCCAGAAAUUGUN	394-412	392
294	AUACUCCCUUCUCAUAGG	537	CCUAAUGAGAAGGGAGUAA	527-545	525

SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena antisentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO.:	Secuencia base de la cadena sentido (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	Posiciones correspondientes de la secuencia identificada en la SEQ ID NO: 1	Posición del gen dirigido
295	UUACUCCCUUCUCAUUAGG	538	CCUAAUGAGAAGGGAGUAU	527-545	525
296	NUACUCCCUUCUCAUUAGG	539	CCUAAUGAGAAGGGAGUAN	527-545	525
297	NUACUCCCUUCUCAUUAGN	540	NCUAAUGAGAAGGGAGUAN	527-545	525

[0130] Las cadenas sentido y cadenas antisentido del agente de RNAi de RAGE que comprenden o consisten en las secuencias de nucleótidos en la Tabla 2 pueden ser nucleótidos modificados o nucleótidos sin modificar. En algunas realizaciones, los agentes de RNAi de RAGE que tienen las secuencias de la cadena sentido y antisentido que comprenden o consisten en cualquiera de las secuencias de nucleótidos en la Tabla 2 son todos o sustancialmente todos nucleótidos modificados.

[0131] En algunas realizaciones, la cadena antisentido de un agente de RNAi de RAGE divulgado en el presente documento difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2. En algunas realizaciones, la cadena sentido de un agente de RNAi de RAGE divulgado en el presente documento difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena sentido en la Tabla 2.

[0132] En algunas realizaciones, la cadena antisentido de un agente de RNAi de RAGE divulgado comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de la cadena antisentido de la Tabla 2. En algunas realizaciones, la cadena sentido de un agente de RNAi de RAGE divulgado en el presente documento comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena sentido de la Tabla 2.

[0133] Como se usa en el presente documento, cada N enumerado en una secuencia divulgada en la Tabla 2 se puede seleccionar independientemente de cualquiera y todas las bases nitrogenadas (incluidos aquellos que se encuentran en ambos nucleótidos modificados y no modificados). En algunas realizaciones, un nucleótido N enumerado en una secuencia divulgada en la Tabla 2 tiene una nucleobase que es complementario con el nucleótido N en la posición correspondiente en la otra cadena. En algunas realizaciones, un nucleótido N enumerado en una secuencia divulgada en la Tabla 2 tiene una nucleobase que no es complementario con el nucleótido N en

la posición correspondiente en la otra cadena. En algunas realizaciones, un nucleótido N enumerado en una secuencia divulgada en la Tabla 2 tiene una nucleobase que es la misma que el nucleótido N en la posición correspondiente en la otra cadena. En algunas realizaciones, un nucleótido N enumerado en una secuencia divulgada en la Tabla 2 tiene una nucleobase que es diferente del nucleótido N en la posición correspondiente en la otra cadena.

[0134] Determinadas cadenas sentido y antisentido modificadas del agente de RNAi de RAGE se proporcionan en la Tabla 3, Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 y Tabla 10. Determinadas cadena antisentido modificadas de agente de RNAi de RAGE y también sus secuencias de base nitrogenada no modificadas subyacentes, se proporcionan en la Tabla 3. Determinadas cadenas sentido modificadas de agente de RNAi de RAGE y también sus secuencias de base nitrogenada no modificadas subyacentes, se proporcionan en las Tablas 4, 5 y 6. En la formación de agentes de RNAi de RAGE, cada una de los nucleótidos en cada una de las secuencias base subyacentes enumeradas en las Tablas 3, 4, 5 y 6, y también en la Tabla 2, anteriormente, puede ser un nucleótido modificado.

[0135] Los agentes de RNAi de RAGE descritos en el presente documento se forman mediante la hibridación de una cadena antisentido con una cadena sentido. Una cadena sentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2, Tabla 4, Tabla 5 o Tabla 6, se puede hibridar a cualquier cadena antisentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2 o Tabla 3, siempre que dos secuencias tengan una región de al menos 85% de complementariedad en una secuencia de nucleótidos 16, 17, 18, 19, 20 o 21 contigua.

[0136] En algunas realizaciones, una cadena antisentido del agente de RNAi de RAGE comprende una secuencia de nucleótido de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2 o Tabla 3.

[0137] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE que comprende o que consiste en un dúplex que tiene las secuencias de nucleobase de la cadena sentido y la cadena antisentido de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 o Tabla 10.

[0138] Los ejemplos de cadenas de antisentido que contienen nucleótidos modificados se proporcionan en la Tabla 3. Los ejemplos de las cadenas de sentido que contienen nucleótidos modificados se proporcionan en las Tablas 4, 5 y 6.

[0139] Como se usa en las Tablas 3, 4, 5, 6 y 10, las siguientes anotaciones se usan para indicar nucleótidos modificados, grupos diana y grupos de enlace:

A = adenosina-3'-fosfato

C = citidina-3'-fosfato

G = guanosina-3'-fosfato

U = uridina-3'-fosfato

I = inosina-3'-fosfato

a = 2'-O-metiladenosina-3'-fosfato

as = 2'-O-metiladenosina-3'-fosforotioato

c = 2'-O-metilcitidina-3'-fosfato

cs = 2'-O-metilcitidina-3'-fosforotioato

g = 2'-O-metilguanosina-3'-fosfato

gs = 2'-O-metilguanosina-3'-fosforotioato

i = 2'-O-metilinosina-3'-fosfato

is = 2'-O-metilinosina-3'-fosforotioato

t = 2'-O-metil-5-metiluridina-3'-fosfato

ts = 2'-O-metil-5-metiluridina-3'-fosforotioato

u = 2'-O-metiluridina-3'-fosfato

us = 2'-O-metiluridina-3'-fosforotioato

Af = 2'-fluoroadenosina-3'-fosfato

Afs = 2'-fluoroadenosina-3'-fosforotioato

Cf = 2'-fluorocitidina-3'-fosfato

Cfs = 2'-fluorocitidina-3'-fosforotioato

Gf = 2'-fluoroguanosina-3'-fosfato

Gfs = 2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato

Tf = 2'-fluoro-5'-metiluridina-3'-fosfato

Tfs = 2'-fluoro-5'-metiluridina-3'-fosforotioato

Uf = 2'-fluorouridina-3'-fosfato

Ufs = 2'-fluorouridina-3'-fosforotioato

dT = 2'-deoxitimidina-3'-fosfato

A_{UNA} = 2',3'-seco-adenosina-3'-fosfato

A_{UNAS} = 2',3'-seco-adenosina-3'-fosforotioato

C_{UNA} = 2',3'-seco-citidina-3'-fosfato

C_{UNAS} = 2',3'-seco-citidina-3'-fosforotioato

G_{UNA} = 2',3'-seco-guanosina-3'-fosfato

G_{UNAS} = 2',3'-seco-guanosina-3'-fosforotioato

U_{UNA} = 2',3'-seco-uridina-3'-fosfato

U_{UNAS} = 2',3'-seco-uridina-3'-fosforotioato

a_{2N} = véase la Tabla 11

a_{2Ns} = véase la Tabla 11

(invAb) = desoxirribonucleótido-5'-abásico invertido

fosfato, véase la Tabla 11

(invAb)s = desoxirribonucleótido-5'- abásico invertido

fosforotioato, véase la Tabla 11

s = enlace fosforotioato

p = fosfato terminal (tal como se sintetiza)

vpdN = desoxirribonucleótido fosfonato de vinilo

cPrpa = 5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiladenosina-3'-fosfato (véase la

Tabla 11)

cPrpas = 5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiladenosina-3'- fosforotioato
(véase la Tabla 11)

cPrpu = 5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiluridina-3'-fosfato (véase la Tabla 11)

cPrpus = 5'-ciclopropil fosfonato-2'-O-metiluridina-3'- fosforotioato (véase la Tabla 11)

(Alk-SS-C6) = véase la Tabla 11

(C6-SS-Alk) = véase la Tabla 11

(C6-SS-C6) = véase la Tabla 11

(6-SS-6) = véase la Tabla 11

(C6-SS-Alk-Me) = véase la Tabla 11

(NH₂-C6) = véase la Tabla 11

(TriAlk14) = véase la Tabla 11

(TriAlk14) = véase la Tabla 11

-C6- = véase la Tabla 11

-C6s- = véase la Tabla 11

-L6-C6- = véase la Tabla 11

-L6-C6s- = véase la Tabla 11

-Alk-cyHex- = véase la Tabla 11

-Alk-cyHexs- = véase la Tabla 11

(TA14) = véase la Tabla 11 (estructura de los (TriAlk14) después de la conjugación)

(TA14) = véase la Tabla 11 (estructura de los (TriAlk14) después de la conjugación)

[0140] Como entendería claramente un experto en la técnica, a menos que la secuencia indique lo contrario (tal como, por ejemplo, mediante un enlace fosforotioato “s”), cuando están presentes en un oligonucleótido, los monómeros del nucleótido están mutuamente ligados por enlaces 5'-3'-fosfodiéster. Como entendería claramente un experto en la técnica, la inclusión de un enlace

fosforotioato como se muestra en las secuencias de nucleótidos modificados divulgadas en el presente documento reemplaza el enlace de fosfodiéster presente en general en los oligonucleótidos. Además, el experto en la técnica entendería claramente que el nucleótido terminal en el extremo 3' de una secuencia determinada del oligonucleótido en general tendría un grupo hidroxilo (-OH) en la posición 3' respectiva del monómero determinado en lugar de una porción de fosfato *ex vivo*. Además, para las realizaciones divulgadas en el presente documento, cuando se ve la cadena 5' → 3', los residuos abásicos invertidos se insertan de forma tal que la posición 3' de la desoxirribosa está unida al extremo 3' del monómero precedente en la cadena respectiva (véase, por ejemplo, la Tabla 11). Además, como comprenderá y apreciará fácilmente el experto en la técnica, mientras que las estructuras químicas del fosforotioato representadas en el presente documento en general muestran el anión en el átomo de azufre, las invenciones divulgadas en el presente documento comprenden todos los tautómeros fosforotioato (p. ej., donde el átomo de azufre tiene un enlace doble y el anión está en un átomo de oxígeno). A menos que se indique expresamente lo contrario en el presente documento, dichos entendimientos del experto en la técnica se usan cuando se describen los agentes de RNAi de RAGE y las composiciones de los agentes de RNAi de RAGE divulgados en el presente documento.

[0141] Determinados ejemplos de grupos selectivos y grupos de conexión usados con los agentes de RNAi de RAGE divulgados en el presente documento se incluyen en las estructuras químicas proporcionadas a continuación en la Tabla 11. Cada cadena sentido y/o cadena antisentido puede tener cualquier grupo selectivo o grupo de enlace enumerado en el presente documento, y también otros grupos selectivos o de conexión, conjugados al extremo 5' y/o 3' de la secuencia.

Tabla 3. Secuencias de la cadena antisentido del agente de RNAi de RAGE

Id. de la cadena AS	cadena antisentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO:
AM10308-AS	usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	2	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUGG	7
AM10309-AS	cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	3	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUGG	7
AM10311-AS	usCfsusGfuGfuUfcAfgUfuUfcCfaUfuCfsc	543	UCUGUGUUCAGUUUCCAUCUGG	801
AM10312-AS	cPrpusCfsusGfuGfuUfcAfgUfuUfcCfaUfuCfsc	544	UCUGUGUUCAGUUUCCAUCUGG	801
AM10314-AS	usUfsgsGfcUfuCfcCfaGfgAfaUfcUfgGfsu	545	UUGGCUUCCCAGGAAUCUGGU	802
AM10315-AS	cPrpusUfsgsGfcUfuCfcCfaGfgAfaUfcUfgGfsu	546	UUGGCUUCCCAGGAAUCUGGU	802
AM10317-AS	asCfsasAfuUfuCfuGfgCfuUfcCfcAfgGfsa	547	ACAAUUUCUGGCUUCCCAGGA	803
AM10318-AS	cPrpasCfsasAfuUfuCfuGfgCfuUfcCfcAfgGfsa	548	ACAAUUUCUGGCUUCCCAGGA	803
AM10467-AS	usUfsasCfaCfuUfcAfgCfaCfcAfgUfgGfsc	549	UUACACUUCAGCACCAGUGGC	804
AM10469-AS	usAfscsCfuUfcCfaAfgCfuUfcUfgUfcCfsg	550	UACCUUCCAAGCUUCUGUCCG	805
AM10471-AS	usCfsgsGfaAfaAfuCfcCfcUfcAfuCfcUfsg	551	UCGGAAAAUCCCCUCAUCCUG	806
AM10473-AS	usUfsusCfuGfgCfuUfcCfcAfgGfaAfuCfsu	552	UUUCUGGCUUCCCAGGAAUCU	807

AM10475-AS	usUfsgsAfgUfuCfaGfaGfgCfaGfaAfuCfsu	553	UUGAGUUCAGAGGCAGAAUCU	808
AM10477-AS	usCfsusAfaGfaGfuCfcCfuGfcAfgGfgUfsa	554	UCUAAGAGUCCCUGCAGGGUA	809
AM10479-AS	asGfscsUfaAfgAfgUfcCfcUfgCfaGfgGfsu	555	AGCUAAGAGUCCCUGCAGGGU	810
AM10481-AS	asAfsgsCfuAfcAfgGfaGfaAfgGfuGfgGfsa	556	AAGCUACAGGAGAAGGUGGGA	811
AM10483-AS	usCfsusGfaAfgCfuAfcAfgGfaGfaAfgGfsu	557	UCUGAAGCUACAGGAGAAGGU	812
AM10571-AS	usAfscsAfgAfcUfgAfgGfaCfcAfgCfaCfsc	558	UACAGACUGAGGACCAGCACC	813
AM10573-AS	usAfscsAfgAfcU _{UNA} UfgAfgGfaCfcAfgCfaCfsc	559	UACAGACUGAGGACCAGCACC	813
AM10575-AS	usCfsasCfaGfaCfuGfaGfgAfcCfaGfcAfsc	560	UCACAGACUGAGGACCAGCAC	814
AM10717-AS	usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsc	561	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCC	815
AM10720-AS	usUfsgsUfgUfU _{UNA} CfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	562	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM10722-AS	usUfsgsUfgUfucaguUfuCfcAfuUfcCfsg	563	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM10723-AS	usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg	564	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM10724-AS	usUfsgsuguucaGfuUfuCfcAfuuccsg	565	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM10752-AS	usGfsasUfgUfuUfuGfaGfcAfcCfuAfcUfsc	566	UGAUGUUUUGAGCACCUCACUC	9
AM10754-AS	usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu	4	UUCCAUUCCUGUUCAUUGCCU	8
AM10756-AS	usGfsasAfuCfuGfgUfaGfaCfaCfgGfaCfsu	568	UGAAUCUGGUAGACACGGACU	818
AM10758-AS	usAfsgsGfaAfuCfuGfgUfaGfaCfaCfgGfsa	569	UAGGAAUCUGGUAGACACGGA	819

AM10760-AS	usAfsasGfcUfaCfaGfgAfgAfaGfgUfgGfsg	570	UAAGCUACAGGAGAAGGUGGG	820
AM10762-AS	usCfsasUfcCfaGfuGfgAfuUfuGfaGfgAfsg	571	UCAUCCAGUGGAUUUGAGGAG	821
AM10774-AS	asGfsusUfcAfgAfgGfcAfgAfaUfcUfaCfsc	572	AGUUCAGAGGCAGAAUCUACC	822
AM10776-AS	usGfsasGfuUfC _{UNA} AfgAfgGfcAfgAfaUfcUfsa	573	UGAGUUCAGAGGCAGAAUCUA	823
AM10778-AS	asCfscsUfuAfuUfgGfgAfaCfaCfcAfgCfsc	574	ACCUUAUUGGGAACACCAGCC	824
AM10780-AS	usCfsasCfcUfuAfuUfgGfgAfaCfaCfcAfsg	575	UCACCUUAUUGGGAACACCAG	825
AM10782-AS	usCfsasUfcCfaAfgUfgCfcAfgCfuAfaGfsc	576	UCAUCCAAGUGCCAGCUAAGC	826
AM10784-AS	asGfsasUfaCfuCfcCfuUfcUfcAfuUfaGfsg	577	AGAUACUCCCUUCUCAUAGG	827
AM10786-AS	usCfsasCfaGfaUfaCfuCfcCfuUfcUfcAfsc	578	UCACAGAUACUCCCUUCUCAC	828
AM10788-AS	usGfsusUfcGfaUfgAfuGfcUfgAfuGfcUfsg	579	UGUUCGAUGAUGCUGAUGCUG	829
AM11103-AS	cPrpusUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	580	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM11104-AS	cPrpuUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	581	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM11188-AS	cPrpusUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg	582	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM11190-AS	usUfsgsuguu _{CUNA} aguUfuCfcAfuuccsg	583	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM11191-AS	usUfsgsugu _{UNAC} aguUfuCfcAfuuccsg	584	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM11192-AS	usUfsgsug _{UNA} caguUfuCfcAfuuccsg	585	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM11194-AS	usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsc	586	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCC	815

AM11196-AS	usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsa	587	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCA	830
AM11757-AS	cPrpuUfguguucaguUfuCfcAfuuccsg	588	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM11758-AS	cPrpuUfguguU _{UNAC} aguUfuCfcAfuuccsg	589	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM11759-AS	cPrpuUfguguucaguUfuCfcAfuuccsc	590	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCC	815
AM11760-AS	cPrpuUfguguU _{UNAC} aguUfuCfcAfuuccsc	591	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCC	815
AM11761-AS	usUfsgsuguU _{UNAC} aguUfuCfcAfuuccsc	592	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCC	815
AM11762-AS	cPrpusUfsgsuguU _{UNAC} aguUfuCfcAfuuccsg	593	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM11763-AS	cPrpusUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsc	594	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCC	815
AM11764-AS	cPrpusUfsgsuguU _{UNAC} aguUfuCfcAfuuccsc	595	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCC	815
AM11889-AS	usCfscsUfuUfcCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfsc	596	UCCUUUCCAUUCCUGUUCAUC	831
AM11892-AS	usUfsasGfaCfaCfGfaCfuCfGfuAfgUfsc	597	UUAGACACGGACUCGGUAGUC	832
AM11894-AS	asUfsasCfuCfcCfuUfcUfcAfuUfaGfgCfsa	598	AUACUCCCUUCUCAUUAAGGCA	833
AM11895-AS	cPrpusGfsasUfgUfuUfuGfaGfcAfcCfuAfcUfsc	599	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM11897-AS	usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc	5	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM11898-AS	cPrpusGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc	6	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM12234-AS	cPrpusUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu	602	UUCCAUUCCUGUUCAUUGCCU	8
AM12236-AS	usUfscscauuccugUfuCfaUfugccsu	603	UUCCAUUCCUGUUCAUUGCCU	8

AM12237-AS	cPrpusUfscscauuccugUfuCfaUfugccsu	604	UUGCAUUGCUGUUGCAUUGCCU	8
AM12240-AS	usUfscscauUUNACCugUfuCfaUfugccsu	605	UUGCAUUGCUGUUGCAUUGCCU	8
AM12241-AS	usUfscscaUUNAuccugUfuCfaUfugccsu	606	UUGCAUUGCUGUUGCAUUGCCU	8
AM12245-AS	usUfscscauuccugUfuCfaUfugccsc	607	UUGCAUUGCUGUUGCAUUGCCC	834
AM12593-AS	usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusg	608	UGAUGUUUUGAGCACCUACUG	835
AM12594-AS	usGfsasuguUUNAUugaGfcAfcCfuacusc	609	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM12596-AS	usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusa	610	UGAUGUUUUGAGCACCUACUA	836
AM12755-AS	usUfscsCfaUfuccugUfuCfaUfuGfccsu	611	UUGCAUUGCUGUUGCAUUGCCU	8
AM12756-AS	cPrpusUfscsCfaUfuccugUfuCfaUfuGfccsu	612	UUGCAUUGCUGUUGCAUUGCCU	8
AM12757-AS	cPrpuUfcCfaUfuccugUfuCfaUfuGfccsu	613	UUGCAUUGCUGUUGCAUUGCCU	8
AM14090-AS	usUfsgsUfguucaguUfuCfcAfuuccsg	614	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUGG	7
AM14091-AS	usUfsgsuguUfcaguUfuCfcAfuuccsg	615	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUGG	7
AM14093-AS	usGfsasUfguuuugaGfcAfcCfuacusc	616	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM14094-AS	usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuAfcusc	617	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM14095-AS	usGfsasuguUfuugaGfcAfcCfuacusc	618	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM15021-AS	cPrpusUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsa	619	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCA	830
AM15767-AS	cPrpusAfscsAfaUfuucugGfcUfuCfcCfagsg	620	UACAAUUCUGGCUUCCCAGG	837

AM15770-AS	cPrpusCfsusGfuGfuucagUfuUfcCfaUfucsc	621	UCUGUGUUCAGUUUCCA UCC	801
------------	--------------------------------------	-----	-----------------------	-----

Tabla 4. Secuencias de la cadena sentido del agente de RNAi de RAGE (mostradas sin conectores, ligandos dirigidos conjugados ni porciones de recubrimiento)

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO:
AM10307-SS-NL	csggaauggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM10310-SS-NL	gsgaauggaAfAfCfugaacacaia	623	GGAAUGGAAACUGAACACAIA	839
AM10313-SS-NL	asccagauuCfCfUfgggaiccaa	624	ACCAGAUUCCUGGGAAICCAA	840
AM10316-SS-NL	usccugggaAfGfCfcagaaaugu	625	UCCUGGGAAGCCAGAAAUUGU	841
AM10466-SS-NL	gscacuggUfGfCfugaaguguaa	626	GCCACUGGUGCUGAAGUGUAA	842
AM10468-SS-NL	csggacagaAfGfCfuuggaagiua	627	CGGACAGAAGCUUGGAAGIUA	843

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO:
AM10470-SS-NL	csaggaugaGfGfGfgauuuuccia	628	CAGGAUGAGGGGAUUUUCCIA	844
AM10472-SS-NL	asgauuccuGfGfGfaagcuagaaa	629	AGAUUCCUGGGAAGCUAGAAA	845
AM10474-SS-NL	a_2NsgauucugCfCfUfcugaacuca a	630	(A ^{2N})GAUUCUGCCUCUGAACUCAA	846
AM10476-SS-NL	usaccugcAfGfGfgacucuuaga	631	UACCCUGCAGGGACUCUUAGA	847
AM10478-SS-NL	ascccugcaGfGfGfacucuuaiCu	632	ACCCUGCAGGGACUCUUAICU	848
AM10480-SS-NL	uscccaccuUfCfUfcuguaicuu	633	UCCCACCUUCUCCUGUAICUU	849
AM10482-SS-NL	asccuucucCfUfGfuagcuucaia	634	ACCUUCUCCUGUAGCUUCAIA	850

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO:
AM10570-SS-NL	gsgugcuggUfCfCfucagucuiua	635	GGUGCUGGUCCUCAGUCUIUA	851
AM10572-SS-NL	gsgugcuggUfCfCfucagucugua	636	GGUGCUGGUCCUCAGUCUGUA	852
AM10574-SS-NL	gsugcugguCfCfUfcagucuguia	637	GUGCUGGUCCUCAGUCUGUIA	853
AM10576-SS-NL	gsugcugguCfCfUfcagucuiuga	638	GUGCUGGUCCUCAGUCUIUGA	854
AM10644-SS-NL	csggaauggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM10716-SS-NL	gsggaauggAfAfAfcugaacacaa	640	GGGAAUGGAAACUGAACACAA	855
AM10718-SS-NL	csggaauggAfAfAfcuiaacacaa	641	CGGAAUGGAAACUIAACACAA	856

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO:
AM10719-SS-NL	csggaauaggAfa_2NAfcuiaacacaa	642	CGGAAUGGA(A ^{2N})ACUIAACACAA	857
AM10721-SS-NL	csggaauaggAfAfAfcugaauacaa	643	CGGAAUGGAAACUGAAUACAA	858
AM10725-SS-NL	csggaauGfgAfaAfcugaacacaa	644	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM10737-SS-NL	usccugggaAfGfCfcagaaauugu	645	UCCUGGGAAGCCAGAAAUUGU	841
AM10751-SS-NL	gsaguagguGfCfUfcaaaacauca	646	GAGUAGGUGCUCAAAACAUCA	20
AM10753-SS-NL	asggcaaugAfAfCfaggaauigaa	15	AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	21
AM10755-SS-NL	asguccgugUfCfUfacciauuca	648	AGUCCGUGUCUACCAIAUUCA	861

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO:
AM10757-SS-NL	usccgugucUfAfCfcagauuccua	649	UCCGUGUCUACCAGAUUCCUA	862
AM10759-SS-NL	cscacccuuCfUfCfcuguaicua	650	CCCACCUUCUCCUGUAICUUA	863
AM10761-SS-NL	csuccucaaAfUfCfcacuigauga	651	CUCCUCAAUCCACUIGAUGA	864
AM10773-SS-NL	gsguagauuCfUfGfccucuiaacu	652	GGUAGAUUCUGCCUCUIAACU	865
AM10775-SS-NL	usagauucuGfCfCfucugaacuca	653	UAGAUUCUGCCUCUGAACUCA	866
AM10777-SS-NL	gsgcuggugUfUfCfccaauaaggu	654	GGCUGGUGUUCCCAAUAAGGU	867
AM10779-SS-NL	csugguguuCfCfCfaauaagiuga	655	CUGGUGUUCCCAAUAAGIUGA	868

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO:
AM10781-SS-NL	gscuuagcuGfGfCfacuuigauga	656	GCUUAGCUGGCACUUGAUGA	869
AM10783-SS-NL	cscuaaugaGfAfAfgggaiuaucu	657	CCUAAUGAGAAGGGAIUAUCU	870
AM10785-SS-NL	gsugagaagGfGfAfguaucuiuga	658	GUGAGAAGGGAGUAUCUIUGA	871
AM10787-SS-NL	csagcaucaGfCfAfucauciaaca	659	CAGCAUCAGCAUCAUCIAACA	872
AM11105-SS-NL	cggaauggAfAfAfcugaacacaa	660	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11106-SS-NL	csggaauggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11107-SS-NL	cggaauggAfAfAfcugaacacaa	662	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO:
AM11189-SS-NL	csggaauGfgAfaAfcugaauacaa	663	CGGAAUGGAAACUGAAUACAA	858
AM11193-SS-NL	gsggaauGfgAfaAfcugaacacaa	664	GGGAAUGGAAACUGAACACAA	855
AM11195-SS_NL	usggaauGfgAfaAfcugaacacaa	665	UGGAAUGGAAACUGAACACAA	873
AM11197-SS-NL	csggaauGfgAfa_2NAfcugaacacaa	666	CGGAAUGGA(A ^{2N})ACUGAACACAA	874
AM11512-SS-NL	cggaauGfgAfAfAfcugaacacaa	667	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11513-SS-NL	csggaauGfgAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11514-SS-NL	csggaauGfgAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO:
AM11515-SS-NL	cggaauggAfAfAfcugaacacaa	670	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11516-SS-NL	csggaauggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11517-SS-NL	cggaauggAfAfAfcugaacacaa	672	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11888-SS-NL	gsaugaacaGfGfAfauggaaagga	673	GAUGAACAGGAAUGGAAAGGA	875
AM11890-SS-NL	gsaugaacaGfGfAfauggaaagia	674	GAUGAACAGGAAUGGAAAGIA	876
AM11891-SS-NL	gsacuaccgAfGfUfccgugucuaa	675	GACUACCGAGUCCGUGUCUAA	877
AM11893-SS-NL	usgccuaauGfAfGfaagggaguau	676	UGCCUAAUGAGAAGGGAGUAU	878

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO:
AM11896-SS-NL	gsaguagguGfcUfcAfaaacauc	677	GAGUAGGUGCUAAAACAUC	20
AM11899-SS-NL	gsaguagiuGfcUfcAfaaacauc	678	GAGUAGIUGCUAAAACAUC	879
AM11900-SS-NL	gsaguagGfuGfcUfcaaaacauc	14	GAGUAGGUGCUAAAACAUC	20
AM11901-SS-NL	gsaguagguGfcUfcaaaacauc	680	GAGUAGGUGCUAAAACAUC	20
AM12235-SS-NL	asggcaaUfgAfaCfaggaauigaa	681	AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	21
AM12238-SS-NL	asggcaaUfgAfaCfaggaauiggaa	682	AGGCAAUGAACAGGAAUGGAA	880
AM12239-SS-NL	asggcaaUfgAfaCfaggaaugiaa	683	AGGCAAUGAACAGGAAUGIAA	881

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO:
AM12242-SS-NL	asggcaaUfgAfaCfagiaauggaa	684	AGGCAAUGAACAGIAAUGGAA	882
AM12243-SS-NL	asggcaaUfgAfaCfaigauggaa	685	AGGCAAUGAACAIGAAUGGAA	883
AM12244-SS-NL	gsggcaaUfgAfaCfaggaauigaa	686	GGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	884
AM12592-SS-NL	csaguagGfuGfcUfcaaaacauca	687	CAGUAGGUGCUCAAAACAUCA	885
AM12595-SS-NL	usa_2NguagGfuGfcUfcaaaacauca	688	U(A ^{2N})GUAGGUGCUCAAAACAUCA	886
AM12597-SS-NL	gsaguagguGfcUfCfaaaacauca	689	GAGUAGGUGCUCAAAACAUCA	20
AM12754-SS-NL	asggcaaugAfAfCfaggauggaa	690	AGGCAAUGAACAGGAAUGGAA	880

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3') (Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	SEQ ID NO:
AM12910-SS-NL	gsaguagGfuGfcUfcaaaacauca	14	GAGUAGGUGCUCAAAACAUCA	20
AM12911-SS-NL	asggcaaugAfAfCfaggaauigaa	15	AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	21
AM13987-SS-NL	csggaauggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM14092-SS-NL	csggaauggAfaAfcUfgaacacaa	694	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM15766-SS-NL	cscugggaaGfCfCfagaaauugua	695	CCUGGGAAGCCAGAAAUUGUA	887
AM16133-SS-NL	csggaauggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19

(A^{2N}) = nucleótido que contiene 2-aminoadenina; I = nucleótido de hipoxantina (inosina)

Tabla 5. Secuencias de la cadena sentido del agente de RNAi de RAGE (mostradas con el conector TriAlk14 (véase la Tabla 11 para información sobre la estructura)).

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3')	SEQ ID NO:
			(Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	
AM10307-SS	(TriAlk14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	16	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM10310-SS	(TriAlk14)gsgaauggaAfAfCfugaacacaias(invAb)	698	GGAAUGGAAACUGAACACAIA	839
AM10313-SS	(TriAlk14)asccagauuCfCfUfgggaiccaas(invAb)	699	ACCAGAUUCCUGGGAAICCAA	840
AM10316-SS	(TriAlk14)usccugggaAfGfCfcagaaauugus(invAb)	700	UCCUGGGAAGCCAGAAAUUGU	841
AM10466-SS	(TriAlk14)gscacuggUfGfCfugaaguguaas(invAb)	701	GCCACUGGUGCUGAAGUGUAA	842
AM10468-SS	(TriAlk14)csggacagaAfGfCfuuggaagiuas(invAb)	702	CGGACAGAAGCUUGGAAGIUA	843

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3')	SEQ ID NO:
			(Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	
AM10470-SS	(TriAlk14)csaggaugaGfGfGfgauuuuccias(invAb)	703	CAGGAUGAGGGGAUUUUCCIA	844
AM10472-SS	(TriAlk14)asgauuccuGfGfGfaagcuagaaas(invAb)	704	AGAUUCCUGGGAAGCUAGAAA	845
AM10474-SS	(TriAlk14)a_2NsgauucugCfCfUfcugaacuc aas(invAb)	705	(A ^{2N})GAUUCUGCCUCUGAACUCAA	846
AM10476-SS	(TriAlk14)usaccucugcAfGfGfgacucuuagas(invAb)	706	UACCCUGCAGGGACUCUUAGA	847
AM10478-SS	(TriAlk14)ascccugcaGfGfGfacucuuaiacus(invAb)	707	ACCCUGCAGGGACUCUUAICU	848
AM10480-SS	(TriAlk14)uscccaccuUfCfUfccuguaicuus(invAb)	708	UCCCACCUUCUCCUGUAICUU	849
AM10482-SS	(TriAlk14)asccuucucCfUfGfuagcuucaias(invAb)	709	ACCUUCUCCUGUAGCUUCAIA	850

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3')	SEQ ID NO:
			(Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	
AM10570-SS	(TriAlk14)gsgugcuggUfCfCfucagucuiuas(invAb)	710	GGUGCUGGUCCUCAGUCUIUA	851
AM10572-SS	(TriAlk14)gsgugcuggUfCfCfucagucuguas(invAb)	711	GGUGCUGGUCCUCAGUCUGUA	852
AM10574-SS	(TriAlk14)gsugcugguCfCfUfcagucuguias(invAb)	712	GUGCUGGUCCUCAGUCUGUIA	853
AM10576-SS	(TriAlk14)gsugcugguCfCfUfcagucuiugas(invAb)	713	GUGCUGGUCCUCAGUCUIUGA	854
AM10644-SS	(TriAlk14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	16	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM10716-SS	(TriAlk14)gsggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	715	GGGAAUGGAAACUGAACACAA	855
AM10718-SS	(TriAlk14)csggaauggAfAfAfcuiaacacaas(invAb)	716	CGGAAUGGAAACUIAACACAA	856

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3')	SEQ ID NO:
			(Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	
AM10719-SS	(TriAlk14)csggaauggAfa_2NAfcuiaacacaas(invAb)	717	CGGAAUGGA(A ^{2N})ACUIAACACAA	857
AM10721-SS	(TriAlk14)csggaauggAfAfAfcugaauacaas(invAb)	718	CGGAAUGGAAACUGAAUACAA	858
AM10725-SS	(TriAlk14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	719	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM10737-SS	(TriAlk14)usccugggaAfGfCfcagaaauugus(invAb)	720	UCCUGGGAAGCCAGAAAUUGU	841
AM10751-SS	(TriAlk14)gsaguagguGfCfUfcaaaacaucaas(invAb)	721	GAGUAGGUGUCUAAAACAUCA	20
AM10753-SS	(TriAlk14)asggcaaugAfAfCfaggaauigaas(invAb)	18	AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	21
AM10755-SS	(TriAlk14)asguccgugUfCfUfaccaiaauucas(invAb)	723	AGUCCGUGUCUACCAIAUUCA	861

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3')	SEQ ID NO:
			(Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	
AM10757-SS	(TriAlk14)usccgugucUfAfCfcagauuccuas(invAb)	724	UCCGUGUCUACCAGAUUCCUA	862
AM10759-SS	(TriAlk14)cscacccuuCfUfCfcuguaicuuas(invAb)	725	CCCACCUUCUCCUGUAICUUA	863
AM10761-SS	(TriAlk14)csuccucaaAfUfCfcacuigaugas(invAb)	726	CUCCUCAAUCCACUIGAUGA	864
AM10773-SS	(TriAlk14)gsguagauuCfUfGfccucuiaacus(invAb)	727	GGUAGAUUCUGCCUCUIAACU	865
AM10775-SS	(TriAlk14)usagauucuGfCfCfucugaacucas(invAb)	728	UAGAUUCUGCCUCUGAACUCA	866
AM10777-SS	(TriAlk14)gsgcuggugUfUfCfccaauaaggus(invAb)	729	GGCUGGUGUUCCCAAUAAGGU	867
AM10779-SS	(TriAlk14)csugguguuCfCfCfaauaagiugas(invAb)	730	CUGGUGUUCCCAAUAAGIUGA	868

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3')	SEQ ID NO:
			(Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	
AM10781-SS	(TriAlk14)gscuuagcuGfGfCfacuuigaugas(invAb)	731	GCUUAGCUGGCACUUIGAUGA	869
AM10783-SS	(TriAlk14)cscuaaugaGfAfAfgggaiuaucus(invAb)	732	CCUAAUGAGAAGGGAIUAUCU	870
AM10785-SS	(TriAlk14)gsugagaagGfGfAfguaucuiugas(invAb)	733	GUGAGAAGGGAGUAUCUIUGA	871
AM10787-SS	(TriAlk14)csagcaucaGfCfAfucauciaacas(invAb)	734	CAGCAUCAGCAUCAUCIAACA	872
AM11105-SS	(TriAlk14)cggaauaggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	735	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11106-SS	(TriAlk14)csggaauaggAfAfAfcugaacacaa(invAb)	736	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11107-SS	(TriAlk14)cggaauaggAfAfAfcugaacacaa(invAb)	737	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3')	SEQ ID NO:
			(Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	
AM11189-SS	(TriAlk14)csggaauGfgAfaAfcugaauacaas (invAb) 738		CGGAAUGGAAACUGAAUACAA	858
AM11193-SS	(TriAlk14)gsggaauGfgAfaAfcugaacacaas (invAb) 739		GGGAAUGGAAACUGAACACAA	855
AM11195-SS	(TriAlk14)usggaauGfgAfaAfcugaacacaas (invAb) 740		UGGAAUGGAAACUGAACACAA	873
AM11197-SS	(TriAlk14)csggaauGfgAfa_2NAfcugaacac aas(invAb) 741		CGGAAUGGA(A ^{2N})ACUGAACACAA	874
AM11512-SS	(TriAlk14)cggaauaggAfAfAfcugaacacaas(i nvAb) 742		CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11513-SS	(TriAlk14)csggaauaggAfAfAfcugaacacaas(invAb) 16		CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11514-SS	(TriAlk14)csggaauaggAfAfAfcugaacacaas(invAb) 16		CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3')	SEQ ID NO:
			(Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	
AM11515-SS	(TriAlk14)cggaauaggAfAfAfcugaacacaas(i nvAb) 745		CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11516-SS	(TriAlk14)csggaauaggAfAfAfcugaacacaas(16 invAb)		CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11517-SS	(TriAlk14)cggaauaggAfAfAfcugaacacaas(i nvAb) 747		CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11888-SS	(TriAlk14)gsaugaacaGfGfAfauggaaaggas 748 (invAb)		GAUGAACAGGAAUGGAAAGGA	875
AM11890-SS	(TriAlk14)gsaugaacaGfGfAfauggaaagias(749 invAb)		GAUGAACAGGAAUGGAAAGIA	876
AM11891-SS	(TriAlk14)gsacuaccgAfGfUfccgugucuaas(750 invAb)		GACUACCGAGUCCGUGUCUAA	877
AM11893-SS	(TriAlk14)usgccuaauGfAfGfaagggaguaus 751 (invAb)		UGCCUAAUGAGAAGGGAGUAU	878

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3')	SEQ ID NO:
			(Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	
AM11896-SS	(TriAlk14)gsaguagguGfcUfcAfaaacaucas (invAb)	752	GAGUAGGUGCUCAAAACAUCA	20
AM11899-SS	(TriAlk14)gsaguagiuGfcUfcAfaaacaucas(i nvAb)	753	GAGUAGIUGCUCAAAACAUCA	879
AM11900-SS	(TriAlk14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucas (invAb)	17	GAGUAGGUGCUCAAAACAUCA	20
AM11901-SS	(TriAlk14)gsaguagguGfcUfcaaaacaucas(i nvAb)	755	GAGUAGGUGCUCAAAACAUCA	20
AM12235-SS	(TriAlk14)asggcaaUfgAfaCfaggaauigaas(invAb)	756	AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	21
AM12238-SS	(TriAlk14)asggcaaUfgAfaCfaggaauuggaas (invAb)	757	AGGCAAUGAACAGGAAUGGAA	880
AM12239-SS	(TriAlk14)asggcaaUfgAfaCfaggaaugiaas(invAb)	758	AGGCAAUGAACAGGAAUGIAA	881

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3')	SEQ ID NO:
			(Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	
AM12242-SS	(TriAlk14)asggcaaUfgAfaCfagiaauggaas(759 invAb)		AGGCAAUGAACAGIAAUGGAA	882
AM12243-SS	(TriAlk14)asggcaaUfgAfaCfaigauggaas(760 invAb)		AGGCAAUGAACAIGAAUGGAA	883
AM12244-SS	(TriAlk14)gsggcaaUfgAfaCfaggaauigaas(761 invAb)		GGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	884
AM12592-SS	(TriAlk14)csaguagGfuGfcUfcaaaacauca 762 (invAb)		CAGUAGGUGCUCAAAACAUCA	885
AM12595-SS	(TriAlk14)usa_2NguagGfuGfcUfcaaaaca 763 ucas(invAb)		U(A ^{2N})GUAGGUGCUCAAAACAUCA	886
AM12597-SS	(TriAlk14)gsaguagguGfcUfCfaaaacauca 764 (invAb)		GAGUAGGUGCUCAAAACAUCA	20
AM12754-SS	(TriAlk14)asggcaaUGAfAfCfaggauggaas 765 (invAb)		AGGCAAUGAACAGGAAUGGAA	880

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ ID NO:	Secuencia de bases subyacente (5' → 3')	SEQ ID NO:
			(Se muestran como una secuencia de nucleótidos sin modificar)	
AM12910-SS	(TriAlk14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucaas (invAb)	17	GAGUAGGUGGCUCAAAACAUCA	20
AM12911-SS	(TriAlk14)asggcaaugAfAfCfaggaauigaas (invAb)	18	AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	21
AM13987-SS	(TriAlk14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas (invAb)	16	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM14092-SS	(TriAlk14)csggaauggAfaAfcUfgaacacaas (invAb)	769	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM15766-SS	(TriAlk14)cscugggaaGfCfCfagaaauuguas (invAb)	770	CCUGGGAAGCCAGAAUUGUA	887
AM16133-SS	(TriAlk14)scsggaauggAfAfAfcugaacacaas (invAb)	771	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19

(A^{2N}) = nucleótido que contiene 2-aminoadenina; I = nucleótido de hipoxantina (inosina)

Tabla 6. Secuencias de cadena sentido del agente de RNAi de RAGE (mostradas con conjugado de ligando dirigido. La estructura de $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -SM6.1 se muestra en la Tabla 11 y la estructura de Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14) se muestra en la Figura 1).

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ NO:	Cadena sentido correspondiente
			ID Número AM Sin conector o conjugado (Véase la Tabla 4)
CS000363	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	AM10307-SS-NL
CS000368	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)cggauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	773	AM11105-SS-NL
CS000369	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggauggAfAfAfcugaacacaa(invAb)	774	AM11106-SS-NL
CS000386	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)cggauggAfAfAfcugaacacaa(invAb)	775	AM11107-SS-NL
CS000497	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauGfgAfaAfcugaauacaas(invAb)	776	AM11189-SS-NL
CS000499	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	AM10725-SS-NL
CS000503	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)gsggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	778	AM11193-SS-NL
CS000505	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)usggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	779	AM11195-SS-NL
CS000507	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauGfgAfa_2NAfcugaacacaas(invAb)	780	AM11197-SS-NL
CS000531	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggauggAfAfAfcugaauacaas(invAb)	781	AM10721-SS-NL

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ NO:	Cadena correspondiente ID Número AM Sin conector o conjugado (Véase la Tabla 4)
CS000672	αvβ6-SM6.1-L6-C6-csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	782	AM11514-SS-NL
CS000673	αvβ6-SM6.1-L6-C6s-(invAb)scggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	783	AM11515-SS-NL
CS000674	αvβ6-SM6.1-Alk-cyHex-csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	784	AM11516-SS-NL
CS000675	αvβ6-SM6.1-Alk-cyHexs-(invAb)scggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	785	AM11517-SS-NL
CS000690	αvβ6-pep1-C6-csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	786	AM11514-SS-NL
CS000691	αvβ6-pep1-C6s-(invAb)scggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	787	AM11515-SS-NL
CS000986	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)gsggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	788	AM10716-SS-NL
CS000988	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)csggaauggAfAfAfcuiaacacaas(invAb)	789	AM10718-SS-NL
CS000989	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)csggaauggAfa_2NAfcuiaacacaas(invAb)	790	AM10719-SS-NL
CS001021	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)gsgaauggaAfAfCfugaacacaias(invAb)	791	AM10310-SS-NL

Id. de la cadena	Cadena sentido modificada (5' → 3')	SEQ NO:	Cadena correspondiente ID Número AM Sin conector o conjugado (Véase la Tabla 4)
CS001024	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)asccagauuCfCfUfgggaaiccaas(invAb)	792	AM10313-SS-NL
CS001027	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)usccugggaAfGfCfcagaaaauugus(invAb)	793	AM10316-SS-NL
CS001579	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucaas(invAb)	11	AM12910-SS-NL
CS001582	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)asggcaaugAfAfCfaggaauigaas(invAb)	12	AM12911-SS-NL
CS002138	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)csggaauggAfaAfcUfgaacacaas(invAb)	796	AM14092-SS-NL
CS002399	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacauca(invAb)	797	AM12910-SS-NL
CS002976	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)cscugggaaGfCfCfagaaaauguas(invAb)	798	AM15766-SS-NL
CS003048	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)scsggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	799	AM10307-SS-NL

[0142] Los agentes de RNAi de RAGE divulgados en el presente documento se forman mediante la hibridación de una cadena antisentido con una cadena sentido. Una cadena sentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2, Tabla 4, Tabla 5 o Tabla 6 se puede hibridar a cualquier cadena antisentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2 o Tabla 3, siempre que dos secuencias tengan una región de al menos 85% de complementariedad en una secuencia de nucleótidos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 contigua.

[0143] Como se muestra en la Tabla 5 anteriormente, algunas de las secuencias de nucleótidos del agente de RNAi de RAGE de ejemplo incluyen además grupos de enlace reactivo en uno o ambos extremos terminales 5' y 3' de la cadena sentido. Por ejemplo, muchas de las secuencias de la cadena sentido del agente RNAi de RAGE mostradas en la Tabla 5 anteriormente, tienen un grupo de enlace (TriAlk14) en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos. Otros grupos de enlace, tales como un grupo de enlace (NH₂-C6) o un grupo de enlace (6-SS-6) o (C6-SS-C6), pueden estar presentes también o alternativamente en determinadas realizaciones. Dichos grupos de enlace reactivos se posicionan para facilitar la unión de ligandos dirigidos, grupos de enlace dirigidos y/o moduladores PK/PD a los agentes de RNAi de RAGE divulgados en el presente documento. Las reacciones de conjugación o conexión son bien conocidas en la técnica y proporcionan la formación de enlaces covalentes entre dos moléculas o reactivos. Las reacciones de conjugación adecuadas para su uso en el ámbito de las invenciones en el presente documento incluyen, a mero título enunciativo, reacción de acoplamiento de amida, reacción de adición de Michael, reacción de formación de hidrazona, reacción de cicloadición de Diels-Alder de demanda inversa, ligadura de oxima y reacción de cicloadición de azida-alquino catalizada por cobre (I) o promovida por cepa.

[0144] En algunas realizaciones, los ligandos dirigidos, tales como los ligandos dirigidos a integrina mostrados en los ejemplos y figuras divulgados en el presente documento, pueden sintetizarse como ésteres activados, tales como ésteres de tetrafluorofenilo (TFP), que pueden desplazarse por un grupo amino reactivo (p. ej., $\text{NH}_2\text{-C}_6$) para unir el ligando dirigido a los agentes de RNAi de RAGE divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, los ligandos dirigidos se sintetizan como azidas, que pueden conjugarse con un grupo propargilo (p. ej., TriAlk14) o DBCO, por ejemplo, mediante una reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (I) o promovida por cepa.

[0145] Además, algunas de las secuencias de nucleótidos pueden sintetizarse con un nucleótido dT en el extremo terminal 3' de la cadena sentido, seguido de un conector ($3' \rightarrow 5'$) (p. ej., C6-SS-C6). El conector puede, en algunas realizaciones, facilitar la unión a otros componentes, tales como, por ejemplo, un modulador PK/PD o uno o más ligandos dirigidos. Como se describe en el presente documento, el enlace disulfuro de C6-SS-C6 se reduce primero, al eliminar el dT de la molécula, lo que puede facilitar la conjugación del modulador PK/PD deseado. Por lo tanto, el nucleótido dT terminal no forma parte de la construcción totalmente conjugada.

[0146] En algunas realizaciones, la cadena antisentido de un agente de RNAi de RAGE divulgada en el presente documento difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 3 o Tabla 10. En algunas realizaciones, la cadena sentido de un agente de RNAi de RAGE divulgado en el presente documento difiere en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de la cadena sentido en la Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 o Tabla 10.

[0147] En algunas realizaciones, una cadena antisentido del agente de RNAi de RAGE comprende una secuencia de nucleótido de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2 o Tabla 3. En algunas realizaciones, una cadena antisentido de RNAi de RAGE comprende la secuencia de nucleótidos (de

extremo 5' → extremo 3') 1-17, 2-17, 1-18, 2-18, 1-19, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21, 2-21, 1-22, 2-22, 1-23, 2-23, 1-24 o 2-24 de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 10. En determinadas realizaciones, una cadena antisentido del agente de RNAi de RAGE que comprende o que consiste en una secuencia modificada de una cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 3 o Tabla 10.

[0148] En algunas realizaciones, una cadena sentido del agente de RNAi de RAGE comprende la secuencia de nucleótido de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2 o Tabla 4. En algunas realizaciones, la cadena sentido del agente de RNAi de RAGE comprende la secuencia de nucleótidos (de extremo 5' → extremo 3') 1-17, 2-17, 3-17, 4-17, 1-18, 2-18, 3-18, 4-18, 1-19, 2-19, 3-19, 4-19, 1-20, 2-20, 3-20, 4-20, 1-21, 2-21, 3-21, 4-21, 1-22, 2-22, 3-22, 4-22, 1-23, 2-23, 3-23, 4-23, 1-24, 2-24, 3-24 o 4-24 de cualquiera de las secuencias en la Tabla 2, Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 o Tabla 10. En determinadas realizaciones, una cadena sentido del agente de RNAi de RAGE que comprende o que consiste en una secuencia modificada de una cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 3 o Tabla 10.

[0149] Para los agentes de RNAi divulgados en el presente documento, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (de extremo 5' → extremo 3') puede ser perfectamente complementario con un gen AGER o puede ser no complementario con un gen AGER. En algunas realizaciones, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (de extremo 5' → extremo 3') es un U, A o dT (o una versión modificada de U, A o dT). En algunas realizaciones, el nucleótido en la posición 1 de la cadena antisentido (de extremo 5' → extremo 3') forma una par base A:U o U:A con la cadena sentido.

[0150] En algunas realizaciones, una cadena antisentido de RNAi de RAGE comprende la secuencia de nucleótidos (de extremo 5' → extremo 3') 2-18 o 2-19 de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 10. En algunas realizaciones, una cadena sentido de RNAi de

RAGE comprende la secuencia de nucleótidos (de extremo 5' → extremo 3') 1-17 o 1-18 de cualquiera de las secuencias de la cadena sentido en la Tabla 2, Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 o Tabla 10.

[0151] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE incluye (I) una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos (de extremo 5' → extremo 3') 2-18 o 2-19 de cualquiera de las secuencias de cadena antisentido en la Tabla 2 o Tabla 3 o Tabla 10 y (II) una cadena sentido que comprende la secuencia de nucleótidos (de extremo 5' → extremo 3') 1-17 o 1-18 de cualquiera de las secuencias de la cadena sentido en la Tabla 2, Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 o Tabla 10.

[0152] Una cadena sentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2 o Tabla 4 se puede hibridar a cualquier cadena antisentido que contiene una secuencia enumerada en la Tabla 2 o Tabla 3, siempre que dos secuencias tengan una región de al menos 85% de complementariedad en una secuencia de nucleótidos 16, 17, 18, 19, 20 o 21 contigua. En algunas realizaciones, el agente de RNAi de RAGE tiene una cadena sentido que consiste en la secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 o Tabla 10, y una cadena antisentido que consiste en la secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 3 o Tabla 10. Se ponen de ejemplo determinados emparejamientos de la secuencia representativa por los n.º de Id. del dúplex que se muestran en la Tabla 7A, 7B, 8, 9A y 9B.

[0153] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende, consiste en o consiste esencialmente en un dúplex representado por uno cualquiera de los n.º de Id. del dúplex presentados en el presente documento. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE consiste en cualquiera de los n.º de Id del dúplex presentados en el presente documento. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende las secuencias de nucleótidos modificadas de la cadena sentido y antisentido de cualquiera de

los n.º de Id. del dúplex presentados en el presente documento. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende las secuencias de nucleótidos de la cadena sentido y de la cadena antisentido de cualquiera de los n.º de Id. del dúplex presentados en el presente documento y un grupo selectivo, un grupo de enlace y/u otro grupo no nucleotídico, donde el grupo selectivo, el grupo de enlace y/u otro grupo no nucleotídico está unido covalentemente (es decir, conjugado) a la cadena sentido o a la cadena antisentido. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE incluye las secuencias de nucleótidos modificadas de la cadena sentido y antisentido de cualquiera de los n.º de Id. del dúplex presentados en el presente documento. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende las secuencias de nucleótidos modificadas de la cadena sentido y la cadena antisentido de cualquiera de los n.º de Id. del dúplex presentados en el presente documento y un grupo selectivo, grupo de enlace y/u otro grupo no nucleotídico, donde el grupo selectivo, grupo de enlace y/u otro grupo no nucleotídico está unido covalentemente a la cadena sentido o a la cadena antisentido.

[0154] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende una cadena antisentido y una cadena sentido que tienen las secuencias de nucleótidos de cualquiera de los dúplex de cadena antisentido/cadena sentido de las Tablas 2, 7A, 7B, 8, 9A, 9B o 10, y comprende un grupo selectivo. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende una cadena antisentido y una cadena en sentido que tienen las secuencias de nucleótidos de cualquiera de los dúplex de cadena antisentido/cadena sentido de las Tablas 2, 7A, 7B, 8, 9A, 9B o 10, y comprende uno o más ligandos dirigidos a la integrina $\alpha\beta 6$.

[0155] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende una cadena antisentido y una cadena sentido que tienen las secuencias de nucleótidos de cualquiera de los dúplex de cadena antisentido/cadena sentido de las Tablas 2, 7A, 7B, 8, 9A, 9B o 10, y comprende

un grupo selectivo que es un ligando dirigido a integrina. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende una cadena antisentido y una cadena sentido que tienen las secuencias de nucleótidos de cualquiera de los dúplex de cadena antisentido/cadena sentido de las Tablas 2, 7A, 7B, 8, 9A, 9B o 10, y comprende uno o más ligandos dirigidos a la integrina $\alpha\beta6$ o grupos de ligandos dirigidos a la integrina $\alpha\beta6$ (p. ej., un ligando tridentado dirigido a la integrina $\alpha\beta6$).

[0156] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende una cadena antisentido y una cadena sentido que tienen las secuencias de nucleótidos modificadas de cualquiera de los dúplex de cadena antisentido/cadena sentido de las Tablas 7A, 7B, 8, 9A, 9B y 10.

[0157] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende una cadena antisentido y una cadena sentido que tienen las secuencias de nucleótidos modificadas de cualquiera de los dúplex de cadena antisentido/sentido de las Tablas 7A, 7B, 8, 9A, 9B y 10, y comprende un ligando dirigido a integrina.

[0158] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE comprende, consiste en, o consiste esencialmente en cualquiera de los dúplex de las Tablas 7A, 7B, 8, 9A, 9B, y 10.

[0159] Tabla 7A. Dúplex del agente de RNAi de RAGE con números de Id. de cadena sentido y antisentido correspondientes y números de Id. de secuencia para las secuencias de nucleótido modificadas y no modificadas. (Se muestra sin agentes de enlace ni conjugados)

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD074 74	AM1030 8-AS	2	7	AM1030 7-SS-NL	13	19

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD074 75	AM1030 9-AS	3	7	AM1030 7-SS-NL	13	19
AD074 76	AM1031 1-AS	543	801	AM1031 0-SS-NL	623	839
AD074 77	AM1031 2-AS	544	801	AM1031 0-SS-NL	623	839
AD074 78	AM1031 4-AS	545	802	AM1031 3-SS-NL	624	840
AD074 79	AM1031 5-AS	546	802	AM1031 3-SS-NL	624	840
AD074 80	AM1031 7-AS	547	803	AM1031 6-SS-NL	625	841
AD074 81	AM1031 8-AS	548	803	AM1031 6-SS-NL	625	841
AD075 59	AM1046 7-AS	549	804	AM1046 6-SS-NL	626	842
AD075 60	AM1046 9-AS	550	805	AM1046 8-SS-NL	627	843
AD075 61	AM1047 1-AS	551	806	AM1047 0-SS-NL	628	844
AD075 62	AM1047 3-AS	552	807	AM1047 2-SS-NL	629	845
AD075 63	AM1047 5-AS	553	808	AM1047 4-SS-NL	630	846

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD075 64	AM1047 7-AS	554	809	AM1047 6-SS-NL	631	847
AD075 65	AM1047 9-AS	555	810	AM1047 8-SS-NL	632	848
AD075 66	AM1048 1-AS	556	811	AM1048 0-SS-NL	633	849
AD075 67	AM1048 3-AS	557	812	AM1048 2-SS-NL	634	850
AD076 21	AM1057 1-AS	558	813	AM1057 0-SS-NL	635	851
AD076 22	AM1057 3-AS	559	813	AM1057 2-SS-NL	636	852
AD076 23	AM1057 5-AS	560	814	AM1057 4-SS-NL	637	853
AD076 24	AM1057 5-AS	560	814	AM1057 6-SS-NL	638	854
AD076 61	AM1030 8-AS	2	7	AM1064 4-SS-NL	13	19
AD077 00	AM1071 7-AS	561	815	AM1071 6-SS-NL	640	855
AD077 01	AM1030 8-AS	2	7	AM1071 8-SS-NL	641	856
AD077 02	AM1030 8-AS	2	7	AM1071 9-SS-NL	642	857

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD077 03	AM1072 0-AS	562	7	AM1030 7-SS-NL	13	19
AD077 04	AM1030 8-AS	2	7	AM1072 1-SS-NL	643	858
AD077 05	AM1072 2-AS	563	7	AM1030 7-SS-NL	13	19
AD077 06	AM1072 3-AS	564	7	AM1030 7-SS-NL	13	19
AD077 07	AM1072 4-AS	565	7	AM1030 7-SS-NL	13	19
AD077 08	AM1072 3-AS	564	7	AM1072 5-SS-NL	644	19
AD077 15	AM1031 7-AS	547	803	AM1073 7-SS-NL	645	841
AD077 25	AM1075 2-AS	566	9	AM1075 1-SS-NL	646	20
AD077 26	AM1075 4-AS	4	8	AM1075 3-SS-NL	15	21
AD077 27	AM1075 6-AS	568	818	AM1075 5-SS-NL	648	861
AD077 28	AM1075 8-AS	569	819	AM1075 7-SS-NL	649	862
AD077 29	AM1076 0-AS	570	820	AM1075 9-SS-NL	650	863

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD077 30	AM1076 2-AS	571	821	AM1076 1-SS-NL	651	864
AD077 36	AM1077 4-AS	572	822	AM1077 3-SS-NL	652	865
AD077 37	AM1077 6-AS	573	823	AM1077 5-SS-NL	653	866
AD077 38	AM1077 8-AS	574	824	AM1077 7-SS-NL	654	867
AD077 39	AM1078 0-AS	575	825	AM1077 9-SS-NL	655	868
AD077 40	AM1078 2-AS	576	826	AM1078 1-SS-NL	656	869
AD077 41	AM1078 4-AS	577	827	AM1078 3-SS-NL	657	870
AD077 42	AM1078 6-AS	578	828	AM1078 5-SS-NL	658	871
AD077 43	AM1078 8-AS	579	829	AM1078 7-SS-NL	659	872
AD079 72	AM1110 3-AS	580	7	AM1030 7-SS-NL	13	19
AD079 73	AM1110 4-AS	581	7	AM1030 7-SS-NL	13	19
AD079 74	AM1110 4-AS	581	7	AM1110 5-SS-NL	660	19

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD079 75	AM1110 4-AS	581	7	AM1110 6-SS-NL	13	19
AD079 76	AM1110 4-AS	581	7	AM1110 7-SS-NL	662	19
AD080 30	AM1030 9-AS	3	7	AM1072 1-SS-NL	643	858
AD080 31	AM1118 8-AS	582	7	AM1072 5-SS-NL	644	19
AD080 32	AM1072 3-AS	564	7	AM1118 9-SS-NL	663	858
AD080 33	AM1118 8-AS	582	7	AM1118 9-SS-NL	663	858
AD080 34	AM1119 0-AS	583	7	AM1072 5-SS-NL	644	19
AD080 35	AM1119 1-AS	584	7	AM1072 5-SS-NL	644	19
AD080 36	AM1119 2-AS	585	7	AM1072 5-SS-NL	644	19
AD080 37	AM1119 4-AS	586	815	AM1119 3-SS-NL	664	855
AD080 38	AM1119 6-AS	587	830	AM1119 5-SS-NL	665	873
AD080 39	AM1072 3-AS	564	7	AM1119 7-SS-NL	666	874

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD082 58	AM1030 9-AS	3	7	AM1151 2-SS-NL	667	19
AD082 59	AM1030 9-AS	3	7	AM1151 3-SS-NL	13	19
AD082 60	AM1030 9-AS	3	7	AM1151 4-SS-NL	13	19
AD082 61	AM1030 9-AS	3	7	AM1151 5-SS-NL	670	19
AD082 62	AM1030 9-AS	3	7	AM1151 6-SS-NL	13	19
AD082 63	AM1030 9-AS	3	7	AM1151 7-SS-NL	672	19
AD084 32	AM1175 7-AS	588	7	AM1072 5-SS-NL	644	19
AD084 33	AM1175 8-AS	589	7	AM1072 5-SS-NL	644	19
AD084 34	AM1175 9-AS	590	815	AM1119 3-SS-NL	664	855
AD084 35	AM1176 0-AS	591	815	AM1119 3-SS-NL	664	855
AD084 36	AM1176 1-AS	592	815	AM1119 3-SS-NL	664	855
AD084 37	AM1176 2-AS	593	7	AM1072 5-SS-NL	644	19

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD084 38	AM1176 3-AS	594	815	AM1119 3-SS-NL	664	855
AD084 39	AM1176 4-AS	595	815	AM1119 3-SS-NL	664	855
AD085 10	AM1188 9-AS	596	831	AM1188 8-SS-NL	673	875
AD085 11	AM1188 9-AS	596	831	AM1189 0-SS-NL	674	876
AD085 12	AM1189 2-AS	597	832	AM1189 1-SS-NL	675	877
AD085 13	AM1189 4-AS	598	833	AM1189 3-SS-NL	676	878
AD085 14	AM1189 5-AS	599	9	AM1075 1-SS-NL	646	20
AD085 15	AM1189 7-AS	5	9	AM1189 6-SS-NL	677	20
AD085 16	AM1189 8-AS	6	9	AM1189 6-SS-NL	677	20
AD085 17	AM1189 8-AS	6	9	AM1189 9-SS-NL	678	879
AD085 18	AM1189 7-AS	5	9	AM1190 0-SS-NL	14	20
AD085 19	AM1189 8-AS	6	9	AM1190 0-SS-NL	14	20

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD085 20	AM1189 7-AS	5	9	AM1190 1-SS-NL	680	20
AD085 21	AM1189 8-AS	6	9	AM1190 1-SS-NL	680	20
AD087 11	AM1223 4-AS	602	8	AM1075 3-SS-NL	15	21
AD087 12	AM1223 6-AS	603	8	AM1223 5-SS-NL	681	21
AD087 13	AM1223 7-AS	604	8	AM1223 5-SS-NL	681	21
AD087 14	AM1223 6-AS	603	8	AM1223 8-SS-NL	682	880
AD087 15	AM1223 6-AS	603	8	AM1223 9-SS-NL	683	881
AD087 16	AM1224 0-AS	605	8	AM1223 8-SS-NL	682	880
AD087 17	AM1224 1-AS	606	8	AM1223 8-SS-NL	682	880
AD087 18	AM1223 6-AS	603	8	AM1224 2-SS-NL	684	882
AD087 19	AM1223 6-AS	603	8	AM1224 3-SS-NL	685	883
AD087 20	AM1224 5-AS	607	834	AM1224 4-SS-NL	686	884

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD088 98	AM1030 9-AS	3	7	AM1064 4-SS-NL	13	19
AD089 44	AM1259 3-AS	608	835	AM1259 2-SS-NL	687	885
AD089 45	AM1259 4-AS	609	9	AM1190 0-SS-NL	14	20
AD089 46	AM1259 6-AS	610	836	AM1259 5-SS-NL	688	886
AD089 47	AM1189 7-AS	5	9	AM1259 7-SS-NL	689	20
AD090 51	AM1075 4-AS	4	8	AM1275 4-SS-NL	690	880
AD090 52	AM1223 4-AS	602	8	AM1275 4-SS-NL	690	880
AD090 53	AM1223 6-AS	603	8	AM1075 3-SS-NL	15	21
AD090 54	AM1075 4-AS	4	8	AM1223 5-SS-NL	681	21
AD090 55	AM1275 5-AS	611	8	AM1223 5-SS-NL	681	21
AD090 56	AM1275 6-AS	612	8	AM1223 5-SS-NL	681	21
AD090 57	AM1275 7-AS	613	8	AM1223 5-SS-NL	681	21

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD091 50	AM1189 7-AS	5	9	AM1291 0-SS-NL	14	20
AD091 51	AM1189 8-AS	6	9	AM1291 0-SS-NL	14	20
AD091 52	AM1075 4-AS	4	8	AM1291 1-SS-NL	15	21
AD097 97	AM1030 9-AS	3	7	AM1398 7-SS-NL	13	19
AD098 68	AM1030 8-AS	2	7	AM1398 7-SS-NL	13	19
AD098 70	AM1409 0-AS	614	7	AM1072 5-SS-NL	644	19
AD098 71	AM1409 1-AS	615	7	AM1072 5-SS-NL	644	19
AD098 72	AM1409 1-AS	615	7	AM1409 2-SS-NL	694	19
AD098 73	AM1409 3-AS	616	9	AM1190 0-SS-NL	14	20
AD098 74	AM1409 4-AS	617	9	AM1190 0-SS-NL	14	20
AD098 75	AM1409 5-AS	618	9	AM1190 0-SS-NL	14	20
AD098 76	AM1409 5-AS	618	9	AM1259 7-SS-NL	689	20

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD098 77	AM1409 5-AS	618	9	AM1189 6-SS-NL	677	20
AD105 43	AM1502 1-AS	619	830	AM1119 5-SS-NL	665	873
AD110 78	AM1576 7-AS	620	837	AM1576 6-SS-NL	695	887
AD110 80	AM1577 0-AS	621	801	AM1031 0-SS-NL	623	839
AD113 53	AM1030 9-AS	3	7	AM1613 3-SS-NL	13	19

[0160] Tabla 7B. Dúplex del agente de RNAi de RAGE con números de Id. de cadena sentido y antisentido correspondientes y números de Id. de secuencia para las secuencias de nucleótido modificadas y no modificadas.

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD074 74	AM1030 8-AS	2	7	AM1030 7-SS	16	19
AD074 75	AM1030 9-AS	3	7	AM1030 7-SS	16	19
AD074 76	AM1031 1-AS	543	801	AM1031 0-SS	698	839

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD074 77	AM1031 2-AS	544	801	AM1031 0-SS	698	839
AD074 78	AM1031 4-AS	545	802	AM1031 3-SS	699	840
AD074 79	AM1031 5-AS	546	802	AM1031 3-SS	699	840
AD074 80	AM1031 7-AS	547	803	AM1031 6-SS	700	841
AD074 81	AM1031 8-AS	548	803	AM1031 6-SS	700	841
AD075 59	AM1046 7-AS	549	804	AM1046 6-SS	701	842
AD075 60	AM1046 9-AS	550	805	AM1046 8-SS	702	843
AD075 61	AM1047 1-AS	551	806	AM1047 0-SS	703	844
AD075 62	AM1047 3-AS	552	807	AM1047 2-SS	704	845
AD075 63	AM1047 5-AS	553	808	AM1047 4-SS	705	846
AD075 64	AM1047 7-AS	554	809	AM1047 6-SS	706	847
AD075 65	AM1047 9-AS	555	810	AM1047 8-SS	707	848

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD075 66	AM1048 1-AS	556	811	AM1048 0-SS	708	849
AD075 67	AM1048 3-AS	557	812	AM1048 2-SS	709	850
AD076 21	AM1057 1-AS	558	813	AM1057 0-SS	710	851
AD076 22	AM1057 3-AS	559	813	AM1057 2-SS	711	852
AD076 23	AM1057 5-AS	560	814	AM1057 4-SS	712	853
AD076 24	AM1057 5-AS	560	814	AM1057 6-SS	713	854
AD076 61	AM1030 8-AS	2	7	AM1064 4-SS	16	19
AD077 00	AM1071 7-AS	561	815	AM1071 6-SS	715	855
AD077 01	AM1030 8-AS	2	7	AM1071 8-SS	716	856
AD077 02	AM1030 8-AS	2	7	AM1071 9-SS	717	857
AD077 03	AM1072 0-AS	562	7	AM1030 7-SS	16	19
AD077 04	AM1030 8-AS	2	7	AM1072 1-SS	718	858

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD077 05	AM1072 2-AS	563	7	AM1030 7-SS	16	19
AD077 06	AM1072 3-AS	564	7	AM1030 7-SS	16	19
AD077 07	AM1072 4-AS	565	7	AM1030 7-SS	16	19
AD077 08	AM1072 3-AS	564	7	AM1072 5-SS	719	19
AD077 15	AM1031 7-AS	547	803	AM1073 7-SS	720	841
AD077 25	AM1075 2-AS	566	9	AM1075 1-SS	721	20
AD077 26	AM1075 4-AS	4	8	AM1075 3-SS	18	21
AD077 27	AM1075 6-AS	568	818	AM1075 5-SS	723	861
AD077 28	AM1075 8-AS	569	819	AM1075 7-SS	724	862
AD077 29	AM1076 0-AS	570	820	AM1075 9-SS	725	863
AD077 30	AM1076 2-AS	571	821	AM1076 1-SS	726	864
AD077 36	AM1077 4-AS	572	822	AM1077 3-SS	727	865

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD077 37	AM1077 6-AS	573	823	AM1077 5-SS	728	866
AD077 38	AM1077 8-AS	574	824	AM1077 7-SS	729	867
AD077 39	AM1078 0-AS	575	825	AM1077 9-SS	730	868
AD077 40	AM1078 2-AS	576	826	AM1078 1-SS	731	869
AD077 41	AM1078 4-AS	577	827	AM1078 3-SS	732	870
AD077 42	AM1078 6-AS	578	828	AM1078 5-SS	733	871
AD077 43	AM1078 8-AS	579	829	AM1078 7-SS	734	872
AD079 72	AM1110 3-AS	580	7	AM1030 7-SS	16	19
AD079 73	AM1110 4-AS	581	7	AM1030 7-SS	16	19
AD079 74	AM1110 4-AS	581	7	AM1110 5-SS	735	19
AD079 75	AM1110 4-AS	581	7	AM1110 6-SS	736	19
AD079 76	AM1110 4-AS	581	7	AM1110 7-SS	737	19

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD080 30	AM1030 9-AS	3	7	AM1072 1-SS	718	858
AD080 31	AM1118 8-AS	582	7	AM1072 5-SS	719	19
AD080 32	AM1072 3-AS	564	7	AM1118 9-SS	738	858
AD080 33	AM1118 8-AS	582	7	AM1118 9-SS	738	858
AD080 34	AM1119 0-AS	583	7	AM1072 5-SS	719	19
AD080 35	AM1119 1-AS	584	7	AM1072 5-SS	719	19
AD080 36	AM1119 2-AS	585	7	AM1072 5-SS	719	19
AD080 37	AM1119 4-AS	586	815	AM1119 3-SS	739	855
AD080 38	AM1119 6-AS	587	830	AM1119 5-SS	740	873
AD080 39	AM1072 3-AS	564	7	AM1119 7-SS	741	874
AD082 58	AM1030 9-AS	3	7	AM1151 2-SS	742	19
AD082 59	AM1030 9-AS	3	7	AM1151 3-SS	16	19

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD082 60	AM1030 9-AS	3	7	AM1151 4-SS	16	19
AD082 61	AM1030 9-AS	3	7	AM1151 5-SS	745	19
AD082 62	AM1030 9-AS	3	7	AM1151 6-SS	16	19
AD082 63	AM1030 9-AS	3	7	AM1151 7-SS	747	19
AD084 32	AM1175 7-AS	588	7	AM1072 5-SS	719	19
AD084 33	AM1175 8-AS	589	7	AM1072 5-SS	719	19
AD084 34	AM1175 9-AS	590	815	AM1119 3-SS	739	855
AD084 35	AM1176 0-AS	591	815	AM1119 3-SS	739	855
AD084 36	AM1176 1-AS	592	815	AM1119 3-SS	739	855
AD084 37	AM1176 2-AS	593	7	AM1072 5-SS	719	19
AD084 38	AM1176 3-AS	594	815	AM1119 3-SS	739	855
AD084 39	AM1176 4-AS	595	815	AM1119 3-SS	739	855

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD085 10	AM1188 9-AS	596	831	AM1188 8-SS	748	875
AD085 11	AM1188 9-AS	596	831	AM1189 0-SS	749	876
AD085 12	AM1189 2-AS	597	832	AM1189 1-SS	750	877
AD085 13	AM1189 4-AS	598	833	AM1189 3-SS	751	878
AD085 14	AM1189 5-AS	599	9	AM1075 1-SS	721	20
AD085 15	AM1189 7-AS	5	9	AM1189 6-SS	752	20
AD085 16	AM1189 8-AS	6	9	AM1189 6-SS	752	20
AD085 17	AM1189 8-AS	6	9	AM1189 9-SS	753	879
AD085 18	AM1189 7-AS	5	9	AM1190 0-SS	17	20
AD085 19	AM1189 8-AS	6	9	AM1190 0-SS	17	20
AD085 20	AM1189 7-AS	5	9	AM1190 1-SS	755	20
AD085 21	AM1189 8-AS	6	9	AM1190 1-SS	755	20

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD087 11	AM1223 4-AS	602	8	AM1075 3-SS	18	21
AD087 12	AM1223 6-AS	603	8	AM1223 5-SS	756	21
AD087 13	AM1223 7-AS	604	8	AM1223 5-SS	756	21
AD087 14	AM1223 6-AS	603	8	AM1223 8-SS	757	880
AD087 15	AM1223 6-AS	603	8	AM1223 9-SS	758	881
AD087 16	AM1224 0-AS	605	8	AM1223 8-SS	757	880
AD087 17	AM1224 1-AS	606	8	AM1223 8-SS	757	880
AD087 18	AM1223 6-AS	603	8	AM1224 2-SS	759	882
AD087 19	AM1223 6-AS	603	8	AM1224 3-SS	760	883
AD087 20	AM1224 5-AS	607	834	AM1224 4-SS	761	884
AD088 98	AM1030 9-AS	3	7	AM1064 4-SS	16	19
AD089 44	AM1259 3-AS	608	835	AM1259 2-SS	762	885

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD089 45	AM1259 4-AS	609	9	AM1190 0-SS	17	20
AD089 46	AM1259 6-AS	610	836	AM1259 5-SS	763	886
AD089 47	AM1189 7-AS	5	9	AM1259 7-SS	764	20
AD090 51	AM1075 4-AS	4	8	AM1275 4-SS	765	880
AD090 52	AM1223 4-AS	602	8	AM1275 4-SS	765	880
AD090 53	AM1223 6-AS	603	8	AM1075 3-SS	18	21
AD090 54	AM1075 4-AS	4	8	AM1223 5-SS	756	21
AD090 55	AM1275 5-AS	611	8	AM1223 5-SS	756	21
AD090 56	AM1275 6-AS	612	8	AM1223 5-SS	756	21
AD090 57	AM1275 7-AS	613	8	AM1223 5-SS	756	21
AD091 50	AM1189 7-AS	5	9	AM1291 0-SS	17	20
AD091 51	AM1189 8-AS	6	9	AM1291 0-SS	17	20

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD091 52	AM1075 4-AS	4	8	AM1291 1-SS	18	21
AD097 97	AM1030 9-AS	3	7	AM1398 7-SS	16	19
AD098 68	AM1030 8-AS	2	7	AM1398 7-SS	16	19
AD098 70	AM1409 0-AS	614	7	AM1072 5-SS	719	19
AD098 71	AM1409 1-AS	615	7	AM1072 5-SS	719	19
AD098 72	AM1409 1-AS	615	7	AM1409 2-SS	769	19
AD098 73	AM1409 3-AS	616	9	AM1190 0-SS	17	20
AD098 74	AM1409 4-AS	617	9	AM1190 0-SS	17	20
AD098 75	AM1409 5-AS	618	9	AM1190 0-SS	17	20
AD098 76	AM1409 5-AS	618	9	AM1259 7-SS	764	20
AD098 77	AM1409 5-AS	618	9	AM1189 6-SS	752	20
AD105 43	AM1502 1-AS	619	830	AM1119 5-SS	740	873

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifica da SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AD110 78	AM1576 7-AS	620	837	AM1576 6-SS	770	887
AD110 80	AM1577 0-AS	621	801	AM1031 0-SS	698	839
AD113 53	AM1030 9-AS	3	7	AM1613 3-SS	771	19

[0161] Tabla 8. Dúplex del agente de RNAi de RAGE con números de Id. de cadena sentido y antisentido correspondientes y números de Id. de secuencia para las secuencias de nucleótido modificadas y no modificadas. (Se muestra con conjugados de ligandos dirigidos)

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifi cada SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AC0002 86	AM1030 8-AS	2	7	CS000363	10	19
AC0002 87	AM1030 9-AS	3	7	CS000363	10	19
AC0002 88	AM1110 3-AS	580	7	CS000363	10	19
AC0002 89	AM1110 4-AS	581	7	CS000363	10	19

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifi cada SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AC0002 90	AM1110 4-AS	581	7	CS000368	773	19
AC0002 91	AM1110 4-AS	581	7	CS000369	774	19
AC0002 92	AM1030 9-AS	3	7	CS000363	10	19
AC0002 93	AM1110 3-AS	580	7	CS000363	10	19
AC0002 94	AM1110 4-AS	581	7	CS000363	10	19
AC0003 12	AM1110 4-AS	581	7	CS000386	775	19
AC0004 14	AM1118 8-AS	582	7	CS000497	776	858
AC0004 15	AM1119 0-AS	583	7	CS000499	777	19
AC0004 16	AM1119 1-AS	584	7	CS000499	777	19
AC0004 17	AM1119 2-AS	585	7	CS000499	777	19
AC0004 18	AM1119 4-AS	586	815	CS000503	778	855

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifi cada SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AC0004 19	AM1119 6-AS	587	830	CS000505	779	873
AC0004 20	AM1072 3-AS	564	7	CS000507	780	874
AC0004 38	AM1030 8-AS	2	7	CS000531	781	858
AC0004 39	AM1072 3-AS	564	7	CS000499	777	19
AC0004 40	AM1030 9-AS	3	7	CS000531	781	858
AC0004 41	AM1118 8-AS	582	7	CS000499	777	19
AC0004 42	AM1072 3-AS	564	7	CS000497	776	858
AC0005 49	AM1030 9-AS	3	7	CS000672	782	19
AC0005 50	AM1030 9-AS	3	7	CS000673	783	19
AC0005 51	AM1030 9-AS	3	7	CS000674	784	19
AC0005 52	AM1030 9-AS	3	7	CS000675	785	19

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifi cada SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AC0005 67	AM1030 9-AS	3	7	CS000690	786	19
AC0005 68	AM1030 9-AS	3	7	CS000691	787	19
AC0007 90	AM1071 7-AS	561	815	CS000986	788	855
AC0007 91	AM1030 8-AS	2	7	CS000988	789	856
AC0007 92	AM1030 8-AS	2	7	CS000989	790	857
AC0007 93	AM1072 0-AS	562	7	CS000363	10	19
AC0007 94	AM1072 2-AS	563	7	CS000363	10	19
AC0007 95	AM1072 3-AS	564	7	CS000363	10	19
AC0007 96	AM1072 4-AS	565	7	CS000363	10	19
AC0008 18	AM1031 1-AS	543	801	CS001021	791	839
AC0008 19	AM1031 2-AS	544	801	CS001021	791	839

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifi cada SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AC0008 20	AM1031 4-AS	545	802	CS001024	792	840
AC0008 21	AM1031 5-AS	546	802	CS001024	792	840
AC0008 22	AM1031 7-AS	547	803	CS001027	793	841
AC0008 23	AM1031 8-AS	548	803	CS001027	793	841
AC0011 34	AM1176 2-AS	593	7	CS000499	777	19
AC0012 66	AM1189 7-AS	5	9	CS001579	11	20
AC0012 67	AM1189 8-AS	6	9	CS001579	11	20
AC0012 68	AM1075 4-AS	4	8	CS001582	12	21
AC0012 74	AM1175 7-AS	588	7	CS000499	777	19
AC0016 53	AM1409 0-AS	614	7	CS000499	777	19
AC0016 54	AM1409 1-AS	615	7	CS000499	777	19

Dúplex	ID de AS	AS modifica da SEQ ID NO:	AS no modifica da SEQ ID NO:	ID de SS	SS modifi cada SEQ ID NO:	SS no modifica da SEQ ID NO:
AC0016 55	AM1409 1-AS	615	7	CS002138	796	19
AC0018 77	AM1189 7-AS	5	9	CS002399	797	20
AC0020 47	AM1502 1-AS	619	830	CS000505	779	873
AC0023 45	AM1576 7-AS	620	837	CS002976	798	887
AC0023 47	AM1577 0-AS	621	801	CS001021	791	839
AC0023 99	AM1030 9-AS	3	7	CS003048	799	19

[0162] Tabla 9A. Números de Id. del dúplex conjugados que hacen referencia a la posición dirigida al gen AGER (RAGE)

Dúplex	ID de AS	ID de SS	Posición del gen AGER dirigido (de la SEQ ID NO:1)
AC000286	AM10308-AS	CS000363	177
AC000287	AM10309-AS	CS000363	177
AC000288	AM11103-AS	CS000363	177
AC000289	AM11104-AS	CS000363	177
AC000290	AM11104-AS	CS000368	177

Dúplex	ID de AS	ID de SS	Posición del gen AGER dirigido (de la SEQ ID NO:1)
AC000291	AM11104-AS	CS000369	177
AC000292	AM10309-AS	CS000363	177
AC000293	AM11103-AS	CS000363	177
AC000294	AM11104-AS	CS000363	177
AC000312	AM11104-AS	CS000386	177
AC000414	AM11188-AS	CS000497	177
AC000415	AM11190-AS	CS000499	177
AC000416	AM11191-AS	CS000499	177
AC000417	AM11192-AS	CS000499	177
AC000418	AM11194-AS	CS000503	177
AC000419	AM11196-AS	CS000505	177
AC000420	AM10723-AS	CS000507	177
AC000438	AM10308-AS	CS000531	177
AC000439	AM10723-AS	CS000499	177
AC000440	AM10309-AS	CS000531	177
AC000441	AM11188-AS	CS000499	177
AC000442	AM10723-AS	CS000497	177
AC000549	AM10309-AS	CS000672	177
AC000550	AM10309-AS	CS000673	177
AC000551	AM10309-AS	CS000674	177
AC000552	AM10309-AS	CS000675	177
AC000567	AM10309-AS	CS000690	177
AC000568	AM10309-AS	CS000691	177
AC000790	AM10717-AS	CS000986	177
AC000791	AM10308-AS	CS000988	177

Dúplex	ID de AS	ID de SS	Posición del gen AGER dirigido (de la SEQ ID NO:1)
AC000792	AM10308-AS	CS000989	177
AC000793	AM10720-AS	CS000363	177
AC000794	AM10722-AS	CS000363	177
AC000795	AM10723-AS	CS000363	177
AC000796	AM10724-AS	CS000363	177
AC000818	AM10311-AS	CS001021	178
AC000819	AM10312-AS	CS001021	178
AC000820	AM10314-AS	CS001024	384
AC000821	AM10315-AS	CS001024	384
AC000822	AM10317-AS	CS001027	391
AC000823	AM10318-AS	CS001027	391
AC001134	AM11762-AS	CS000499	177
AC001266	AM11897-AS	CS001579	90
AC001267	AM11898-AS	CS001579	90
AC001268	AM10754-AS	CS001582	330
AC001274	AM11757-AS	CS000499	177
AC001653	AM14090-AS	CS000499	177
AC001654	AM14091-AS	CS000499	177
AC001655	AM14091-AS	CS002138	177
AC001877	AM11897-AS	CS002399	90
AC002047	AM15021-AS	CS000505	177
AC002345	AM15767-AS	CS002976	392
AC002347	AM15770-AS	CS001021	178
AC002399	AM10309-AS	CS003048	177

[0163] Tabla 9B. Números de Id. del conjugado y números del dúplex AD correspondientes, que hacen referencia a la posición dirigida al gen RAGE (AGER)

Dúplex AC Número	Número del Dúplex AD correspondiente	Posición del gen AGER dirigido (de la SEQ ID NO:1)
AC000286	AD07474	177
AC000287	AD07475	177
AC000288	AD07972	177
AC000289	AD07973	177
AC000290	AD07974	177
AC000291	AD07975	177
AC000292	AD07475	177
AC000293	AD07972	177
AC000294	AD07973	177
AC000312	AD07976	177
AC000414	AD08033	177
AC000415	AD08034	177
AC000416	AD08035	177
AC000417	AD08036	177
AC000418	AD08037	177
AC000419	AD08038	177
AC000420	AD08039	177
AC000438	AD07704	177
AC000439	AD07708	177
AC000440	AD08030	177
AC000441	AD08031	177
AC000442	AD08032	177

Dúplex AC Número	Número del Dúplex AD correspondiente	Posición del gen AGER dirigido (de la SEQ ID NO:1)
AC000549	AD08260	177
AC000550	AD08261	177
AC000551	AD08262	177
AC000552	AD08263	177
AC000567	AD08260	177
AC000568	AD08261	177
AC000790	AD07700	177
AC000791	AD07701	177
AC000792	AD07702	177
AC000793	AD07703	177
AC000794	AD07705	177
AC000795	AD07706	177
AC000796	AD07707	177
AC000818	AD07476	178
AC000819	AD07477	178
AC000820	AD07478	384
AC000821	AD07479	384
AC000822	AD07480	391
AC000823	AD07481	391
AC001134	AD08437	177
AC001266	AD09150	90
AC001267	AD09151	90
AC001268	AD09152	330
AC001274	AD08432	177
AC001653	AD09870	177

Dúplex AC Número	Número del Dúplex AD correspondiente	Posición del gen AGER dirigido (de la SEQ ID NO:1)
AC001654	AD09871	177
AC001655	AD09872	177
AC001877	AD10075	90
AC002047	AD10543	177
AC002345	AD11078	392
AC002347	AD11080	178
AC002399	AD11353	177

[0164] Tabla 10. Números de Id. del conjugado con cadenas antisentido y cadena sentido modificadas químicamente

(incluidos conectores y conjugados)

<u>ID del AC</u> <u>Número</u>	<u>Cadena sentido (totalmente modificada con</u> <u>ligando dirigido conjugado)</u> <u>(5' → 3')</u>	<u>SEQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>	<u>Cadena antisentido (5' → 3'):</u> <u>SEQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>
AC000286	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	2 usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000287	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	3 cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000288	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	580 cPrpusUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000289	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	581 cPrpuUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000290	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)cggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	773	581 cPrpuUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000291	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaa(invAb)	774	581 cPrpuUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg

AC000292	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	3 cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000293	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	580 cPrpusUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000294	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	581 cPrpuUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000312	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)cggaauuggAfAfAfcugaacacaa(invAb)	775	581 cPrpuUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000414	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfaAfcugaauacaas(invAb)	776	582 cPrpusUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg
AC000415	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	583 usUfsgsuguuC _{UNA} aguUfuCfcAfuuccsg
AC000416	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	584 usUfsgsuguU _{UNAC} aguUfuCfcAfuuccsg
AC000417	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	585 usUfsgsugU _{UNA} caguUfuCfcAfuuccsg

AC000418	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)gsggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	778	586 usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsc
AC000419	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)usggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	779	587 usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsa
AC000420	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfa_2NAfcugaacacaas(invAb)	780	564 usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg
AC000438	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfaAfcugaauacaas(invAb)	781	2 usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000439	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	564 usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg
AC000440	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfaAfcugaauacaas(invAb)	781	3 cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000441	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	582 cPrpusUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg
AC000442	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfaAfcugaauacaas(invAb)	776	564 usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg

AC000549	$\alpha\text{v}\beta 6$ -SM6.1-L6-C6- csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	782	3 cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000550	$\alpha\text{v}\beta 6$ -SM6.1-L6-C6s- (invAb)scggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	783	3 cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000551	$\alpha\text{v}\beta 6$ -SM6.1-Alk-cyHex- csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	784	3 cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000552	$\alpha\text{v}\beta 6$ -SM6.1-Alk-cyHexs- (invAb)scggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	785	3 cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000567	$\alpha\text{v}\beta 6$ -pep1-C6- csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	786	3 cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000568	$\alpha\text{v}\beta 6$ -pep1-C6s- (invAb)scggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	787	3 cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000790	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ - (TA14)gsggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	788	561 usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsc
AC000791	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ - (TA14)csggaauggAfAfAfcuiaacacaas(invAb)	789	2 usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg

AC000792	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauggAfa_2NAfcuiaacacaas(invAb)	790	2 usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000793	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	562 usUfsgsUfgUfU _{UNA} CfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000794	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	563 usUfsgsUfgUfucaguUfuCfcAfuUfcCfsg
AC000795	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	564 usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg
AC000796	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	565 usUfsgsuguucaGfuUfuCfcAfuuccsg
AC000818	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)gsgaauggaAfAfCfugaacacaias(invAb)	791	543 usCfsusGfuGfuUfcAfgUfuUfcCfaUfuCfsc
AC000819	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)gsgaauggaAfAfCfugaacacaias(invAb)	791	544 cPrpusCfsusGfuGfuUfcAfgUfuUfcCfaUfuCfsc
AC000820	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)asccagauuCfCfUfgggaiccaas(invAb)	792	545 usUfsgsGfcUfuCfcCfaGfgAfaUfcUfgGfsu

AC000821	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)asccagauuCfCfUfgggaiccaas(invAb)	792	cPrpusUfsgsGfcUfuCfcCfaGfgAfaUfcUfgGfsu	546
AC000822	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)usccugggaAfGfCfcagaaauugus(invAb)	793	asCfsasAfuUfuCfuGfgCfuUfcCfcAfgGfsa	547
AC000823	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)usccugggaAfGfCfcagaaauugus(invAb)	793	cPrpasCfsasAfuUfuCfuGfgCfuUfcCfcAfgGfsa	548
AC001134	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	cPrpusUfsgsuguUUNAcaguUfuCfcAfuuccsg	593
AC001266	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucas(invAb)	11	usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc	5
AC001267	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucas(invAb)	11	cPrpusGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc	6
AC001268	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)asggcaaugAfAfCfaggaauigaas(invAb)	12	usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu	4
AC001274	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	cPrpuUfguguucaguUfuCfcAfuuccsg	588

AC001653	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	usUfsgsUfguucaguUfuCfcAfuuccsg	614
AC001654	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	usUfsgsuguUfcaguUfuCfcAfuuccsg	615
AC001655	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)csggauggAfaAfcUfgaacacaas(invAb)	796	usUfsgsuguUfcaguUfuCfcAfuuccsg	615
AC001877	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacauca(invAb)	797	usGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc	5
AC002047	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)usggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	779	cPrpusUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsa	619
AC002345	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)cscugggaaGfCfCfagaaauuguas(invAb)	798	cPrpusAfscsAfaUfuucugGfcUfuCfcCfagsg	620
AC002347	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)gsgaauggaAfAfCfugaacacaias(invAb)	791	cPrpusCfsusGfuGfuucagUfuUfcCfaUfucsc	621
AC002399	Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14)scsggauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	799	cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	3

[0165] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE se prepara o proporciona como sal, sal mixta o ácido libre. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE se prepara o proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE se prepara o proporciona como una sal de sodio o potasio farmacéuticamente aceptable. Los agentes RNAi descritos en el presente documento, después de su administración a una célula que expresa un gen AGER, inhiben o inhabilitan la expresión de uno o más genes AGER *in vivo* y/o *in vitro*.

Grupos selectivos, grupos de enlace, moduladores farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) y vehículos de administración

[0166] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE contiene o se conjuga con uno o más grupos no nucleotídicos que incluyen, a mero título enunciativo, un grupo selectivo, un grupo de enlace, un modulador farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD), un polímero de administración o un vehículo de administración. El grupo de no nucleótidos puede aumentar el direccionamiento, la administración o la unión del agente RNAi. El grupo no nucleótido puede estar unido covalentemente al extremo 3' y/o 5' de la cadena sentido y/o la cadena antisentido. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE contiene un grupo no nucleótido unido al extremo 3' y/o 5' de la cadena sentido. En algunas realizaciones, un grupo no nucleótido está unido al extremo 5' de la cadena sentido de un agente de RNAi de RAGE. Un grupo no nucleótido se puede ligar directa o indirectamente al agente RNAi a través de un conector/grupo conector. En algunas realizaciones, un grupo no nucleótido se liga al agente RNAi a través de un enlace o conector lábil, escindible o reversible.

[0167] En algunas realizaciones, un grupo no nucleótido mejora las propiedades farmacocinéticas o de biodistribución de un agente o conjugado de RNAi al que está unido para mejorar la distribución específica de células o tejidos

y la absorción específica de células del conjugado. En algunas realizaciones, un grupo no nucleótido mejora la endocitosis del agente de RNAi.

[0168] Los grupos dirigidos o porciones dirigidas potencian las propiedades farmacocinéticas o de biodistribución de un conjugado o agente de RNAi a la que están unidas para mejorar la distribución específica de la célula (incluida, en algunos casos, específica del órgano) y la absorción específica de la célula (o específica del órgano) del conjugado o agente de RNAi. Un grupo selectivo puede ser monovalente, divalente, trivalente, tetravalente o tener una valencia más elevada para el objetivo al que se dirige. Los grupos diana representativos incluyen, pero sin limitación, los compuestos con afinidad con la molécula de la superficie celular, ligandos del receptor celular, hapteno, anticuerpos, anticuerpos monoclonales, fragmentos de anticuerpo y análogos de anticuerpo con afinidad a las moléculas de la superficie celular. En algunas realizaciones, un grupo selectivo está ligado a un agente de RNAi mediante un conector, tal como un conector de PEG o uno, dos o tres residuos abásicos y/o ribitol (ribosa abásica), que en algunas instancias puede funcionar como conectores.

[0169] Un grupo selectivo, con o sin un conector, puede estar fijado al extremo 5' o 3' de cualquiera de las cadenas sentido y/o antisentido divulgadas en las Tablas 2, 3, 4, 5, 6 y 10. Un conector, con o sin un grupo selectivo, puede estar unido al extremo 5' o 3' de cualquiera de las cadenas sentido y/o antisentido divulgadas en las Tablas 2, 3, 4, 5, 6 y 10.

[0170] Los agentes de RNAi de RAGE descritos en el presente documento se pueden sintetizar con un grupo reactivo, tal como un grupo amino (también denominado en el presente documento amina), en el terminal 5' y/o en el terminal 3'. El grupo reactivo puede usarse posteriormente para unir una porción de direccionamiento usando métodos típicos en la técnica.

[0171] Por ejemplo, en algunas realizaciones, los agentes de RNAi de RAGE descritos en el presente documento se sintetizan con un grupo $\text{NH}_2\text{-C}_6$ en

el terminal 5' de la cadena sentido del agente de RNAi. El grupo amino terminal se puede hacer reaccionar posteriormente para formar un conjugado con, por ejemplo, un grupo que incluye un ligando dirigido a la integrina $\alpha\beta6$. En algunas realizaciones, los agentes de RNAi de RAGE descritos en el presente documento se sintetizan con uno o más grupos alquino en el terminal 5' de la cadena sentido del agente de RNAi. El o los grupos alquino terminales se pueden hacer reaccionar posteriormente para formar un conjugado con, por ejemplo, un grupo que incluye un ligando dirigido a la integrina $\alpha\beta6$.

[0172] En algunas realizaciones, un grupo selectivo comprende un ligando dirigido a integrina. En algunas realizaciones, un ligando dirigido a la integrina es un ligando dirigido a la integrina $\alpha\beta6$. El uso de un ligando dirigido a la integrina $\alpha\beta6$ facilita la orientación específica a células que tienen $\alpha\beta6$ en su superficie respectiva, y la unión del ligando dirigido a la integrina puede facilitar la entrada del agente terapéutico, como un agente de RNAi, al que está unido, en células como las células epiteliales, incluidas las células epiteliales pulmonares y las células epiteliales renales. Los ligandos dirigidos a la integrina pueden ser monoméricos o monovalentes (p. ej., con una única porción dirigida a la integrina) o multiméricos o multivalentes (p. ej., con múltiples porciones dirigidas a la integrina). El grupo selectivo puede unirse al extremo 3' y/o 5' del oligonucleótido de RNAi mediante métodos conocidos en la técnica. La preparación de grupos dirigidos, tales como ligandos dirigidos a la integrina $\alpha\beta6$, se describe, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional n.º WO 2018/085415 y en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional n.º WO 2019/089765, cuyo contenido se incorpora en el presente documento en su totalidad.

[0173] En algunas realizaciones, los grupos dirigidos se enlazan a los agentes de RNAi de RAGE α sin el uso de otro conector. En algunas realizaciones, el grupo selectivo se diseña con un conector fácilmente presente para facilitar el enlace con un agente de RNAi de RAGE. En algunas

realizaciones, cuando se incluyen dos o más agentes de RNAi en una composición, los dos o más agentes de RNAi pueden unirse a sus respectivos grupos dirigidos utilizando los mismos conectores. En algunas realizaciones, cuando se incluyen dos o más agentes de RNAi en una composición, los dos o más agentes de RNAi se unen a sus respectivos grupos dirigidos utilizando diferentes conectores.

[0174] En algunas realizaciones, un grupo de conexión se conjuga con el agente de RNAi. El grupo de conexión facilita el enlace covalente del agente a un grupo selectivo, un modulador farmacocinético, un polímero de suministro o vehículo de suministro. El grupo de enlace se puede unir al extremo 3' y/o 5' de la cadena sentido o antisentido del agente de RNAi. En algunas realizaciones, el grupo de enlace está unido a la cadena sentido del agente de RNAi. En algunas realizaciones, el grupo de enlace se conjuga con el extremo 5' o 3' de una cadena sentido del agente de RNAi. En algunas realizaciones, un grupo de enlace se conjuga con el extremo 5' de una cadena sentido del agente de RNAi. Los ejemplos de grupos de enlace incluyen, a mero título enunciativo: C6-SS-C6, 6-SS-6, grupos reactivos como aminas primarias (p. ej., NH₂-C6) y alquinos, grupos alquilo, residuos/nucleótidos abásicos, aminoácidos, grupos funcionalizados trialquinos, ribitol y/o grupos PEG. En la Tabla 11 se proporcionan ejemplos de determinados grupos de enlace.

[0175] Un conector o grupo de enlace es una conexión entre dos átomos que enlaza un grupo químico (tal como un agente de RNAi) o un segmento de interés con otro grupo químico (tal como un grupo selectivo, un modulador farmacocinético o un polímero de administración) o segmento de interés a través de uno o más enlaces covalentes. Un conector lábil contiene un enlace lábil. Un conector puede incluir opcionalmente un espaciador que aumenta la distancia entre los dos átomos unidos. Un espaciador puede agregar más flexibilidad y/o longitud al enlace. Los espaciadores incluyen, a mero título enunciativo, grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos arilo, grupos aralquilo, grupos

aralquenilo y grupos aralquinilo; cada uno de los cuales puede contener uno o más heteroátomos, heterociclos, aminoácidos, nucleótidos y sacáridos. Los grupos espaciadores son bien conocidos en la técnica y la lista anterior no pretende limitar el alcance de la descripción. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE se conjuga con una porción de polietilenglicol (PEG) o con un grupo hidrófobo que tiene 12 o más átomos de carbono, tal como un grupo colesterol o palmitoilo.

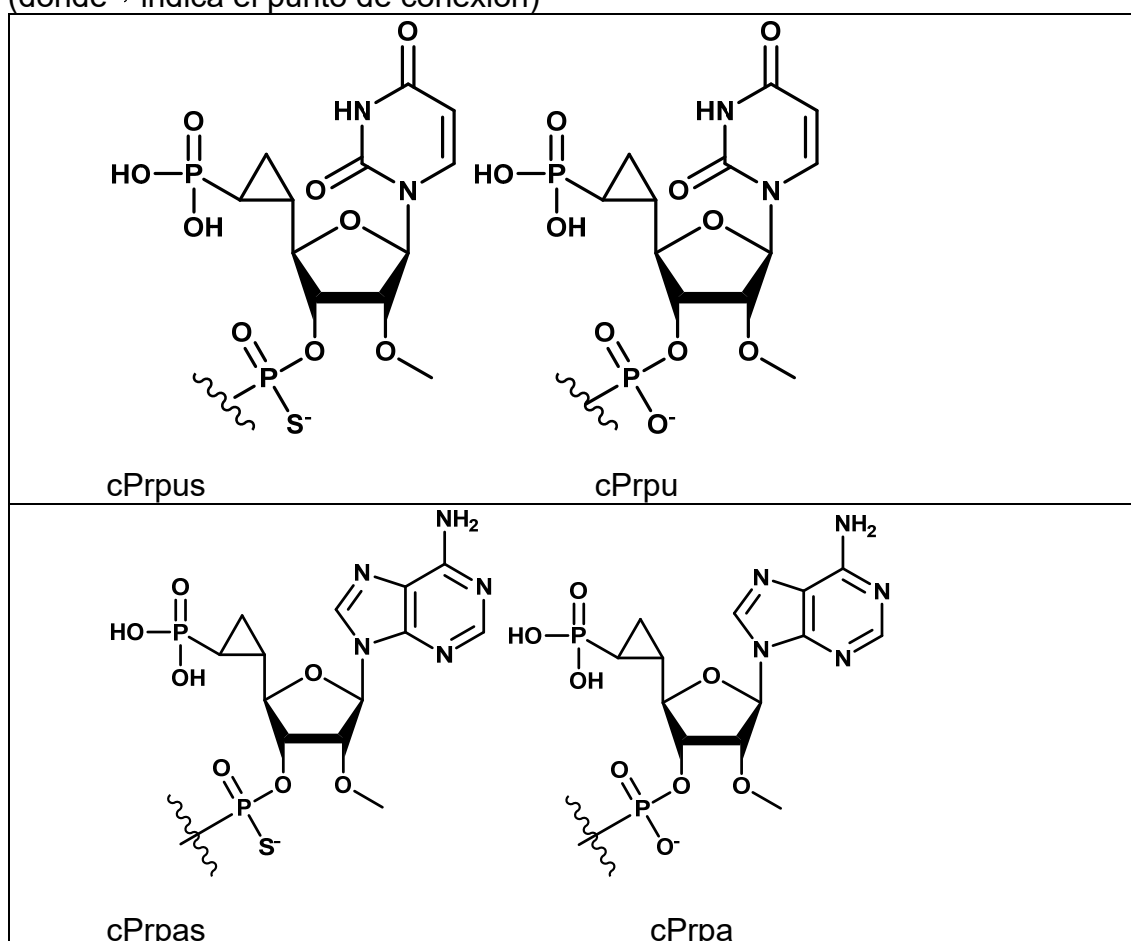
[0176] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE está unido a uno o más moduladores farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD). Los moduladores PK/PD pueden aumentar el tiempo de circulación del fármaco conjugado y/o aumentar la actividad del agente de RNAi a través de una mejor unión al receptor celular, una mejor captación celular y/u otros medios. Se conocen varios moduladores PK/PD adecuados para su uso con agentes de RNAi. En algunas realizaciones, el modulador PK/PD puede ser colesterol o derivados de colesterol, o en algunas circunstancias un modulador PK/PD puede estar compuesto de grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos arilo, grupos aralquilo, grupos aralquenilo o grupos aralquinilo, cada uno de los cuales puede ser lineal, ramificado, cíclico y/o sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el lugar de unión de estas moléculas está en el extremo 5' o 3' de la cadena sentido, en la posición 2' del anillo de ribosa de cualquier nucleótido dado de la cadena sentido y/o unido a la cadena principal de fosfato o fosforotioato en cualquier posición de la cadena sentido.

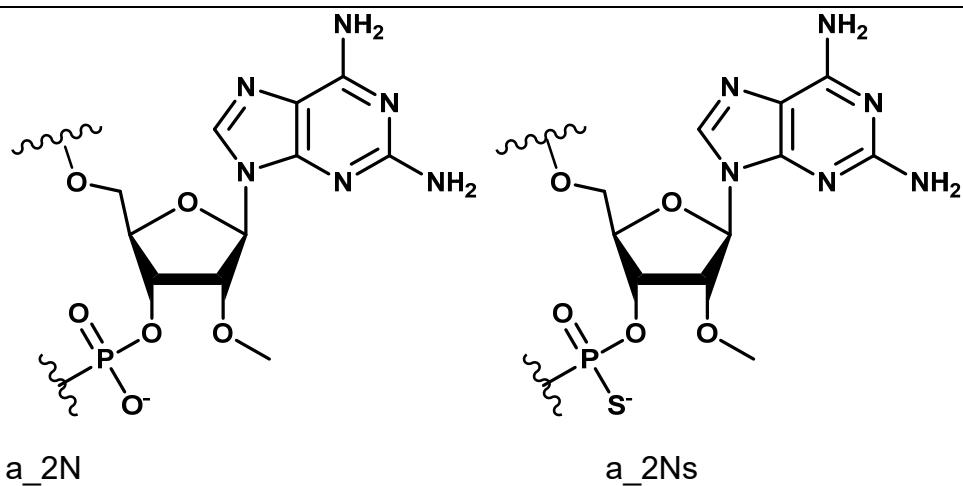
[0177] Cualquiera de las secuencias de nucleótidos del agente de RNAi de RAGE enumeradas en las Tablas 2, 3, 4, 5, 6 y 10, modificadas o no modificadas, puede contener grupos selectivos 3' y/o 5', grupos de enlace y/o moduladores PK/PD. Cualquiera de las secuencias de agentes de RNAi de RAGE enumeradas en las Tablas 3, 4, 5, 6 y 10, o descritas de otro modo en el presente documento, que contengan un grupo de direccionamiento 3' o 5', grupo de enlace y/o modulador PK/PD puede alternativamente no contener ningún

grupo de direccionamiento 3' o 5', grupo de enlace o modulador PK/PD o pueden contener un grupo 3' o 5' de orientación, grupo de enlace o modulador farmacocinético diferente, incluidos, a mero título enunciativo, los descritos en la Tabla 11. Cualquiera de los dúplex de agentes RNAi de RAGE enumerados en las Tablas 7A, 7B, 8, 9A, 9B y 10, ya sea modificado o sin modificar, puede comprender además un grupo selectivo o grupo de unión, incluidos, a mero título enunciativo, los representados en la Tabla 11 y el grupo selectivo o el grupo de unión puede unirse al terminal 3' o 5' de la cadena sentido o de la cadena antisentido del dúplex del agente RNAi de RAGE.

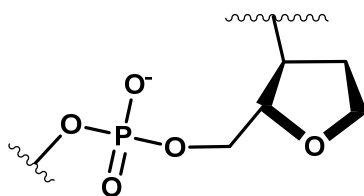
[0178] En la Tabla 11 se ofrecen ejemplos de determinados nucleótidos modificados, moléculas de recubrimiento y grupos de enlace.

Tabla 11. Estructuras que representan diversos nucleótidos modificados, moléculas de recubrimiento, ligandos dirigidos y grupos de enlace y selectivos (donde  indica el punto de conexión)



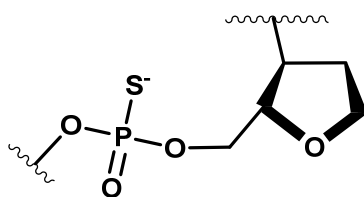


Cuando se coloca internamente:
enlace hacia el extremo 5'



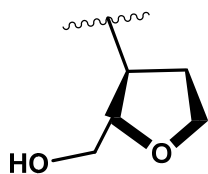
enlace hacia el extremo 3'
(invAb)

Cuando se coloca internamente:
enlace hacia el extremo 5'



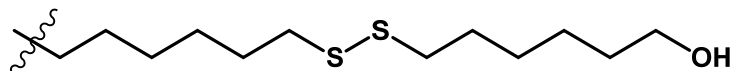
enlace hacia el extremo 3'
(invAb)s

Cuando se coloca en el extremo terminal 3':
enlace hacia el extremo 5'



(invAb)

Cuando se coloca en el extremo terminal 3':



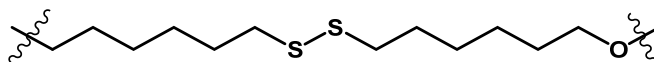
enlace hacia el extremo 5'

(C6-SS-C6)

Cuando se coloca internamente:

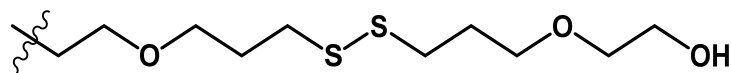
enlace hacia el extremo 5'

enlace hacia el extremo 3'



(C6-SS-C6)

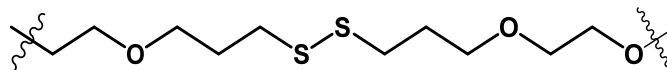
Cuando se coloca en el extremo terminal 3':



enlace hacia el extremo 5'

(6-SS-6)

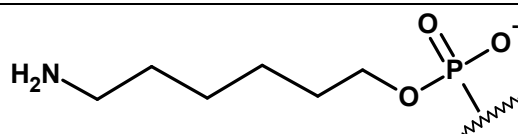
Cuando se coloca internamente:



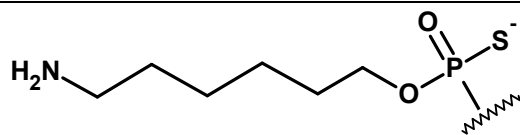
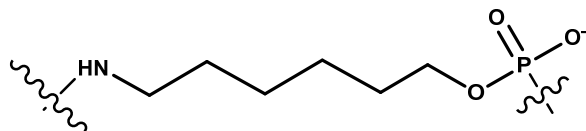
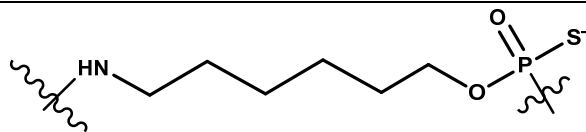
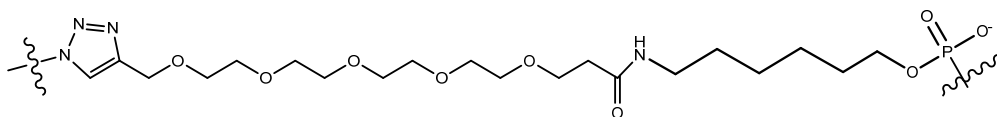
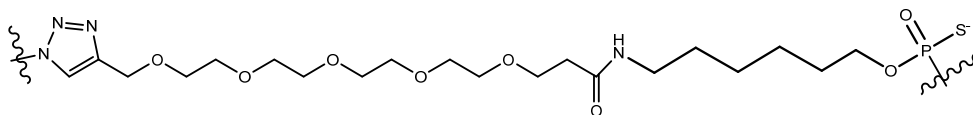
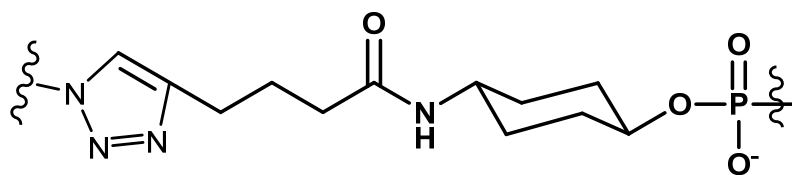
enlace hacia el extremo 5'

enlace hacia el extremo 3'

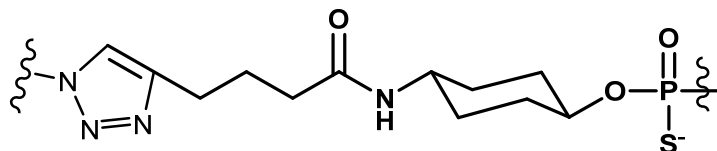
(6-SS-6)



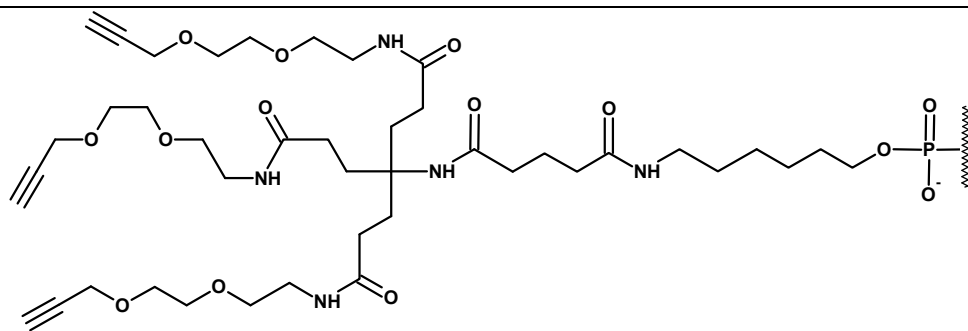
(NH2-C6)

(NH₂-C₆)_s-C₆--C₆s--L₆-C₆--L₆-C₆s-

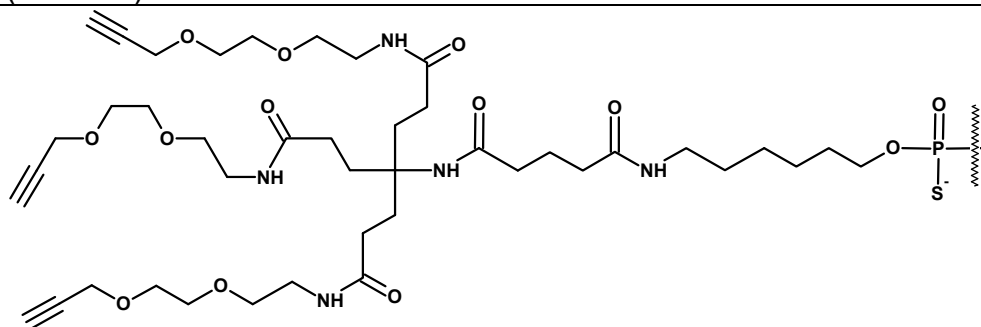
-Alk-cyHex-



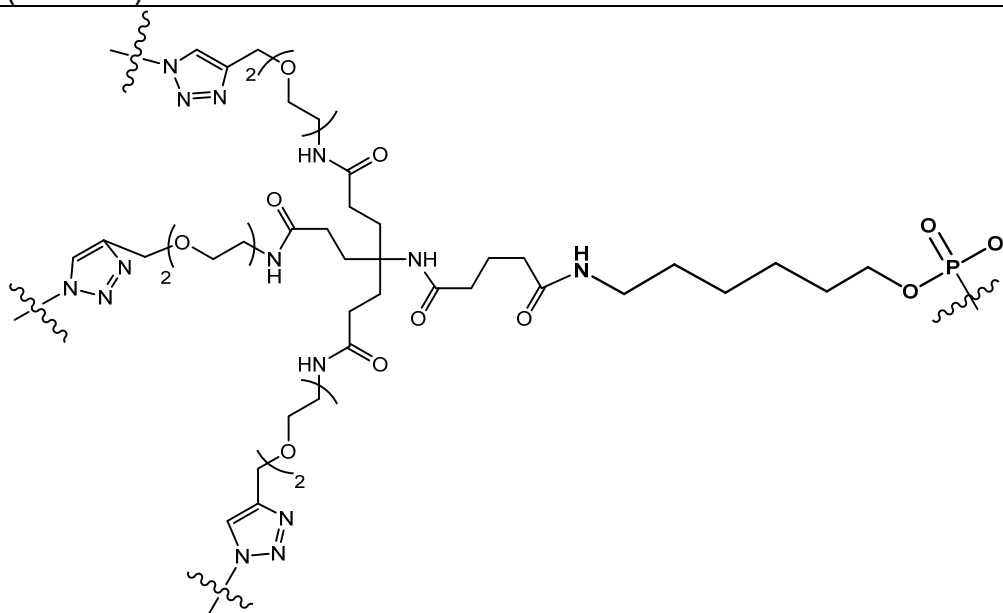
-Alk-cyHex-



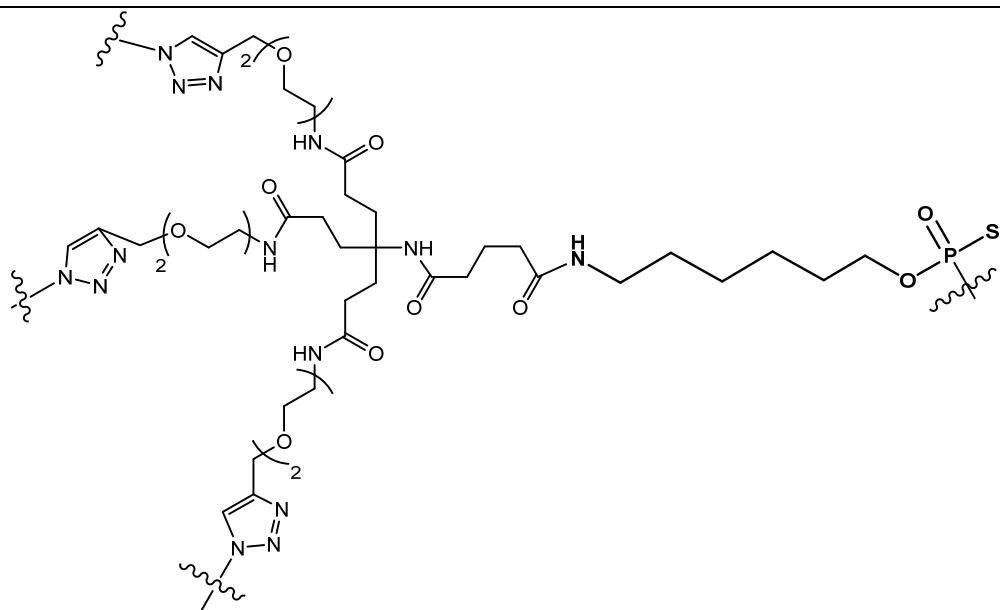
(TriAlk14)



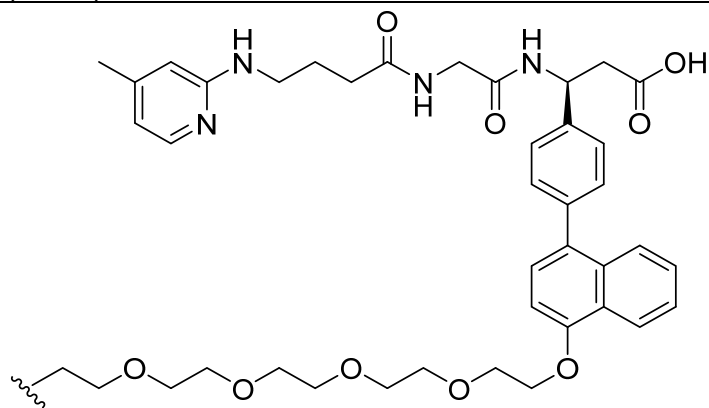
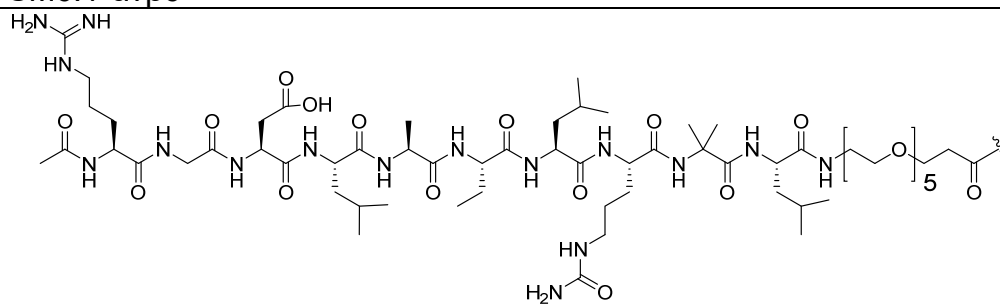
(TriAlk14)s

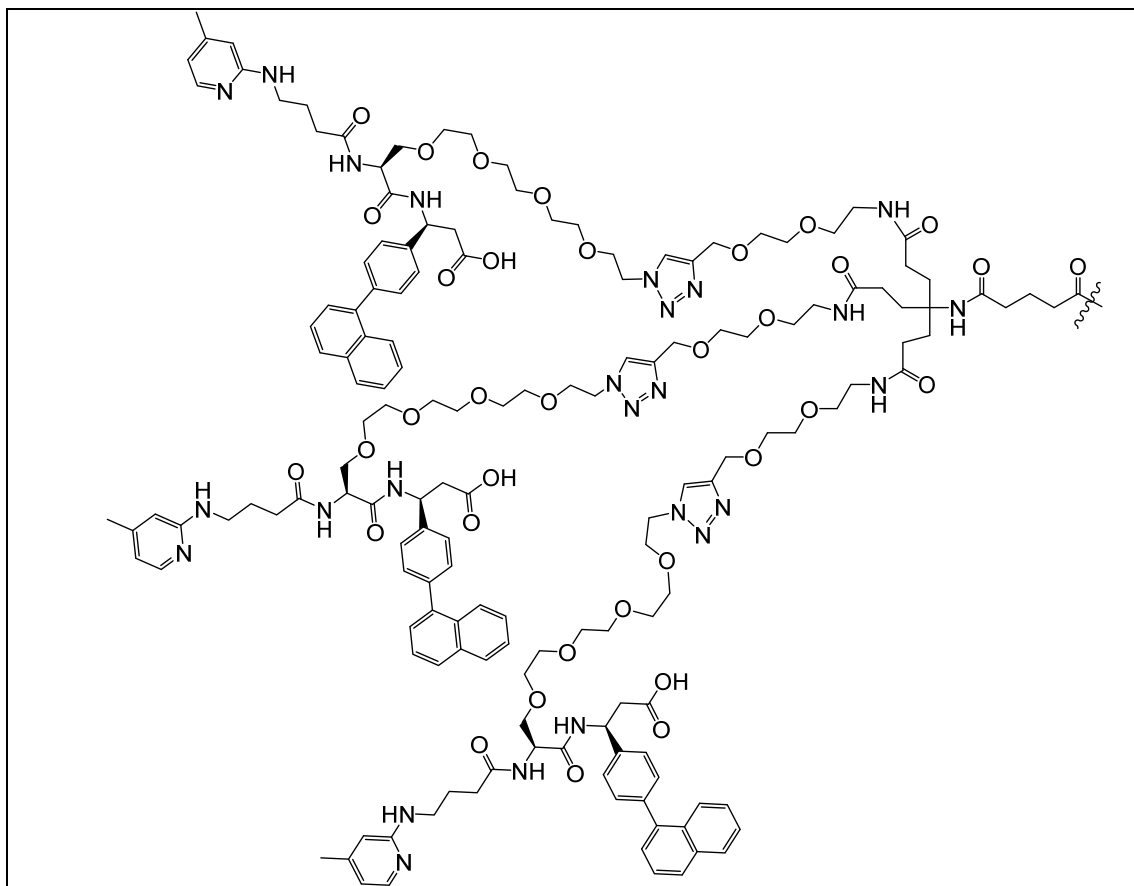


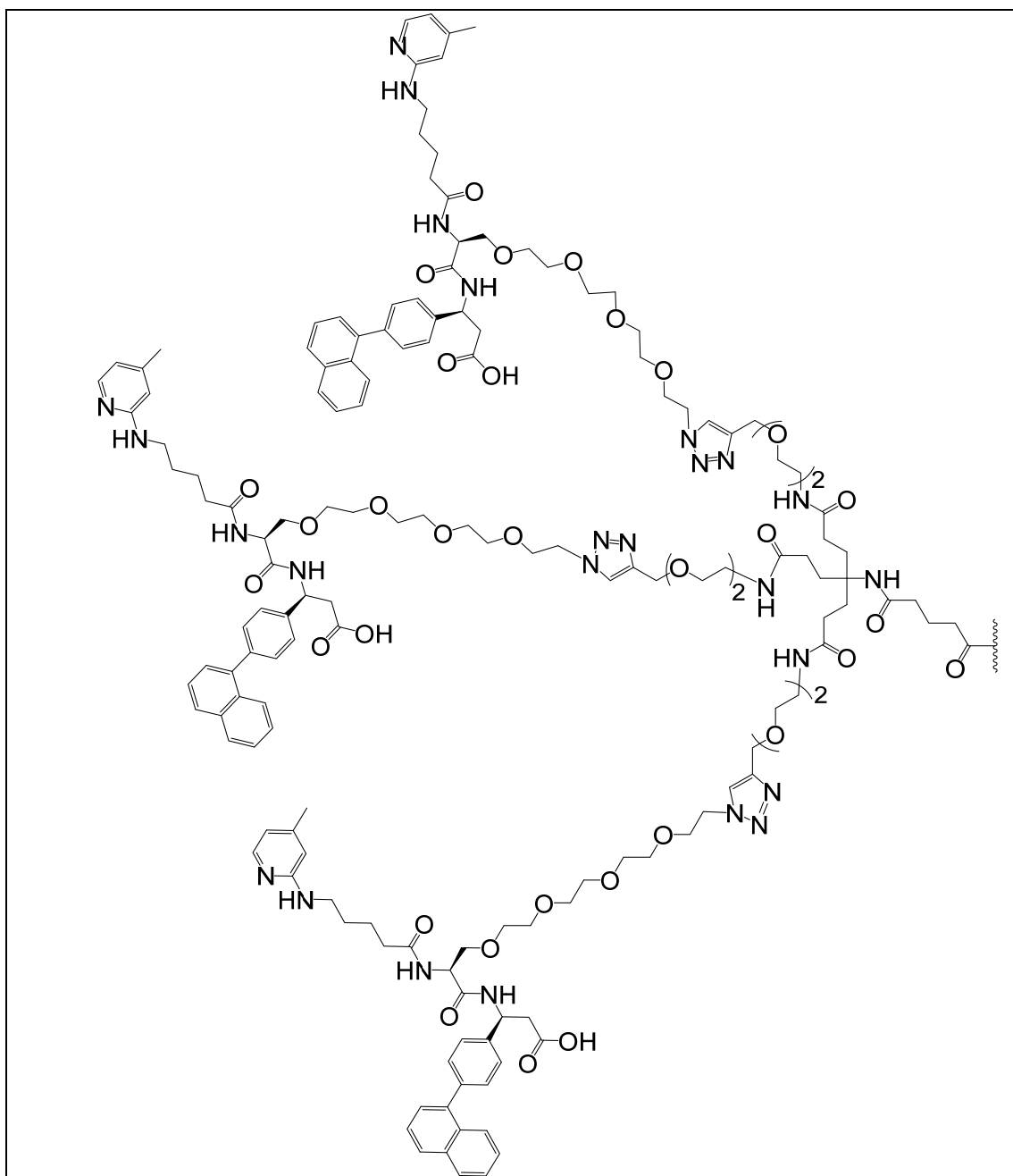
(TA14)

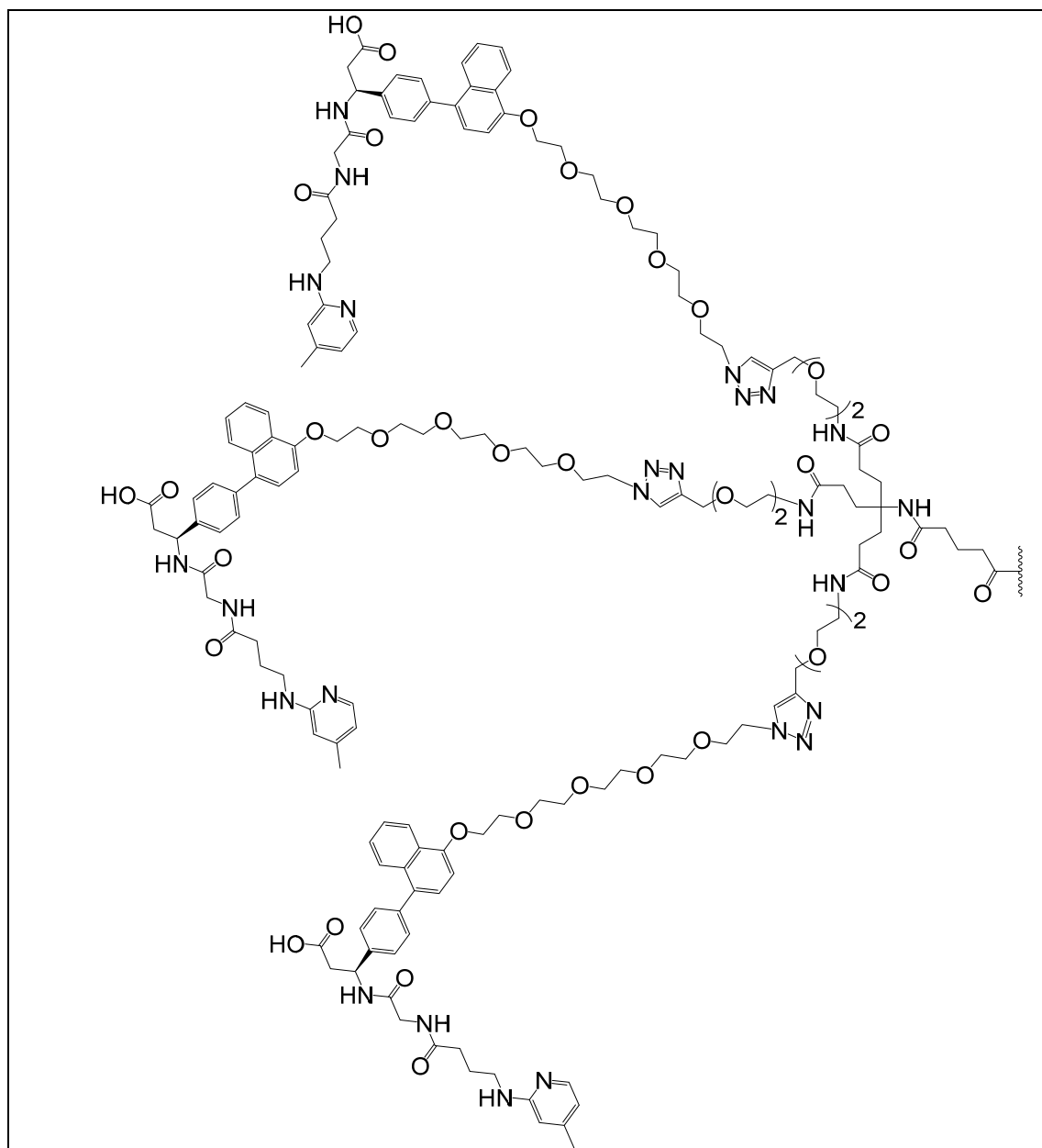


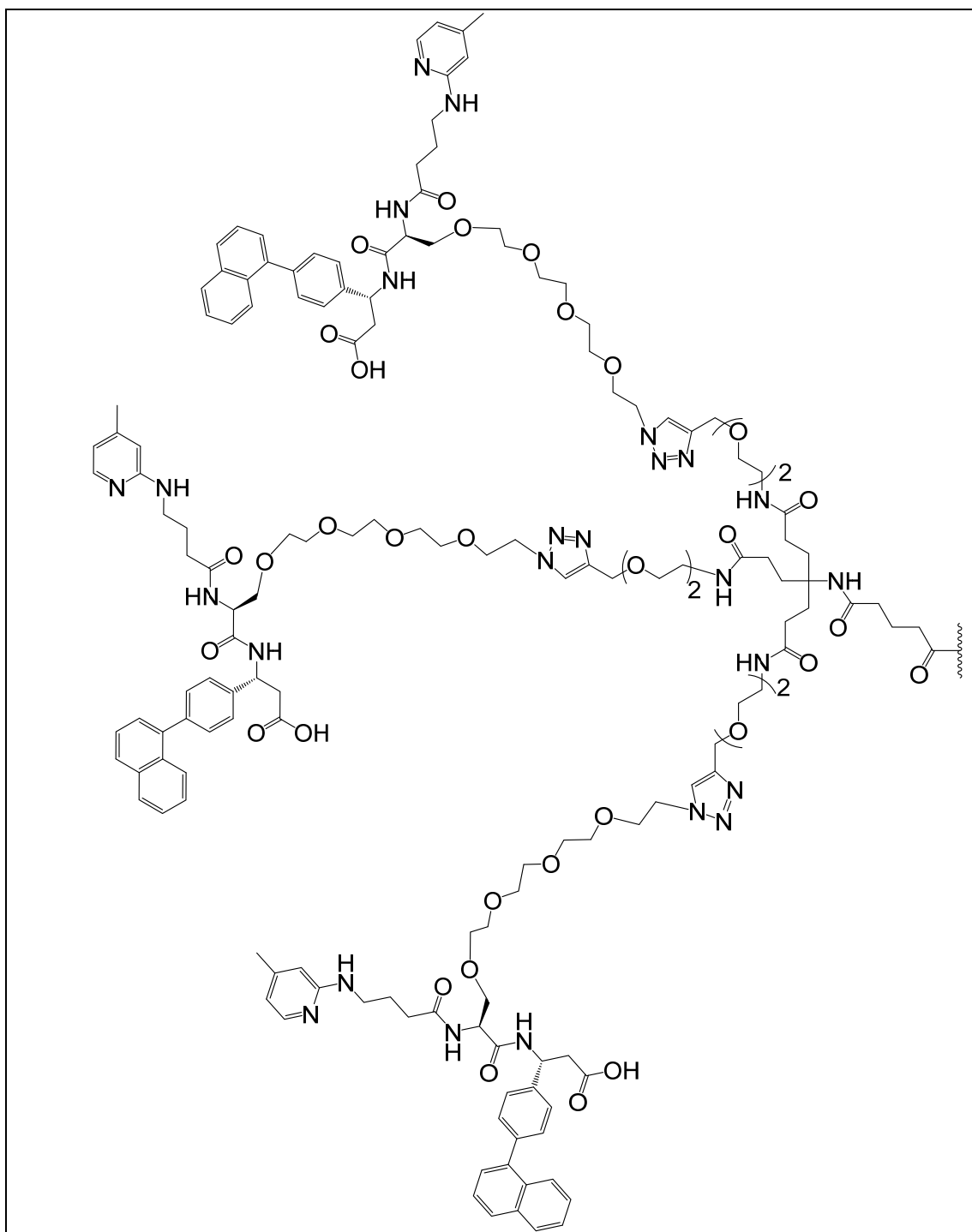
(TA14)s

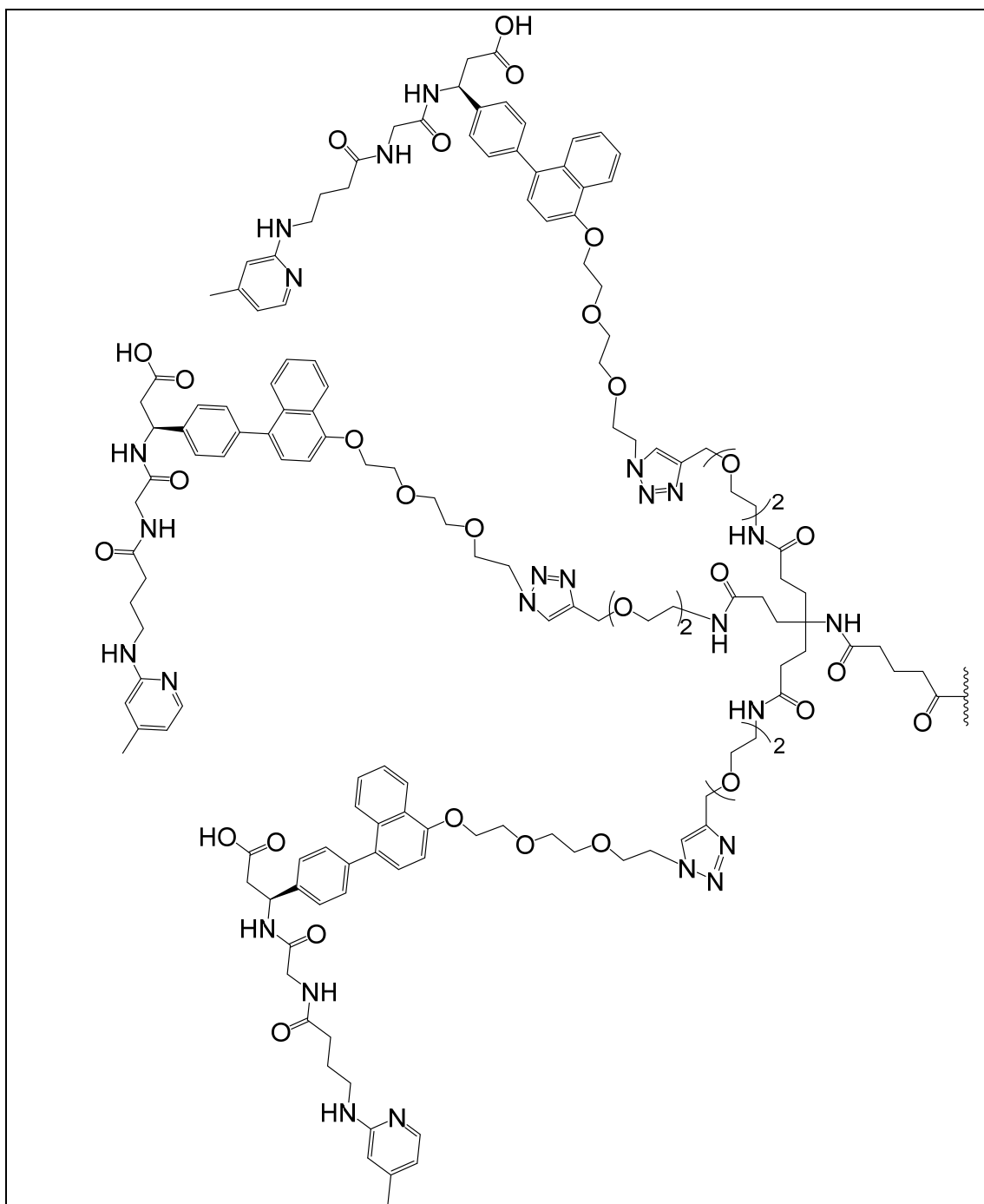
SM6.1- α v β 6 α v β 6-pep1

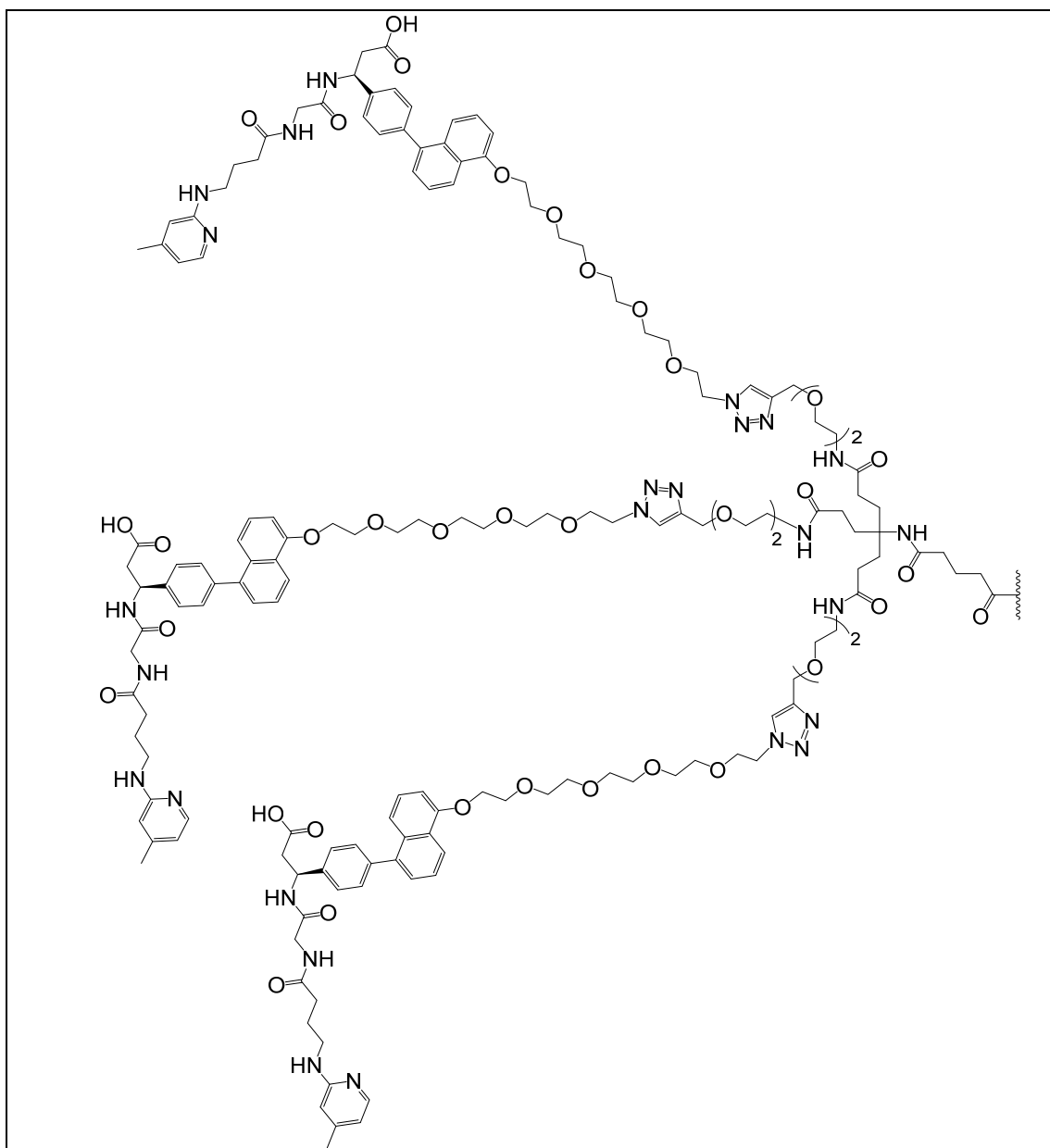


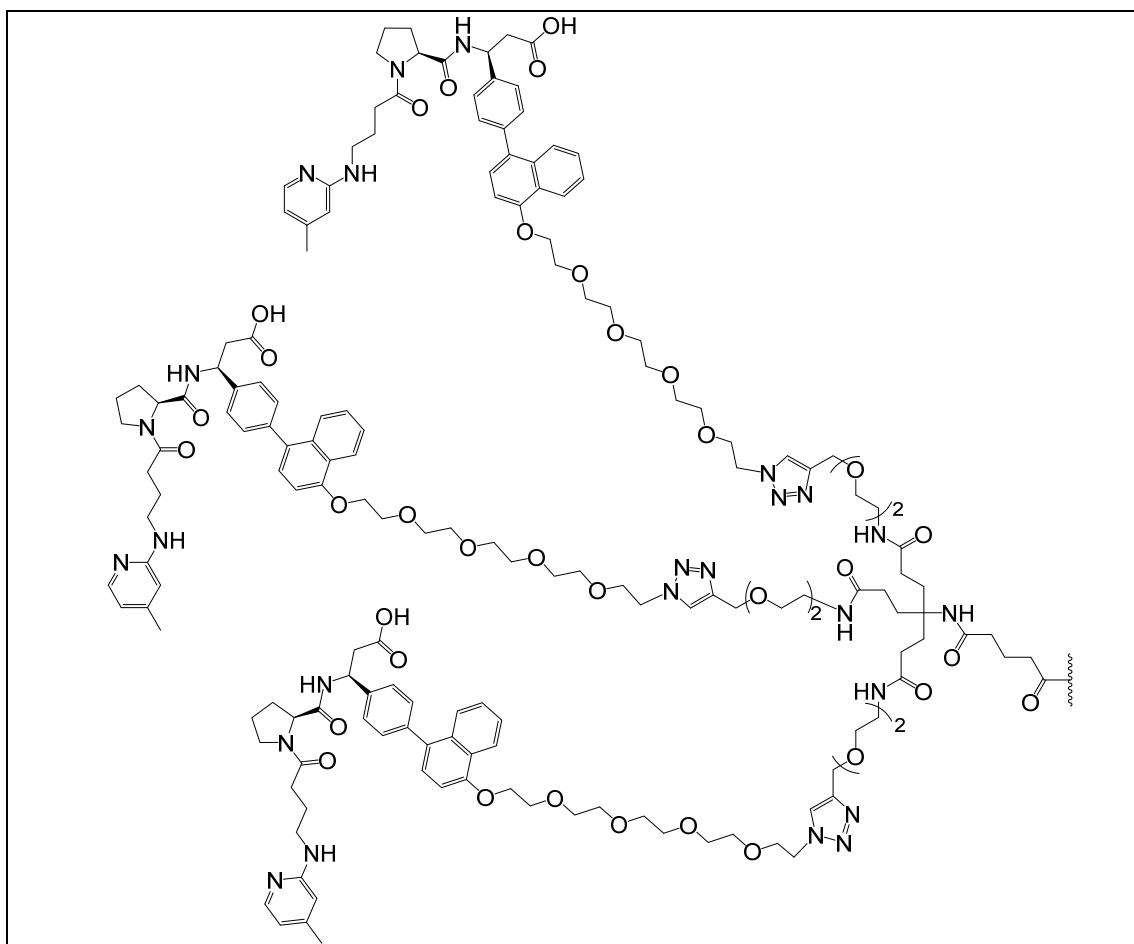


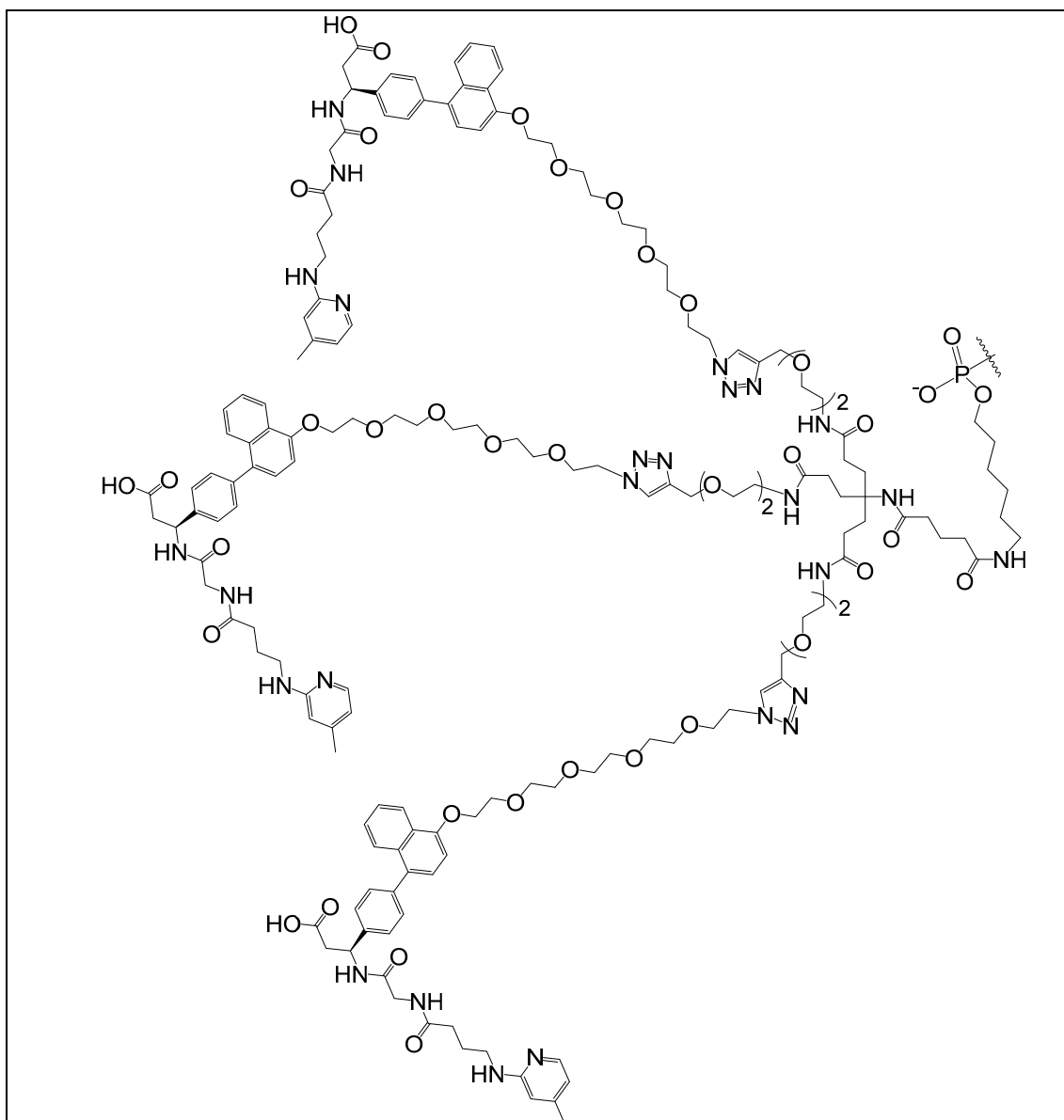












[0179] Alternativamente, se pueden usar otros grupos de enlace conocidos en la técnica. En muchos casos, los grupos de enlace pueden adquirirse comercialmente o de forma alternativa, se incorporan a fosforamiditos de nucleótidos disponibles comercialmente. (Véase, *p. ej.*, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional n.º WO 2019/161213, que se incorpora de referencia en el presente documento en su totalidad).

[0180] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE se administra sin estar conjugado con un ligando dirigido o modulador farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) (denominado “no marcado” o “agente de RNAi no marcado”).

[0181] En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE se conjuga con un grupo selectivo, un grupo de enlace, un modulador PK y/u otro grupo no nucleotídico para facilitar la administración del agente de RNAi de RAGE a la célula o tejido de elección, por ejemplo, a una célula epitelial *in vivo*. En algunas realizaciones, un agente de RNAi de RAGE se conjuga con un grupo selectivo donde el grupo selectivo incluye un ligando dirigido a integrinas. En algunas realizaciones, el ligando dirigido a la integrina es un ligando dirigido a la integrina $\alpha\beta6$. En algunas realizaciones, un grupo selectivo incluye uno o más ligandos dirigidos a la integrina $\alpha\beta6$.

[0182] En algunas realizaciones, se puede usar un vehículo de administración para administrar un agente de RNAi a una célula o tejido. Un vehículo de administración es un compuesto que mejora la administración del agente RNAi a una célula o tejido. Un vehículo de administración puede incluir, o consistir en, a mero título enunciativo: un polímero, tal como un polímero anfipático, un polímero activo de membrana, un péptido, un péptido de melitina, un péptido similar a la melitina (MLP), un lípido, un polímero o péptido modificado reversiblemente o una poliamina activa de la membrana modificada reversiblemente.

[0183] En algunas realizaciones, los agentes de RNAi se pueden combinar con lípidos, nanopartículas, polímeros, liposomas, micelas, DPC u otros sistemas de administración disponibles en la técnica para la administración de ácidos nucleicos. Los agentes de RNAi también pueden conjugarse químicamente con grupos dirigidos, lípidos (incluidos, a mero título enunciativo, el colesterilo y derivados del colesterilo), encapsularse en nanopartículas, liposomas, micelas, conjugarse con polímeros o DPC (véase, por ejemplo, WO 2000/053722, WO 2008/022309, WO 2011/104169 y WO 2012/083185, WO 2013/032829, WO 2013/158141, cada uno de los cuales se incorpora de referencia en el presente documento), por iontoforesis o por incorporación en otros vehículos o sistemas de administración disponibles en la técnica, tales

como hidrogeles, ciclodextrinas, nanocápsulas biodegradables, microesferas bioadhesivas o vectores proteínicos. En algunas realizaciones, los agentes de RNAi pueden conjugarse con anticuerpos que tengan afinidad por las células epiteliales pulmonares. En algunas realizaciones, los agentes de RNAi pueden unirse a ligandos dirigidos que tengan afinidad por las células epiteliales pulmonares o receptores presentes en las células epiteliales pulmonares.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

[0184] Los agentes RNAi de RAGE descritos en el presente documento se pueden preparar como composiciones o formulaciones farmacéuticas (también denominados en el presente documento como “medicamentos”). En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un agente de RNAi de RAGE. Estas composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en la inhibición de la expresión del mRNA de AGER objetivo en una célula efectora, un grupo de células, un tejido o un organismo. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de la reducción de la concentración del mRNA de objetivo o de la inhibición de la expresión del gen objetivo. Las composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar a un sujeto en riesgo de contraer una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de la reducción de la cantidad del mRNA objetivo o de una inhibición en la expresión del gen objetivo. En una realización, el método incluye administrar un agente de RNAi de RAGE unido a un ligando dirigido, como se describe en el presente documento, a un sujeto que se va a tratar. En algunas realizaciones, se añaden uno o más de excipientes farmacéuticamente aceptables (incluidos vehículos, transportadores, diluyentes y/o polímeros de administración) a las composiciones farmacéuticas que incluyen un agente de RNAi de RAGE, lo que forma una formulación farmacéutica o medicamento adecuado para la administración *in vivo* a un sujeto, incluido un ser humano.

[0185] Las composiciones farmacéuticas que incluyen un agente RNAi de RAGE y los métodos descritos en el presente documento reducen la cantidad del mRNA objetivo en una célula, grupo de células, grupo de células, tejido, órgano o sujeto, incluso mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente RNAi de RAGE descrito en el presente documento, lo que inhibe la expresión de mRNA de AGER en el sujeto. En algunas realizaciones, se identifica previamente al sujeto o se lo diagnostica de padecer una enfermedad o trastorno que puede estar mediado, al menos en parte, por una reducción de la expresión de RAGE. En algunas realizaciones, al sujeto se le diagnostica previamente una o más enfermedades pulmonares como asma (incluido el asma grave), síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, neumonía, cáncer de pulmón o displasia broncopulmonar. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es asma grave.

[0186] En algunas realizaciones, al sujeto se le diagnostica previamente una enfermedad cardiovascular (aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica), diabetes cancerosa, enfermedad renal crónica, enfermedad neurodegenerativa, artritis reumatoide, esteatohepatitis no alcohólica, lesiones causadas por ciertas infecciones víricas, incluido el SARS-CoV-2, ciertas afecciones inflamatorias oculares o atrofia muscular esquelética.

[0187] En algunas realizaciones, al sujeto se le diagnostica previamente una o más enfermedades oculares relacionadas con la inflamación ocular.

[0188] Las realizaciones de la presente divulgación incluyen composiciones farmacéuticas para el suministro de un agente de RNAi de RAGE a una célula epitelial pulmonar *in vivo*. Dichas composiciones farmacéuticas pueden incluir, por ejemplo, un agente de RNAi de RAGE conjugado con un grupo selectivo que comprende un ligando dirigido a integrina. En algunas

realizaciones, el ligando dirigido a la integrina comprende un ligando de integrina $\alpha v\beta 6$.

[0189] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas que incluyen un agente de RNAi de RAGE se utilizan para tratar o gestionar presentaciones clínicas en un sujeto que se beneficiaría de la inhibición de la expresión de RAGE. En algunas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz o de forma profiláctica de una o más de composiciones farmacéuticas a un sujeto que necesita tal tratamiento. En algunas realizaciones, la administración de cualquiera de los agentes de RNAi de RAGE descritos puede usarse para disminuir el número, la gravedad y/o la frecuencia de los síntomas de una enfermedad en un sujeto.

[0190] En algunas realizaciones, los agentes de RNAi de RAGE descritos se combinan opcionalmente con una o más terapéuticas adicionales (es decir, segunda, tercera, etc.). Una segunda terapia puede ser otro agente de RNAi de RAGE (p. ej., un agente de RNAi de RAGE dirigido a una secuencia diferente dentro de un gen AGER (RAGE)). En algunas realizaciones, un segundo agente terapéutico puede ser un agente de RNAi dirigido al gen AGER. Otro medicamento también puede ser un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo y/o un aptámero. Los agentes de RNAi de RAGE, con o sin uno o más de medicamentos extras, pueden combinarse con uno o más de excipientes para formar composiciones farmacéuticas.

[0191] Las composiciones farmacéuticas descritas que incluyen un agente de RNAi de RAGE pueden usarse para tratar al menos un síntoma en un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de la reducción o inhibición de la expresión del mRNA de AGER. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más de composiciones farmacéuticas que incluyen un agente de RNAi de RAGE, tratando así el síntoma. En otras realizaciones, al sujeto se le administra una

cantidad profilácticamente eficaz de uno o más de agentes de RNAi de RAGE, previniendo o inhibiendo así al menos un síntoma.

[0192] En algunas realizaciones, uno o más de los agentes de RNAi de RAGE descritos se administran a un mamífero en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el mamífero es un humano.

[0193] La vía de administración es la vía por la que un agente de RNAi de RAGE entra en contacto con el organismo. En general, los métodos de administración de fármacos, oligonucleótidos y ácidos nucleicos para el tratamiento de un mamífero son bien conocidos en la técnica y se pueden aplicar a la administración de las composiciones descritas en el presente documento. Los agentes RNAi de RAGE descritos en el presente documento se pueden administrar a través de cualquier vía adecuada en una preparación debidamente adaptada a la vía particular. Así, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran por inhalación, administración intranasal, administración intratraqueal o administración por aspiración orofaríngea. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante inyección, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraarticular, intraocular o intraperitoneal, o por vía tópica.

[0194] Las composiciones farmacéuticas que incluyen un agente de RNAi de RAGE descrito en el presente documento pueden administrarse a una célula, grupo de células, tejido o sujeto mediante tecnologías de administración de oligonucleótidos conocidas en la técnica. En general, cualquier método adecuado reconocido en la técnica para administrar una molécula de ácido nucleico (*in vitro* o *in vivo*) puede adaptarse para su uso con las composiciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, la administración puede ser por administración local (p. ej., inyección directa, implantación o administración tópica), administración sistémica o vía subcutánea, intravenosa, intraperitoneal

o parenteral, incluida la vía intracraneal (p. ej., intraventricular, intraparenquimatosa e intratecal), intramuscular, transdérmica, aérea (aerosol), administración nasal, oral, rectal o tópica (incluida la administración bucal y sublingual). En algunas realizaciones, las composiciones se administran por medio de inhalación, administración intranasal, administración por aspiración orofaríngea o administración intratraqueal. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se desea que los agentes de RNAi de RAGE descritos en el presente documento inhiban la expresión de un gen AGER en el epitelio pulmonar, para lo cual es particularmente adecuada y ventajosa la administración por inhalación (p. ej., mediante un dispositivo inhalador, tal como un inhalador de dosis medida o un nebulizador, tal como un nebulizador de chorro o de malla vibratoria, o un inhalador de niebla suave).

[0195] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se formulan para su administración a un sujeto.

[0196] Como se usa en el presente documento, una composición farmacéutica o medicamento incluye una cantidad farmacológicamente eficaz de al menos uno de los compuestos terapéuticos descritos y uno o más de excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes) son sustancias distintas del ingrediente farmacéutico activo (API, producto terapéutico, p. ej., agente RNAi de RAGE) que se incluyen intencionalmente en el sistema de administración de fármacos. Los excipientes no ejercen o no tienen la intención de ejercer un efecto terapéutico con la dosis prevista. Los excipientes pueden actuar para a) contribuir al procesamiento del sistema de administración de fármacos durante la fabricación, b) proteger, respaldar o aumentar la estabilidad, biodisponibilidad o aceptabilidad del API por parte del paciente, c) contribuir a la identificación del producto y/o d) mejorar cualquier otro atributo de la seguridad general, la eficacia o la administración del

API durante el almacenamiento o uso. Un excipiente farmacéuticamente aceptable puede o no ser una sustancia inerte.

[0197] Los excipientes incluyen, a mero título enunciativo: potenciadores de la absorción, antiadherentes, agentes antiespumantes, antioxidantes, aglutinantes, agentes tamponantes, transportadores, agentes de recubrimiento, colorantes, potenciadores de la administración, polímeros de administración, detergentes, dextrano, dextrosa, diluyentes, desintegrantes, emulsionantes, extendedores, rellenos, saborizantes, deslizantes, humectantes, lubricantes, aceites, polímeros, conservantes, solución salina, sales, solventes, azúcares, tensioactivos, agentes de suspensión, matrices de liberación sostenida, edulcorantes, agentes espesantes, agentes de tonicidad, vehículos, agentes repelentes del agua y agentes humectantes.

[0198] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (en los casos en que son hidrosolubles) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor® ELTM (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe protegerse de la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El transportador puede ser un solvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), y mezclas adecuadas de estos. Se puede mantener el nivel de fluidez adecuado a través de, por ejemplo, el uso de un recubrimiento, tal como la lecitina, a través del mantenimiento del tamaño de partícula deseado en el caso de las dispersiones y con el uso de surfactantes. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol y cloruro de sodio en la composición. La absorción

prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse al incluir en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[0199] Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un solvente apropiado con una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtro. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes que se requieran de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación incluyen secado al vacío y liofilización que produce un polvo del principio activo más cualquier otro ingrediente deseado de una solución previamente filtrada en un medio estéril de este.

[0200] Las formulaciones adecuadas para la administración intraarticular pueden presentarse en forma de una preparación acuosa estéril del fármaco que puede estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de suspensión acuosa microcristalina. También se pueden usar formulaciones liposomales o sistemas de polímeros biodegradables para presentar el fármaco para administración tanto intraarticular como oftálmica.

[0201] Las formulaciones adecuadas para la administración por inhalación pueden prepararse al incorporar el compuesto activo en la cantidad deseada en un disolvente apropiado, seguido de filtración estéril. En general, las formulaciones para administración por inhalación son soluciones estériles a pH fisiológico y tienen baja viscosidad (< 5 cP). Pueden añadirse sales a la formulación para equilibrar la tonicidad. En algunos casos, pueden añadirse tensioactivos o cosolventes para aumentar la solubilidad del compuesto activo y mejorar las características del aerosol. En algunos casos, se pueden añadir

excipientes para controlar la viscosidad con el fin de asegurar el tamaño y la distribución de las gotas nebulizadas.

[0202] En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas que incluyen los agentes de RNAi de RAGE divulgados en el presente documento adecuados para la administración por inhalación pueden prepararse en agua para inyección (agua estéril) o un tampón acuoso de fosfato sódico (por ejemplo, el agente de RNAi de RAGE formulado en 0,5 mM de fosfato sódico monobásico, 0,5 mM de fosfato sódico dibásico, en agua).

[0203] Los compuestos activos se pueden preparar con transportadores que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etileno y vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Las suspensiones liposomales también se pueden usar como transportadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse según métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos n.º 4,522,811.

[0204] Los agentes RNAi de RAGE se pueden formular en composiciones en forma de unidades farmacéuticas para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. El término “forma farmacéutica” hace referencia a unidades físicamente diferenciadas que funcionan como dosificaciones unitarias para el sujeto que debe tratarse; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo que se calcula para producir el efecto terapéutico deseado, en conjunto con un transportador farmacéutico adecuado. Las especificaciones para las formas de unidades farmacéuticas de la divulgación están determinadas y dependen directamente de las características únicas del compuesto activo y

del efecto terapéutico que se desea lograr, y de las limitaciones inherentes en la técnica de preparar tal compuesto activo para el tratamiento de pacientes.

[0205] Una composición farmacéutica puede contener otros componentes adicionales que se encuentran habitualmente en las composiciones farmacéuticas. Dichos otros componentes incluyen, a mero título enunciativo: antipruríticos, astringentes, anestésicos locales o agentes antiinflamatorios (p. ej., antihistamínico, difenhidramina, etc.). También se prevé que las células, tejidos u órganos aislados que expresan o comprenden los agentes de RNAi definidos en el presente documento pueden usarse como “composiciones farmacéuticas”. Como se usan en el presente documento, “cantidad farmacológicamente eficaz”, “cantidad terapéuticamente eficaz” o simplemente “cantidad eficaz” se refieren a esa cantidad de un agente RNAi necesaria para producir un resultado farmacológico, terapéutico o preventivo.

[0206] En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden además la etapa de administrar un segundo tratamiento o terapia además de administrar un agente de RNAi descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es otro agente de RNAi de RAGE (p. ej., un agente de RNAi de RAGE que se dirige a una secuencia diferente dentro del objetivo de RAGE). En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico puede ser un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo y/o un aptámero.

[0207] En algunas realizaciones, se describen en el presente documento composiciones que incluyen una combinación o cóctel de al menos dos agentes de RNAi de RAGE con secuencias diferentes. En algunas realizaciones, los dos o más agentes de RNAi de RAGE están unidos cada uno por separado e independientemente a grupos dirigidos. En algunas realizaciones, los dos o más agentes RNAi de RAGE están unidos cada uno a grupos dirigidos que incluyen o consisten en ligandos dirigidos a integrinas. En algunas realizaciones, los dos

o más agentes de RNAi de RAGE están unidos cada uno a grupos dirigidos que incluyen o consisten en ligandos dirigidos a la integrina $\alpha v \beta 6$.

[0208] En el presente documento se describen composiciones para la administración de agentes de RNAi de RAGE a células epiteliales pulmonares. Además, en el presente documento se describen en general composiciones para la administración de agentes de RNAi de RAGE a células, incluidas células epiteliales renales y/o células epiteliales del tracto gastrointestinal o reproductor y/o células epiteliales de la superficie ocular en el ojo, *in vivo*.

[0209] En general, una cantidad eficaz de un agente de RNAi de RAGE divulgado en el presente documento estará en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal/dosis depositada, p. ej., de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal/dosis depositada. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un agente de RNAi de RAGE estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 3,0 mg/kg de peso corporal por dosis depositada. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un agente de RNAi de RAGE estará en el intervalo de aproximadamente 0,03 mg/kg a aproximadamente 2,0 mg/kg de peso corporal por dosis depositada. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un agente de RNAi de RAGE estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mg/kg de dosis depositada por peso corporal. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un agente de RNAi de RAGE estará en el intervalo de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 1,0 mg/kg de dosis depositada por peso corporal. La cantidad administrada también dependerá probablemente de variables tales como el estado de salud general del paciente, la eficacia biológica relativa del compuesto administrado, la formulación del fármaco, la presencia y tipos de excipientes en la formulación y la vía de administración. Además, debe entenderse que la dosificación inicial administrada puede incrementarse más allá de la concentración superior anterior para alcanzar rápidamente las concentraciones

deseadas en sangre o tejido, o la dosificación inicial puede ser menor que la óptima. En algunas realizaciones, se administra una dosis diaria. En algunas realizaciones, se administra una dosis semanal. En otras realizaciones, se administra una dosis quincenalmente, trisemanalmente, una vez al mes o una vez al trimestre (es decir, una vez cada tres meses).

[0210] Para el tratamiento de enfermedades o para la formación de un medicamento o composición para el tratamiento de una enfermedad, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento que incluyen un agente de RNAi de RAGE pueden combinarse con un excipiente o con un segundo agente terapéutico o tratamiento que incluye, a mero título enunciativo: a un segundo u otro agente de RNAi, un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un péptido y/o un aptámero.

[0211] Los agentes RNAi de RAGE descritos, cuando se añaden a excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, pueden envasarse en equipos, contenedores, paquetes o dosificadores. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden envasarse en polvo seco o inhaladores en aerosol, otros inhaladores de dosis medidas, nebulizadores, jeringas precargadas o viales.

Métodos de tratamiento e inhibición de la expresión de RAGE

[0212] Los agentes RNAi de RAGE descritos en el presente documento se pueden usar para tratar a un sujeto (p. ej., un ser humano u otro mamífero) con una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de la administración del agente RNAi. En algunas realizaciones, los agentes de RNAi divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar a un sujeto (p. ej., un humano) que se beneficiaría de una reducción y/o inhibición en la expresión de mRNA de AGER y/o una reducción en los niveles de receptores RAGE.

[0213] En algunas realizaciones, los agentes de RNAi divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar a un sujeto (p. ej., un humano) que tiene una enfermedad o trastorno para el que el sujeto se beneficiaría de la

reducción de los receptores RAGE, que incluyen, a mero título enunciativo, enfermedades pulmonares tales como asma (incluido el asma grave), síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis pulmonar idiopática, cáncer de pulmón, displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o fibrosis quística. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es asma grave. En algunas realizaciones, al sujeto se le ha diagnosticado previamente una enfermedad cardiovascular (aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica), cáncer, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad neurodegenerativa, artritis reumatoide, esteatohepatitis no alcohólica, lesiones causadas por determinadas infecciones víricas, incluido el SARS-CoV-2, determinadas afecciones inflamatorias oculares o atrofia muscular esquelética. El tratamiento de un sujeto puede incluir tratamiento terapéutico y/o profiláctico. Al sujeto se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera o más de agentes RNAi de RAGE descritos en el presente documento. El sujeto puede ser un ser humano, un paciente o un paciente humano. El sujeto puede ser un adulto, un adolescente, un niño o un bebé. La administración de una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede ser a un ser humano o animal.

[0214] Se conoce que el aumento de la actividad de RAGE en la membrana promueve la inflamación en los tejidos. En algunas realizaciones, los agentes de RNAi de RAGE descritos se usan para tratar al menos un síntoma mediado al menos en parte por una reducción en el contenido de RAGE, en un sujeto. Al sujeto se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los agentes de RNAi de RAGE descritos. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra una cantidad profilácticamente eficaz de una cualquiera o más de los agentes de RNAi descritos, tratando así al sujeto mediante la prevención o inhibición de al menos un síntoma.

[0215] En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para el tratamiento de enfermedades, trastornos,

afecciones o estados patológicos mediados al menos en parte por la expresión del gen AGER, en un paciente que necesita de este, donde los métodos incluyen administrar al paciente cualquier de los agentes de RNAi de RAGE descritos en el presente documento.

[0216] En algunas realizaciones, los agentes de RNAi de RAGE se usan para tratar o manejar una presentación clínica o estado patológico en un sujeto, donde la presentación clínica o estado patológico está mediado al menos en parte por una reducción en la expresión de RAGE. Al sujeto se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los agentes RNAi de RAGE o composiciones que contienen agentes RNAi de RAGE descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el método comprende administrar una composición que comprende un agente de RNAi de RAGE descrito en el presente documento a un sujeto que se va a tratar.

[0217] En un aspecto adicional, la divulgación presenta métodos de tratamiento (incluido el tratamiento profiláctico o preventivo) de enfermedades o síntomas que pueden abordarse mediante una reducción del contenido del receptor RAGE, los métodos que comprenden administrar a un sujeto necesita de este, un agente de RNAi de RAGE que incluye una cadena antisentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias de la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 10. En el presente documento también se describen composiciones para usar en tales métodos.

[0218] Los agentes de RNAi de RAGE descritos y/o las composiciones que incluyen agentes de RNAi de RAGE pueden usarse en métodos para el tratamiento terapéutico de enfermedades o afecciones causadas por cantidad de actividad del receptor de RAGE aumentados o elevados. Dichos métodos incluyen la administración de un agente de RNAi de RAGE, tal como se describe en el presente documento a un sujeto, p. ej., un sujeto humano o animal.

[0219] En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos para el tratamiento (incluido el tratamiento profiláctico) de un estado patológico (tal como

una afección o enfermedad) mediado al menos en parte por la expresión de RAGE, donde los métodos incluyen administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de RNAi que incluye una cadena antisentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias de la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 10.

[0220] En algunas realizaciones, en el presente documento se describen métodos para inhibir la expresión de un gen AGER, donde los métodos incluyen administrar a una célula un agente de RNAi que incluye una cadena antisentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias de la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 10.

[0221] En algunas realizaciones, en el presente documento se describen métodos para el tratamiento (incluido el tratamiento profiláctico) de un estado patológico mediado al menos en parte por la expresión de RAGE, donde los métodos incluyen administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de RNAi que incluye una cadena sentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias de la Tabla 2, Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 o Tabla 10.

[0222] En algunas realizaciones, en el presente documento se describen métodos para inhibir la expresión de un gen AGER, donde los métodos comprenden administrar a una célula un agente de RNAi que incluye una cadena sentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias de la Tabla 2, Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 o Tabla 10.

[0223] En algunas realizaciones, se desvelan en el presente documento métodos para el tratamiento (incluido el tratamiento profiláctico) de un estado patológico mediado al menos en parte por la expresión de RAGE, donde los métodos incluyen administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de RNAi que incluye una cadena sentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias de la Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 o

Tabla 10, y una cadena antisentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias de la Tabla 3 o Tabla 10.

[0224] En algunas realizaciones, se divulgan en el presente documento métodos para inhibir la expresión de un gen AGER (RAGE), donde los métodos incluyen administrar a una célula un agente de RNAi que incluye una cadena sentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias de la Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 o Tabla 10, y una cadena antisentido que comprende la secuencia de cualquiera de las secuencias de la Tabla 3 o Tabla 10.

[0225] En algunas realizaciones, se divulgan en el presente documento métodos para inhibir la expresión de un gen AGER, donde los métodos incluyen administrar a un sujeto un agente de RNAi de RAGE que incluye una cadena sentido que consiste en la secuencia de nucleobase de cualquiera de las secuencias de la Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 o Tabla 10, y la cadena antisentido que consiste en la secuencia de nucleobase de cualquiera de las secuencias de la Tabla 3 o Tabla 10. En otras realizaciones, se divulgan en el presente documento métodos para inhibir la expresión de un gen AGER, donde los métodos incluyen administrar a un sujeto un agente de RNAi de RAGE que incluye una cadena sentido que consiste en la secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 o Tabla 10, y la cadena antisentido que consiste en la secuencia modificada de cualquiera de las secuencias modificadas en la Tabla 3 o Tabla 10.

[0226] En algunas realizaciones, se divulgan en el presente documento métodos para inhibir la expresión de un gen AGER en una célula, donde los métodos incluyen administrar uno o más agentes de RNAi de RAGE que comprenden una estructura dúplex de uno de los dúplex establecidos en las Tablas 7A, 7B, 8, 9A, 9B y 10.

[0227] En algunas realizaciones, el nivel de expresión génica y/o el nivel de mRNA de un gen AGER en ciertas células epiteliales del sujeto al que se administra un agente de RNAi de RAGE descrito se reduce en al menos

aproximadamente un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más del 99%, en relación con el sujeto antes de que se le administrara el agente de RNAi de RAGE o con un sujeto que no recibió el agente de RNAi de RAGE. En algunas realizaciones, los niveles del receptor RAGE o de la proteína RAGE en ciertas células epiteliales de un sujeto al que se administra un agente de RNAi de RAGE descrito se reducen en al menos aproximadamente un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más del 99%, en relación con el sujeto antes de que se le administrara el agente de RNAi de RAGE o con un sujeto que no recibió el agente de RNAi de RAGE. El contenido de expresión génica, proteica y/o el contenido de mRNA en el sujeto pueden reducirse en una célula, grupo de células y/o tejido del sujeto. En algunas realizaciones, la cantidad de mRNA de AGER en ciertas células epiteliales del sujeto al que se ha administrado un agente de RNAi de RAGE descrito se reducen en al menos aproximadamente un 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 98% en relación con el sujeto antes de que se le administrara el agente de RNAi de RAGE o con un sujeto que no recibe el agente de RNAi de RAGE.

[0228] La reducción de la expresión génica, mRNA y cantidad de proteína puede evaluarse mediante cualquier método conocido en la técnica. La reducción o disminución del nivel de actividad del receptor RAGE y/o la cantidad de proteína RAGE se denominan colectivamente en el presente documento disminución, reducción o inhibición de la expresión de RAGE. Los ejemplos expuestos en el presente documento ilustran métodos conocidos para evaluar la inhibición de la expresión de RAGE y la expresión del gen AGER.

Células, tejidos órganos y organismos no humanos

[0229] Se contemplan células, tejidos, órganos y organismos no humanos que incluyen al menos uno de los agentes de RNAi de RAGE descritos en el presente documento. La célula, tejido, órgano u organismo no humano se fabrica

administrando el agente de RNAi a la célula, tejido, órgano u organismo no humano.

Otras realizaciones ilustrativas

[0230] En el presente documento se proporcionan determinadas realizaciones ilustrativas adicionales de la tecnología divulgada. Estas realizaciones son solo ilustrativas y no limitan el alcance de la presente divulgación o de las reivindicaciones adjuntas.

[0231] Realización 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 15 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de cadena antisentido descritas 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.

[0232] Realización 2. Un agente de RNAi para inhibir la expresión de un gen receptor de productos finales de glicación avanzada, que comprende:

[0233] una cadena sentido que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de un tramo de la misma longitud de nucleótidos de la SEQ ID NO:1; y una cadena antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos que es al menos parcialmente complementaria a la cadena sentido.

[0234] Realización 3. Un inhibidor de un gen AGER (RAGE) que comprende una cadena antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos que son complementarios a cualquiera de las secuencias de nucleótidos dirigidos de la Tabla 1.

[0235] Realización 4. Un agente de RNAi que comprende (I) una cadena antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de

las secuencias de nucleótidos de la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 10, y (II) una cadena sentido al menos parcialmente complementaria a la cadena antisentido.

[0236] Realización 5. Un agente de RNAi que comprende (I) una cadena antisentido que comprende, consiste en o consiste esencialmente en una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena antisentido de la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 10, y (II) una cadena sentido que comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena sentido de la Tabla 2, Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 o Tabla 10.

[0237] Realización 6. Un agente de RNAi que comprende una cadena antisentido y una cadena sentido recocidas para formar un dúplex, donde el dúplex tiene la estructura de cualquiera de los dúplex establecidos en la Tabla 7A, Tabla 7B, Tabla 8, Tabla 9 o Tabla 10.

[0238] Realización 7. un agente de RNAi capaz de inhibir la expresión de un gen receptor de productos finales de glicación avanzada que comprende:

(i) una cadena antisentido que tiene entre 18 y 49 nucleótidos de longitud que es al menos parcialmente complementaria a un receptor para el gen del receptor para productos finales de glicación avanzada (SEQ ID NO:1);

(ii) una cadena sentido que es al menos, parcialmente complementaria a la cadena antisentido; y

(iii) un ligando dirigido enlazado a la cadena sentido.

[0239] Realización 8. 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.

[0240] Realización 9. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, donde la cadena antisentido comprende los nucleótidos 2 a 18 de una cualquiera de las secuencias proporcionadas en la Tabla 2 o Tabla 3.

[0241] Realización 10. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, 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 un 85% de complementariedad sobre los 17 nucleótidos contiguos con la cadena antisentido.

[0242] Realización 11. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, donde al menos un nucleótido del agente de RNAi es un nucleótido modificado o incluye un enlace internucleósido modificado.

[0243] Realización 12. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

[0244] Realización 13. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 11 a 12, 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.

[0245] Realización 14. El agente de RNAi de la realización 12, donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos están modificados con 2'-O-metil nucleótidos, 2'-fluoro nucleótidos o combinaciones de estos.

[0246] Realización 15. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 1 a 14, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias modificadas proporcionadas en Tabla 3.

[0247] Realización 16. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 1 a 15, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias modificadas proporcionadas en Tabla 4.

[0248] Realización 17. El agente de RNAi de la realización 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.

[0249] Realización 18. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 1 a 17, 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

[0250] Realización 19. El agente de RNAi de la realización 18, donde la cadena sentido y la cadena antisentido tienen una longitud de entre 18 y 27 nucleótidos cada una.

[0251] Realización 20. El agente de RNAi de la realización 19, donde la cadena sentido y la cadena antisentido tienen una longitud de entre 18 y 24 nucleótidos cada una.

[0252] Realización 21. El agente de RNAi de la realización 20, donde la cadena sentido y la cadena antisentido tienen una longitud de 21 nucleótidos cada una.

[0253] Realización 22. El agente de RNAi de la realización 21, donde el agente de RNAi tiene dos extremos romos.

[0254] Realización 23. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 1 a 22, donde la cadena sentido comprende una o dos caperuzas terminales.

[0255] Realización 24. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 1 a 23, donde la cadena sentido comprende uno o dos residuos abásicos invertidos.

[0256] Realización 25. El agente de RNAi de la realización 8, 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.

[0257] Realización 26. El agente de RNAi de la realización 25, donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

[0258] Realización 27. El agente de RNAi de la realización 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);
 UUCAUUCUGUUCUUGC (SEQ ID NO:73);
 UUGUGUUCAGUUCCAUCCG (SEQ ID NO:7);
 UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO:9); o
 UUCAUUCUGUUCUUGCCU (SEQ ID NO:8).

[0259] Realización 28. El agente de RNAi de la realización 27, 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);
 GAGUAGGUGCUCAAAACAUCA (SEQ ID NO:20); o
 AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA (SEQ ID NO:21).

[0260] Realización 29. El agente de RNAi de la realización 27 o 28, donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

[0261] Realización 30. El agente de RNAi de la realización 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, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; cPrpu representa un 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.

[0262] Realización 31. El agente de RNAi de la realización 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, c, g, i y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af,

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

[0263] Realización 32. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 27 a 31, donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo 3' de la secuencia de nucleótidos, en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, o en ambos.

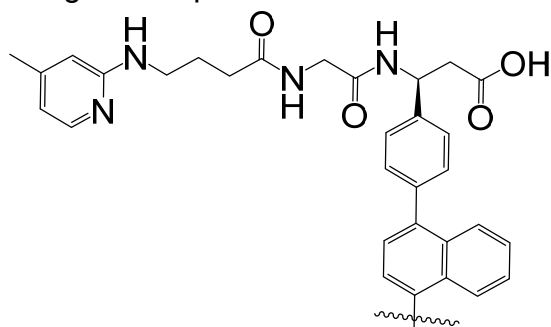
[0264] Realización 33. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 1 a 32, donde el agente de RNAi está unido a un ligando de direccionamiento.

[0265] Realización 34. El agente de RNAi de la realización 33, donde el ligando dirigido tiene afinidad por un receptor celular expresado en una célula epitelial.

[0266] Realización 35. El agente de RNAi de la realización 34, donde el ligando dirigido comprende un ligando dirigido a la integrina.

[0267] Realización 36. El agente de RNAi de la realización 35, donde el ligando dirigido a la integrina es un ligando dirigido a la integrina $\alpha v\beta 6$.

[0268] Realización 37. El agente de RNAi de la realización 36, donde el ligando dirigido comprende la estructura:



o una sal farmacéuticamente

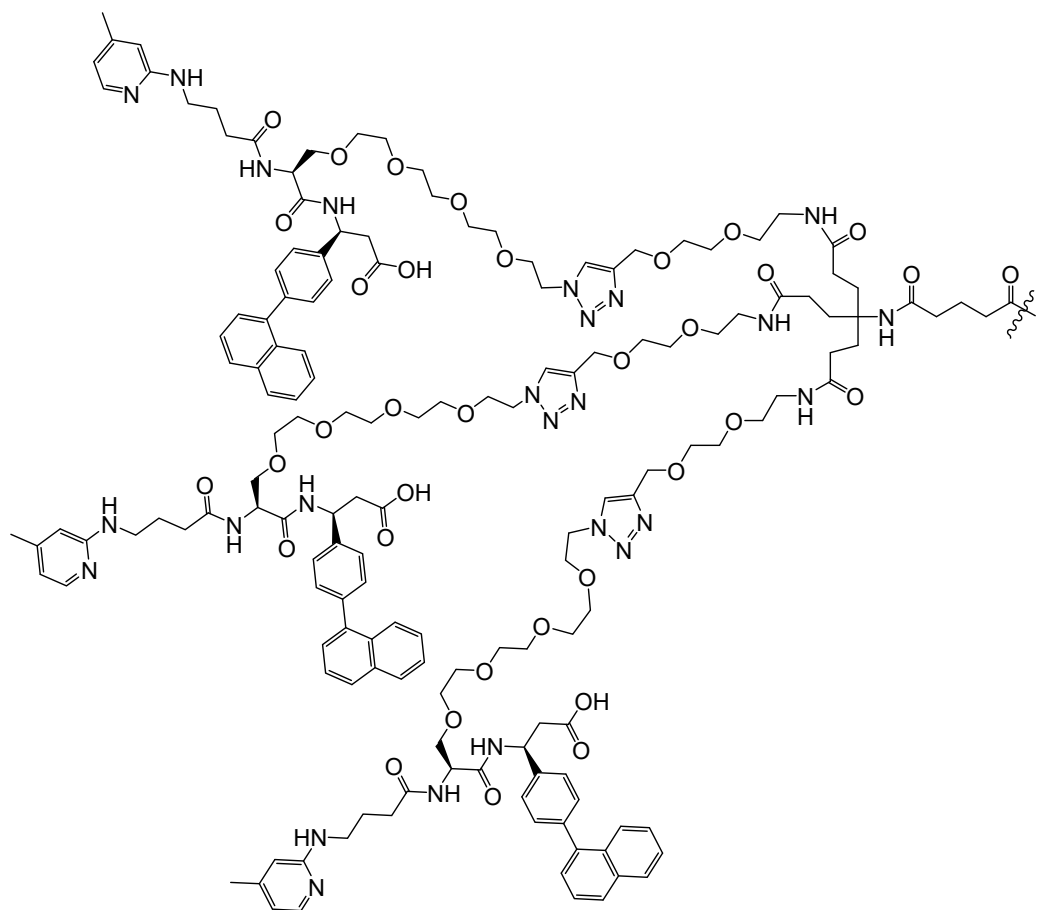
aceptable de este o



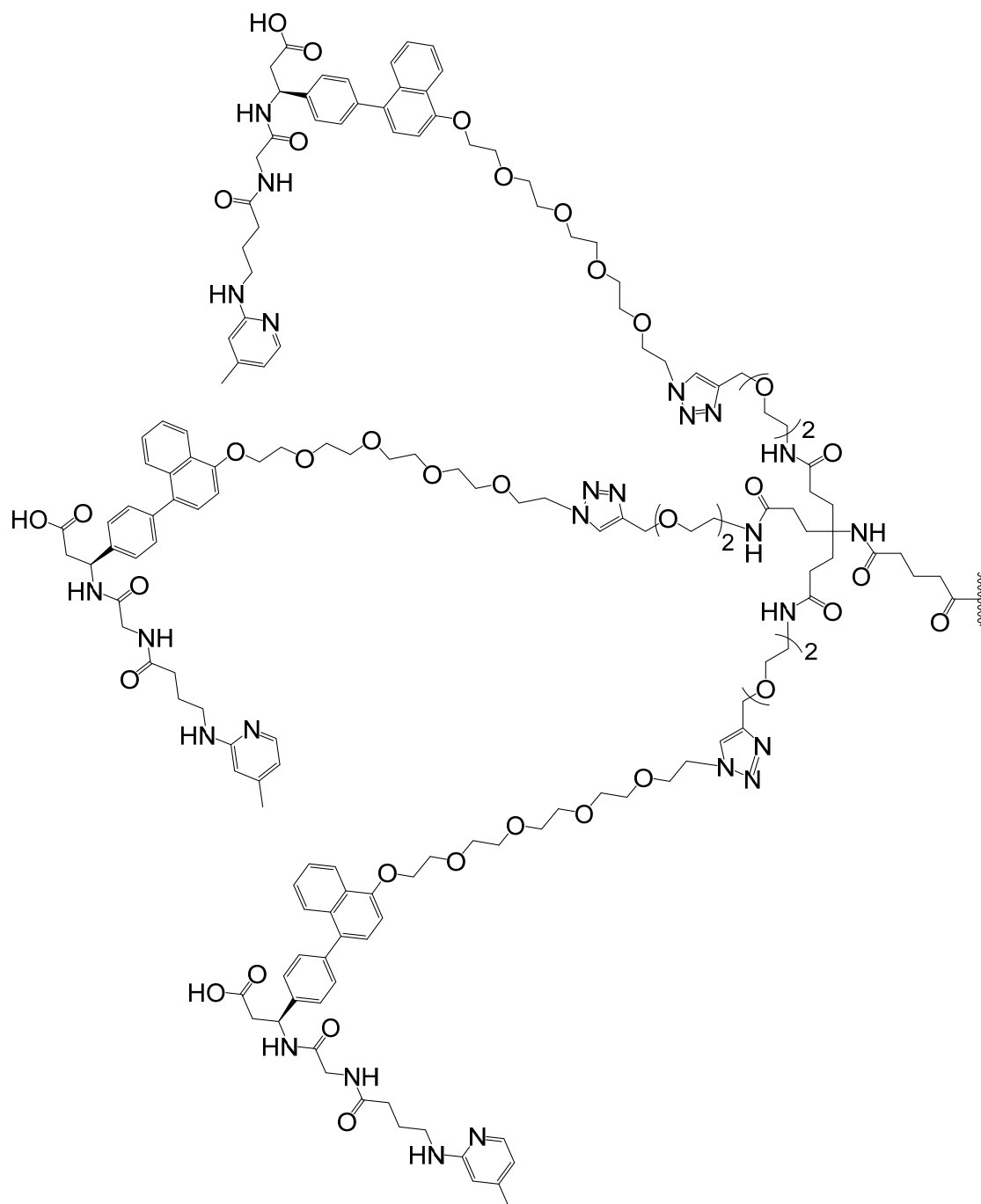
aceptable de este,

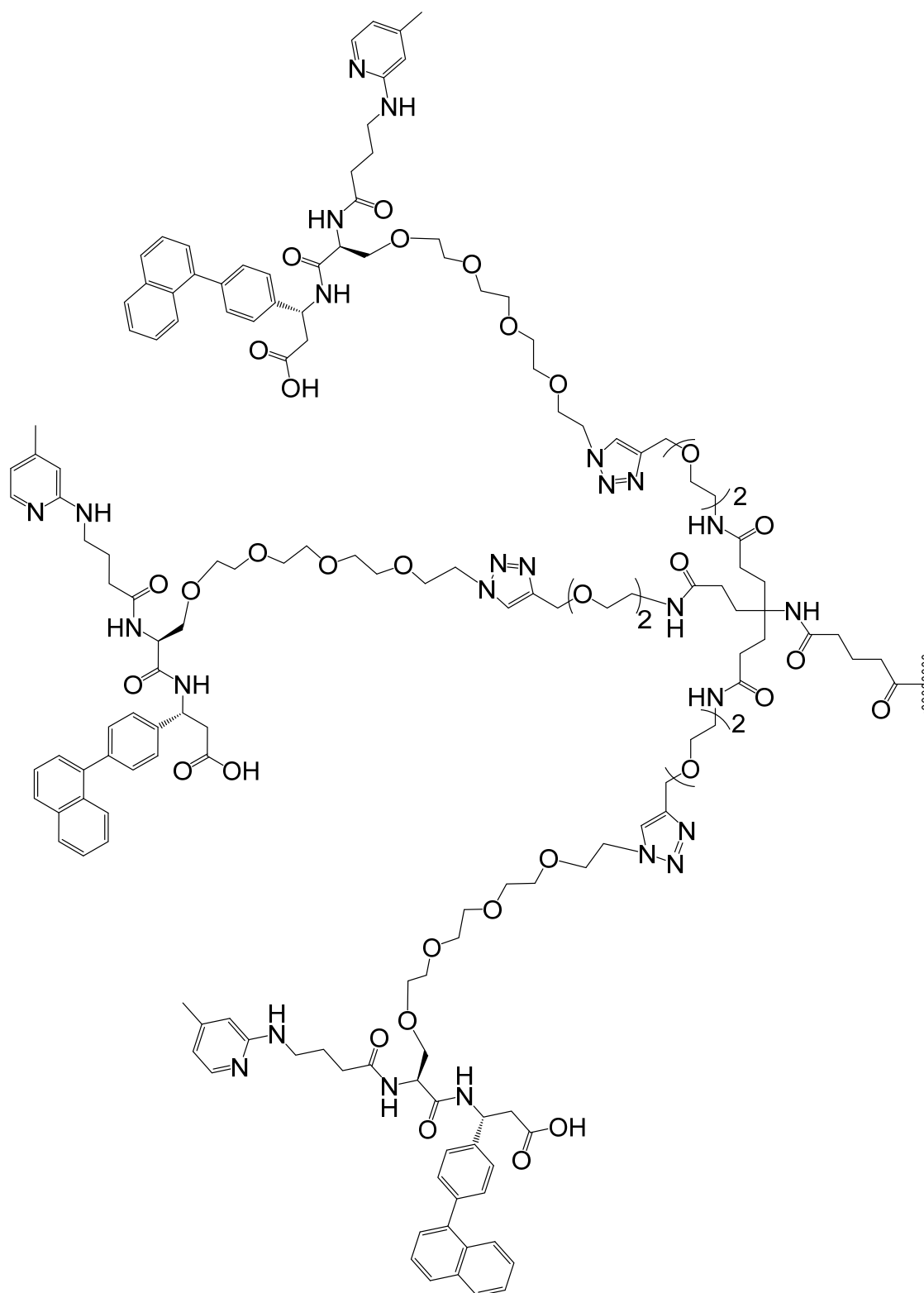
donde ζ indica el punto de conexión al agente de RNAi.

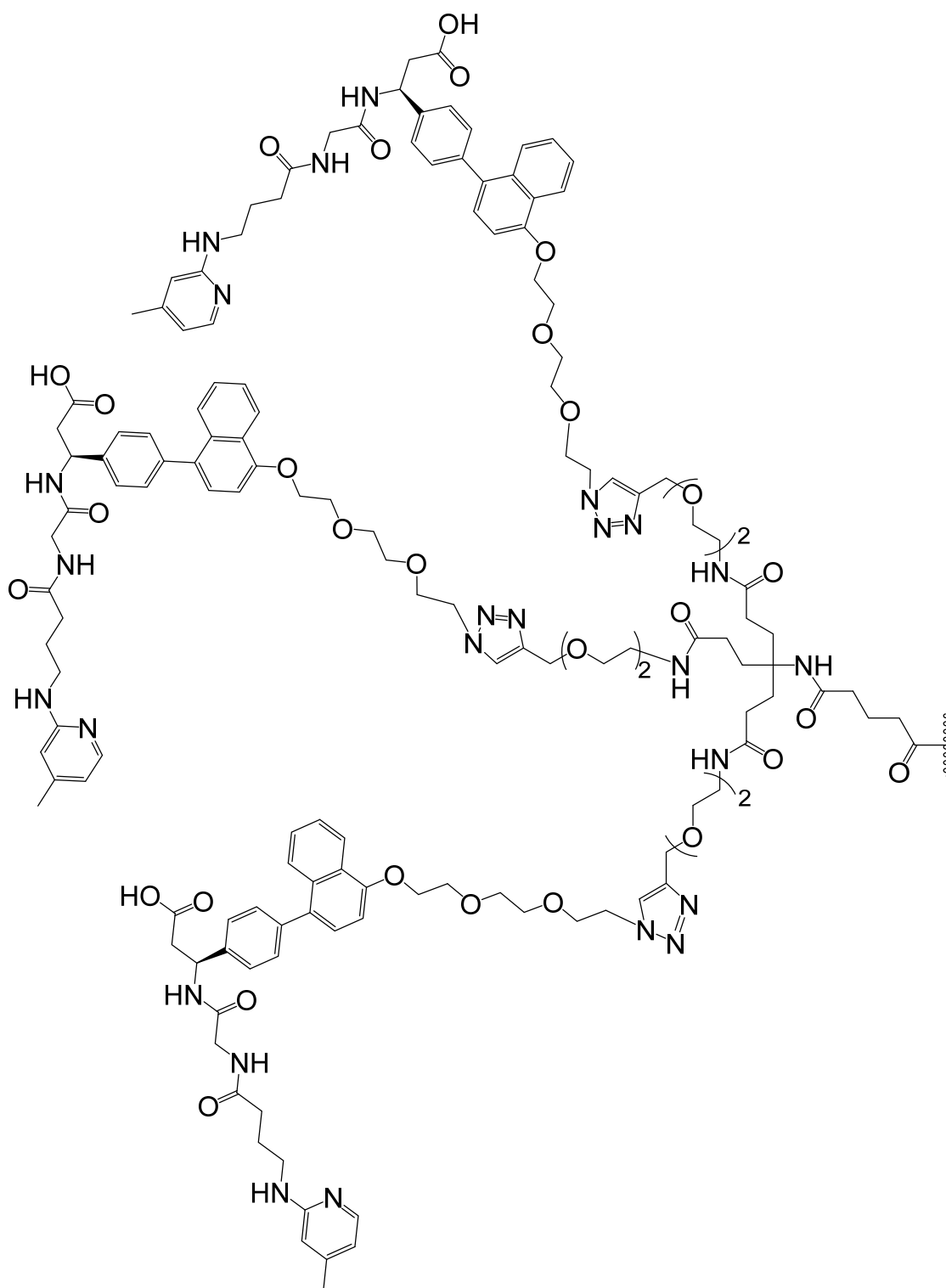
[0269] Realización 38. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 33 a 36, donde el ligando dirigido tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

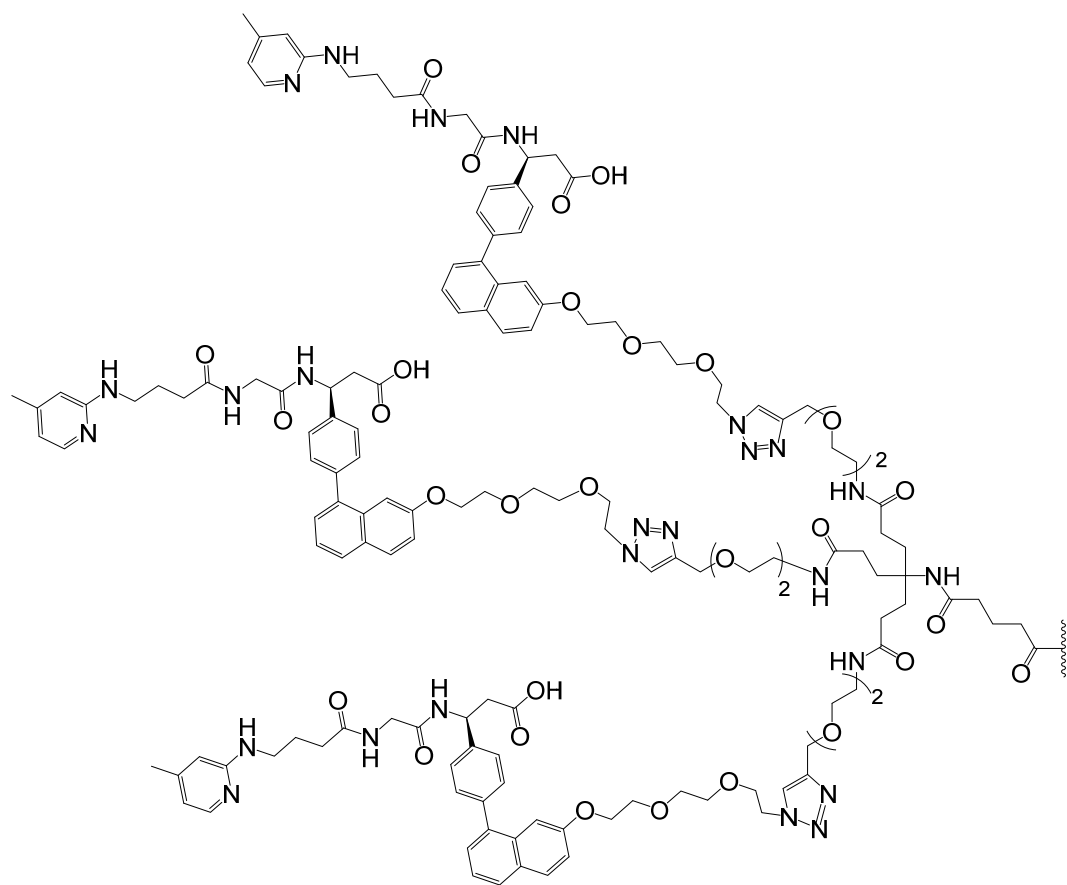


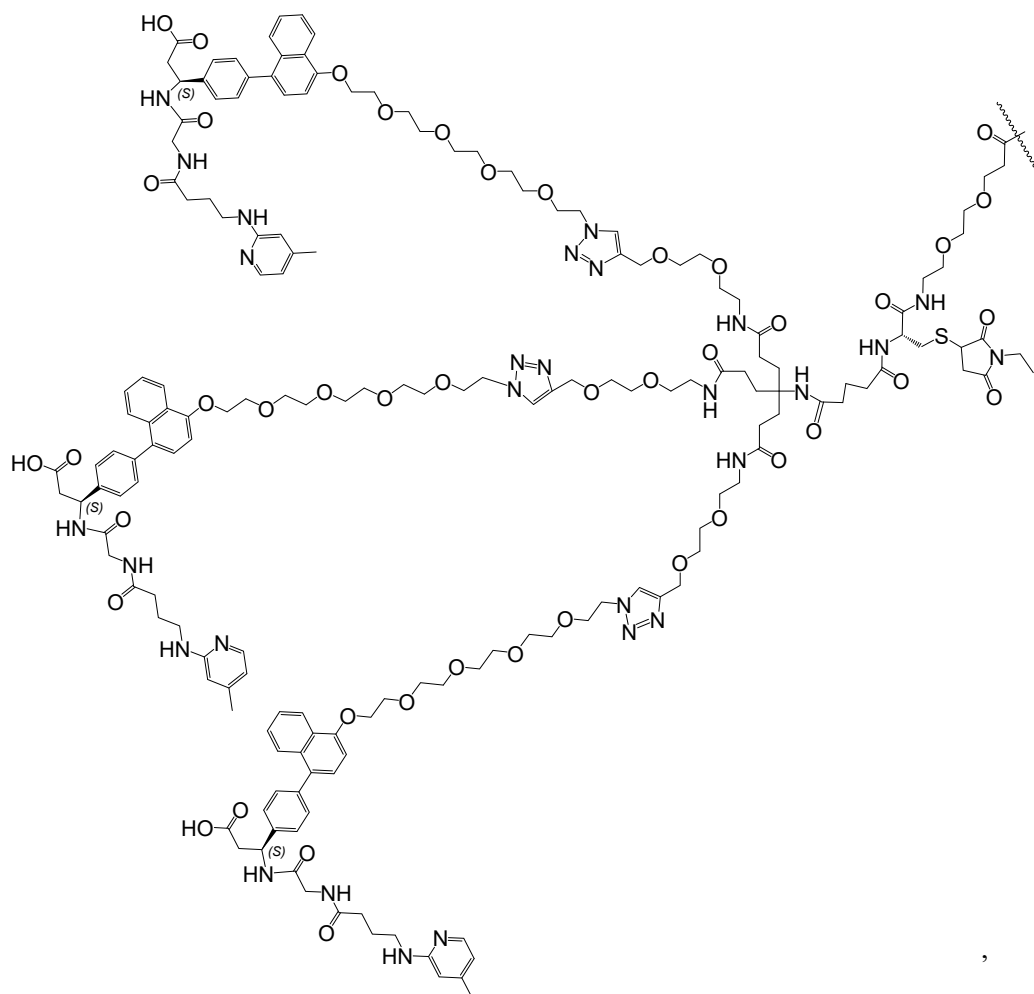


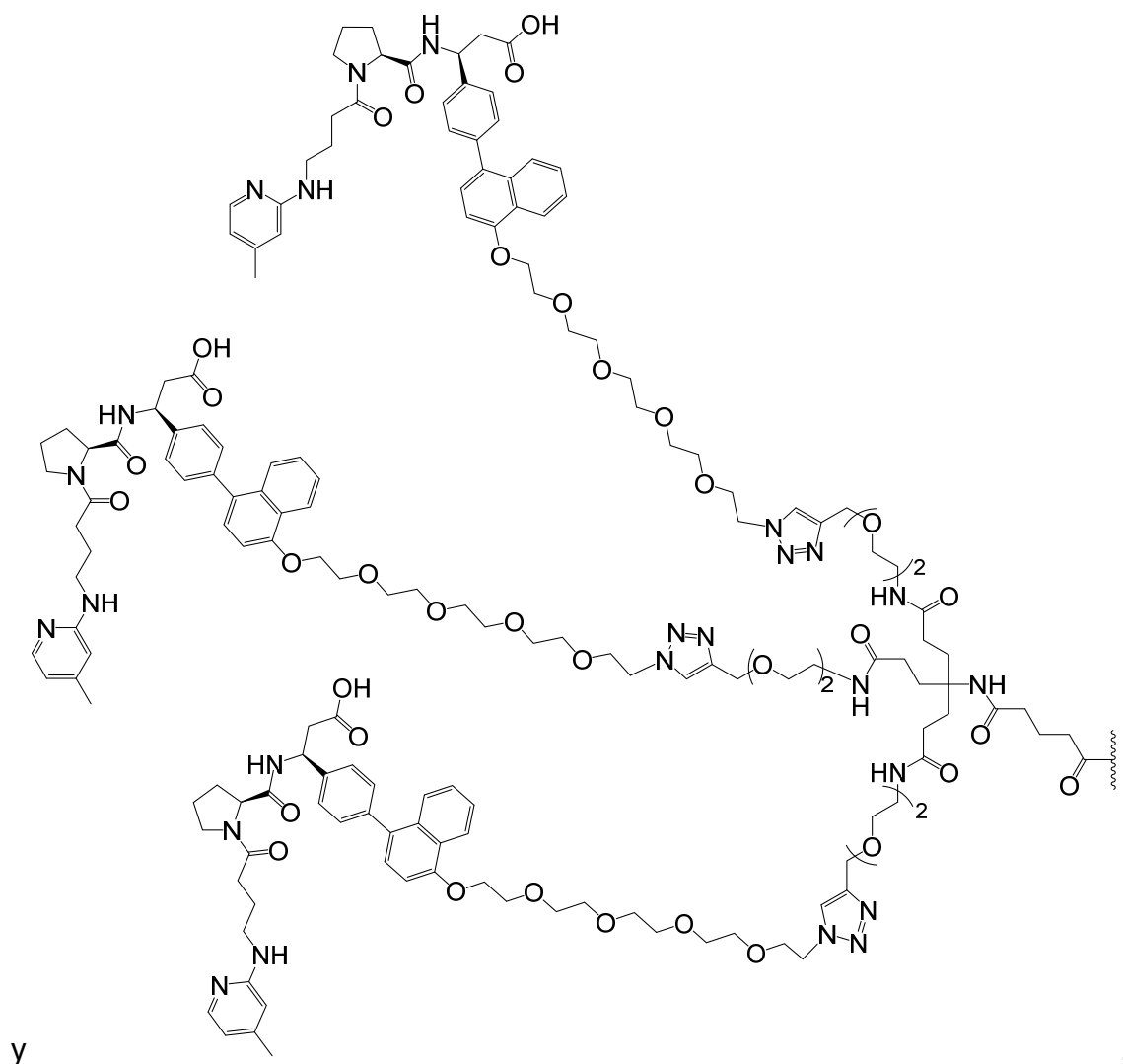






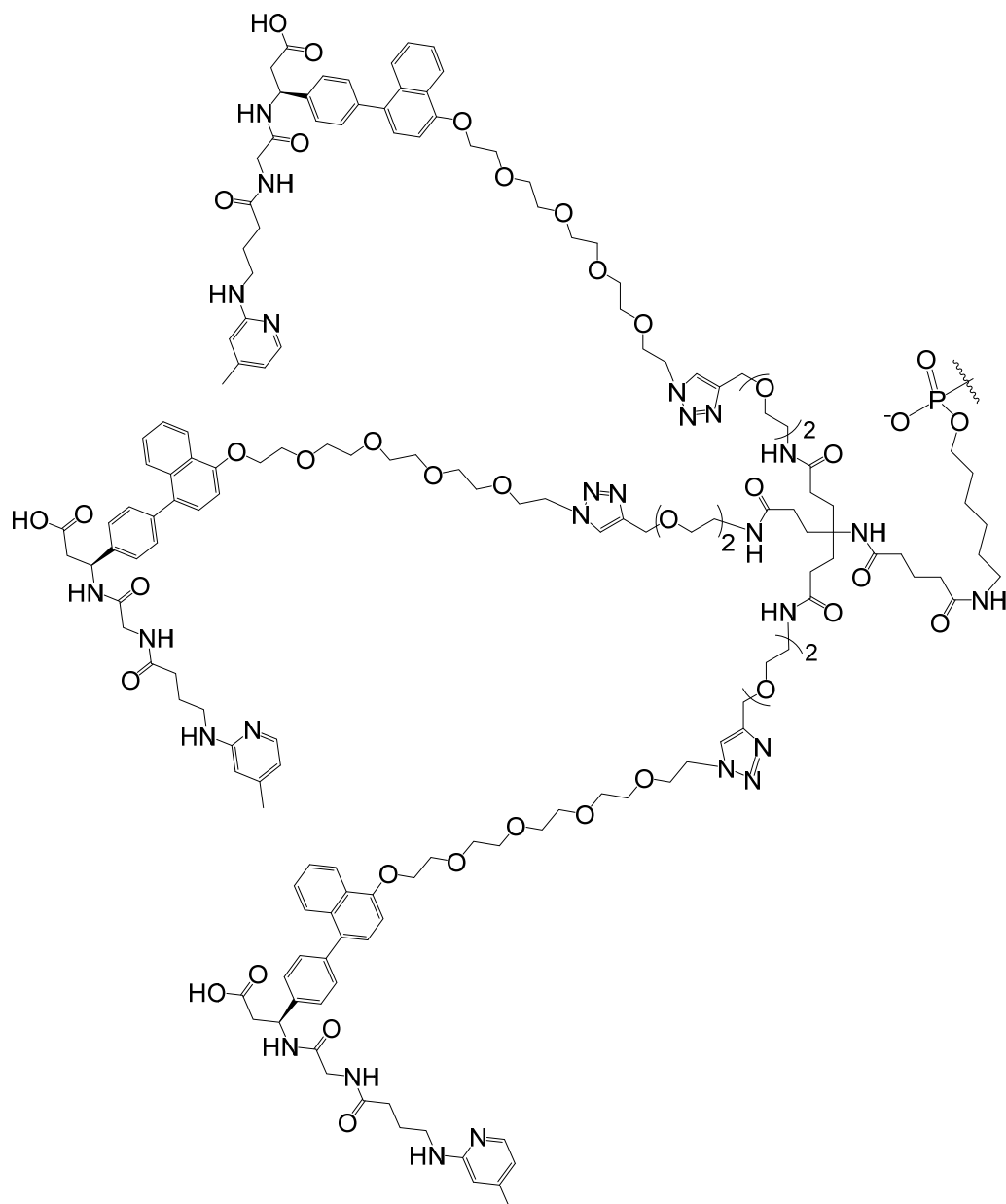




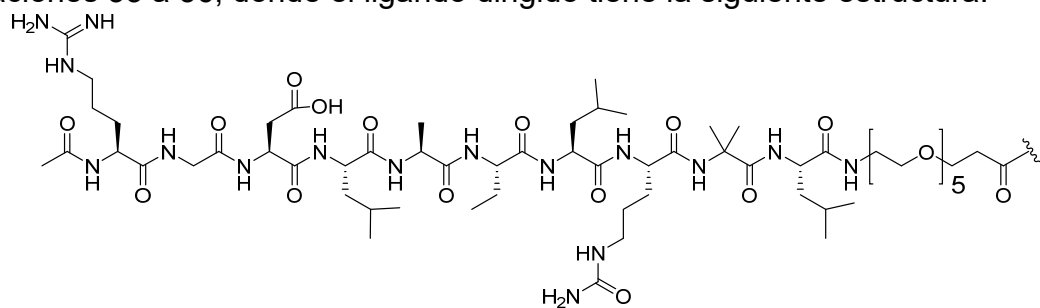


donde  indica el punto de conexión con el agente de RNAi.

[0270] Realización 39. El agente de RNAi de la realización 38, donde el agente de RNAi se conjuga con un ligando dirigido que tiene la siguiente estructura:



[0271] Realización 40. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 33 a 36, donde el ligando dirigido tiene la siguiente estructura:



[0272] Realización 41. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 33 a 36, donde el ligando dirigido se conjuga con la cadena sentido.

[0273] Realización 42. El agente de RNAi de la realización 41, donde el ligando dirigido se conjuga con el extremo terminal 5' de la cadena sentido.

[0274] Realización 43. El agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde el agente de RNAi se conjuga con un ligando dirigido y tiene la estructura dúplex de AC000292, AC001266, AC001267 o AC001268.

[0275] Realización 44. Una composición que comprende el agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 1 a 43, donde la composición comprende, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0276] Realización 45. La composición de la realización 44, que comprende además un segundo agente de RNAi capaz de inhibir la expresión del gen receptor de productos finales de glicación avanzada.

[0277] Realización 46. La composición de una cualquiera de las realizaciones 44 a 45, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0278] Realización 47. La composición de una cualquiera de las realizaciones 44 a 46, donde la composición está formulada para su administración por inhalación.

[0279] Realización 48. La composición de la realización 47, donde la composición se administra mediante un inhalador de dosis medida, un nebulizador de chorro, un nebulizador de malla vibratoria o un inhalador de niebla suave.

[0280] Realización 49. La composición de cualquiera de las realizaciones 44 a 48, donde el agente de RNAi es sal sódica.

[0281] Realización 50. La composición de cualquiera de las realizaciones 44 a 49, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es agua para inyección.

[0282] Realización 51. La composición de cualquiera de las realizaciones 44 a 49, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es una solución salina tamponada.

[0283] Realización 52. 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 realizaciones 1 a 43 o la composición de una cualquiera de las realizaciones 44 a 51.

[0284] Realización 53. El método de la realización 52, donde la célula está dentro de un sujeto.

[0285] Realización 54. El método de la realización 53, donde el sujeto es un sujeto humano.

[0286] Realización 55. El método de una cualquiera de las realizaciones 52 a 54, donde tras la administración del agente de RNAi la expresión del gen receptor de productos finales de glicación avanzada se inhibe en al menos aproximadamente un 30%.

[0287] Realización 56. Un método para tratar uno o más síntomas o enfermedades asociados con niveles de actividad de RAGE de membrana aumentados o elevados, que comprende administrar a un sujeto humano que necesite de este, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de una cualquiera de las realizaciones 44 a 51.

[0288] Realización 57. El método de la realización 56, donde la enfermedad es una enfermedad respiratoria.

[0289] Realización 58. El método de la realización 57, donde la enfermedad respiratoria es fibrosis quística, neumonía, bronquitis crónica, bronquiectasia no fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, infecciones de las vías respiratorias, discinesia ciliar primaria o carcinoma pulmonar de fibrosis quística.

[0290] Realización 59. El método de la realización 58, donde la enfermedad es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

[0291] Realización 60. El método de la realización 56, donde la enfermedad es una enfermedad ocular.

[0292] Realización 61. El método de la realización 60, donde la enfermedad ocular es el síndrome del ojo seco.

[0293] Realización 62. El método de una cualquiera de las realizaciones 52 a 61, 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.

[0294] Realización 63. El método de una cualquiera de las realizaciones 52 a 61, 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.

[0295] Realización 64. El método de una cualquiera de las realizaciones 52 a 61, donde el agente de RNAi se administra en dos o más dosis.

[0296] Realización 65. Uso del agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 1 a 43, 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.

[0297] Realización 66. Uso de la composición según una cualquiera de las realizaciones 44 a 51, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma que está 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.

[0298] Realización 67. Uso de la composición según una cualquiera de las realizaciones 44 a 51, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma que está 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.

[0299] Realización 68. El uso de una cualquiera de las realizaciones 65 a 67, donde la enfermedad es una inflamación pulmonar.

[0300] Realización 69. Un método de fabricación de un agente de RNAi de una cualquiera de las realizaciones 1 a 43, que comprende el recocido de una cadena sentido y una cadena antisentido para formar una molécula de ácido ribonucleico bicatenario.

[0301] Realización 70. El método de la realización 69, donde la cadena sentido comprende un ligando dirigido.

[0302] Realización 71. El método de la realización 70, que comprende conjugar un ligando dirigido con la cadena sentido.

[0303] Las realizaciones y los elementos proporcionados anteriormente se ilustran ahora con los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Síntesis de agentes de RNAi de RAGE.

[0304] Los dúplex del agente de RNAi de RAGE divulgados en el presente documento se sintetizaron de conformidad con lo siguiente:

[0305] A. *Síntesis.* Las cadenas sentido y antisentido de los agentes de RNAi de RAGE se sintetizaron según la tecnología de fosforamidita en fase sólida utilizada en la síntesis de oligonucleótidos. Dependiendo de la escala, se utilizó un MerMade96E® (Bioautomation), un MerMade12® (Bioautomation) o un OP Pilot 100 (GE Healthcare). Las síntesis se realizaron sobre un soporte sólido hecho de vidrio de poro controlado (CPG, 500 Å o 600Å, obtenido de Prime Synthesis, Aston, PA, EE. UU.). El monómero ubicado en el extremo 3' de la cadena respectiva se unió al soporte sólido como punto de partida para la síntesis. Todos los fosforamiditos de RNA y RNA modificado en 2' se adquirieron de Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, EE. UU.). En concreto, las fosforamiditas 2'-O-metiladas que se utilizaron fueron las siguientes: (5'-O-dimetoxitritil-N⁶-(benzoil)-2'-O-metil-adenosina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamidita, 5'-O-dimetoxi-tritil-N⁴-(acetil)-2'-O-metil-citidina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropil-amino) fosforamidita, (5'-O-dimetoxitritil-N²-(isobutiril)-2'-O-metil-guanosina-3'-O-(2-cianoetil-N,N-diisopropilamino) fosforamidita y 5'-O-dimetoxitritil-2'-O-metil-uridina-3'-O-(2-cianoethyl-N,N-diisopropilamino) fosforamidita. Las 2'-desoxi-2'-fluoro-fosforamiditas llevaban los mismos grupos protectores que las 2'-O-metil RNA amiditas. Las 5'-dimetoxitritil-2'-O-metil-inosina-3'-O-(2-cianoetil-N, N-diisopropilamino) fosforamiditas se compraron de Glen Research (Virginia). Las fosforamiditas (3'-O-dimetoxitritil-2'-desoxirribosa-5'-O- (2-cianoetil-N, N-diisopropilamino) abásicas invertidas se compraron de ChemGenes (Wilmington, MA, EE. UU.). Se usaron las siguientes fosforamiditas de UNA: 5'-(4,4'-dimetoxitritil)-N⁶-(benzoil)-2',3'-seco-adenosina, 2'-benzoil-3'-[(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)]-fosforamidita,

5'-(4,4'-dimetoxitritil)-N-acetil-2',3'-seco-citosina,
 2'-benzoil-3'-[(2-cianoetil)-(N,N-diiso-propil)]-fosforamidita,
 5'-(4,4'-dimetoxitritil)-N-isobutiril-2',3'-seco-guanosina,
 2'-benzoil-3'-[(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)]-fosforamidita y
 5'-(4,4'-dimetoxi-tritil)-2',3'-seco-uridina, 2'-benzoil-3'-[(2-cianoetil)-(N,N-
 diiso-propil)]-fosforamidita. También se compararon comercialmente
 fosforamiditas TFA aminolink (ThermoFisher). El conector L6 se adquirió como
 propargil-PEG5-NHS de BroadPharm (n.º de catálogo BP-20907) y se acopló al
 grupo NH₂-C₆ de un fosforamidito aminolink para formar -L6-C6-, al utilizar
 condiciones de acoplamiento estándar. El conector Alk-cyHex se adquirió
 comercialmente de forma similar de Lumiprobe (fosforamidita alquino, 5'-
 terminal) como un compuesto fosforamidito que contiene propargilo para formar
 el conector -Alk-cyHex-. En cada caso, los enlaces fosforotioato se introdujeron
 como se especifica al utilizar las condiciones establecidas en el presente
 documento. Las fosforamiditas de ciclopropilfosfonato se sintetizaron de
 conformidad con la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO
 2017/214112.

[0306] Las fosforamiditas que contenían trialquino se disolvieron en
 diclorometano anhidro o acetonitrilo anhidro (50 mM), mientras que todas las
 demás amiditas se disolvieron en acetonitrilo anhidro (50 mM) y se añadieron
 tamices moleculares (3Å). Se usó 5-benciltio-1H-tetrazol (BTT, 250 mM en
 acetonitrilo) o 5-etiltio-1H-tetrazol (ETT, 250 mM en acetonitrilo) como solución
 activadora. Los tiempos de acoplamiento fueron de 10 minutos (RNA),
 90 segundos (2' O-Me) y 60 segundos (2' F). Para introducir enlaces de
 fosforotioato, se empleó una solución 100 mM de 3-fenil 1,2,4-ditiazolina-5-ona
 (POS, obtenida de PolyOrg, Inc., Leominster, MA, EE. UU.) en acetonitrilo
 anhidro.

[0307] De forma alternativa, se introdujeron moléculas de trialquino
 postsintéticamente (véase la sección E, a continuación). Para esta ruta, la

cadena sentido se funcionalizó con un nucleótido terminal 5' y/o 3' que contenía una amina primaria. Se disolvió fosforamidita TFA aminolink en acetonitrilo anhidro (50 mM) y se añadieron tamices moleculares (3Å). Se usó 5-benciltio-1H-tetrazol (BTT, 250 mM en acetonitrilo) o 5-etiltio-1H-tetrazol (ETT, 250 mM en acetonitrilo) como solución activadora. Los tiempos de acoplamiento fueron de 10 minutos (RNA), 90 segundos (2' O-Me) y 60 segundos (2' F). Para introducir enlaces de fosforotioato, se empleó una solución 100 mM de 3-fenil 1,2,4-ditiazolina-5-ona (POS, obtenida de PolyOrg, Inc., Leominster, MA, EE. UU.) en acetonitrilo anhidro.

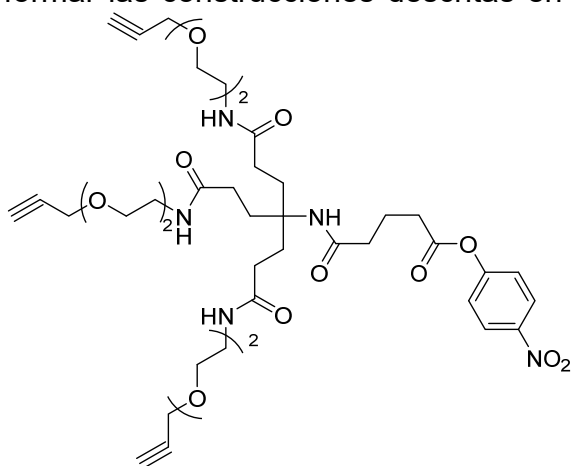
[0308] B. Escisión y desprotección del oligómero unido al soporte. Después de la finalización de la síntesis en fase sólida, el soporte sólido seco se trató con una solución en volumen 1:1 de 40% en peso de metilamina en agua y 28% a 31% de solución de hidróxido de amonio (Aldrich) durante 1,5 horas a 30 °C. La solución se evaporó y el residuo sólido se reconstituyó en agua (véase más adelante).

[0309] C. Purificación. Los oligómeros crudos se purificaron por HPLC de intercambio aniónico usando una columna TSKgel SuperQ-5PW de 13 µm y un sistema Shimadzu LC-8. El tampón A era Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 9,0 y contenía acetonitrilo al 20% y el tampón B era igual al tampón A con la adición de cloruro de sodio 1,5 M. Se registraron trazas UV a 260 nm. Las fracciones apropiadas se agruparon y luego se ejecutaron en HPLC de exclusión por tamaño usando una columna GE Healthcare XK 16/40 rellena con Sephadex G25 fino con un tampón de bicarbonato de amonio 100 mM de pH 6,7 y acetonitrilo al 20% o agua filtrada. De forma alternativa, las fracciones agrupadas se desalaron y se intercambiaron en un sistema tampón o disolvente apropiado mediante filtración de flujo tangencial.

[0310] D. Hibridación. Las cadenas complementarias se mezclaron combinando soluciones de RNA equimolar (sentido y antisentido) en 1× PBS (solución salina tamponada con fosfato, 1×, Corning, Cellgro) para formar los

agentes de RNAi. Algunos agentes de RNAi se liofilizaron y almacenaron a -15°C a -25°C . La concentración dúplex se determinó midiendo la absorbancia de la solución en un espectrómetro UV-Vis en 1x PBS. A continuación, la absorbancia de la solución a 260 nm se multiplicó por un factor de conversión (0,050 mg/(mL·cm)) y el factor de dilución para determinar la concentración de dúplex.

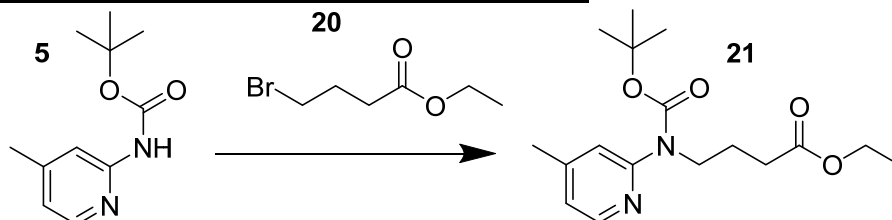
[0311] E. Conjugación del conector tri-alquino. En algunas realizaciones, un conector trialquino se conjuga con la cadena sentido del agente de RNAi en resina como un fosforamidito (véase el Ejemplo 1G para la síntesis de un ejemplo de fosforamidito de conector trialquino y el Ejemplo 1A para la conjugación del fosforamidito). En otras realizaciones, puede conjugarse un conector trialquino a la cadena sentido después de la separación de la resina, tal como se describe a continuación: ya sea antes o después del recocido, en algunas realizaciones, la cadena sentido funcionalizada con amina 5' o 3' se conjuga con un conector trialquino. Un ejemplo de estructura de conector trialquino que puede usarse para formar las construcciones descritas en el presente documento es el siguiente:



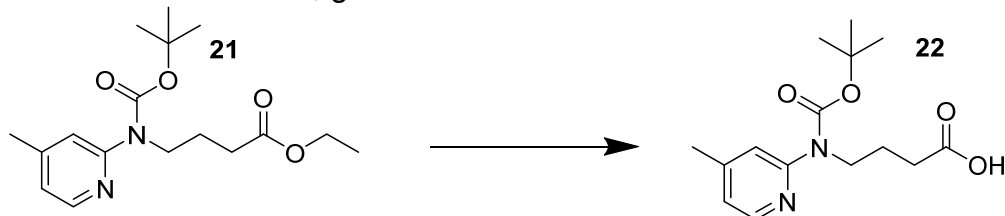
. Para conjugar el conector trialquino con el dúplex recocido, el dúplex funcionalizado con amina se disolvió en DMSO al 90%/10% H_2O , a $\sim 50\text{-}70$ mg/mL. Se añadieron 40 equivalentes de trietilamina, seguidos de 3 equivalentes de trialquino-PNP. Una vez completado, el conjugado se precipitó dos veces en un sistema de solvente de 1x solución salina/acetonitrilo tamponada con fosfato (relación 1:14), y se secó.

[0312] *F. Síntesis del ligando dirigido SM6.1*

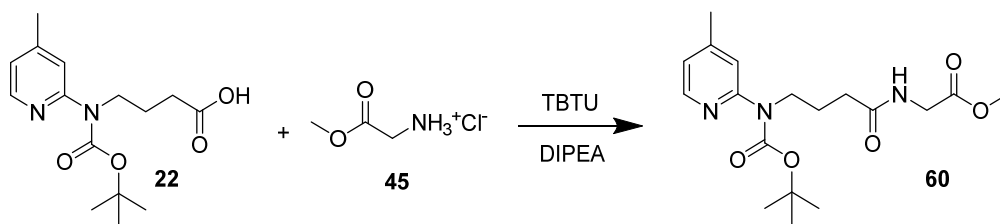
Ácido ((S)-3-(4-(4-((14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)naftalen-1-il)fenil)-3-(2-(4-((4-metilpiridin-2-il)amino)butanamido)acetamido)propanoico)



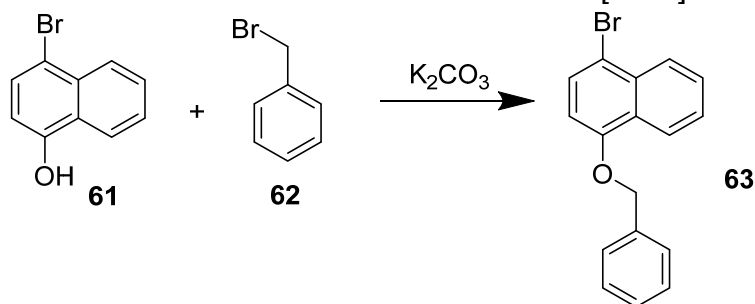
[0313] El compuesto 5 (*tert*-butil(4-metilpiridin-2-il)carbamato) (0,501 g, 2,406 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DMF (17 mL). A la mezcla se le añadió NaH (0,116 mg, 3,01 mmol, 1,25 equiv., dispersión al 60% en aceite). La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de agregar el Compuesto 20 (4-bromobutirato de etilo (0,745 g, 3,82 mmol, 0,547 mL)) (Sigma 167118). Después de 3 horas, la reacción se inactivó con etanol (18 mL) y se concentró. El concentrado se disolvió en DCM (50 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (1 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó en columna de sílice, gradiente de metanol al 0-5% en DCM.



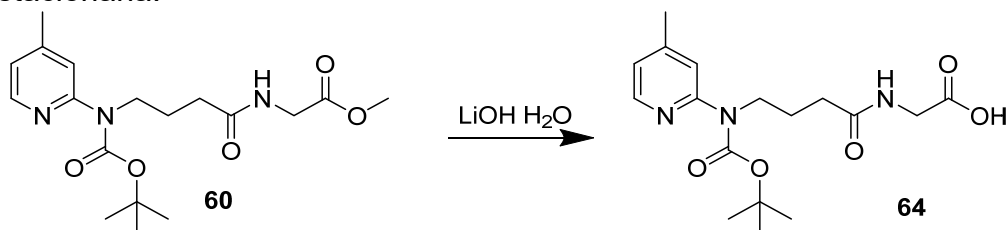
[0314] El compuesto 21 (0,80 g, 2,378 mmol) se disolvió en 100 mL de acetona: NaOH 0,1 M [1:1]. La reacción se controló por TLC (acetato de etilo al 5% en hexano). Los compuestos orgánicos se concentraron y el residuo se acidificó a pH 3-4 con ácido cítrico 0,3 M (40 mL). El producto se extrajo con DCM (3x75 mL). Las fases orgánicas se agruparon, se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y se concentraron. El producto se utilizó sin ninguna purificación adicional.



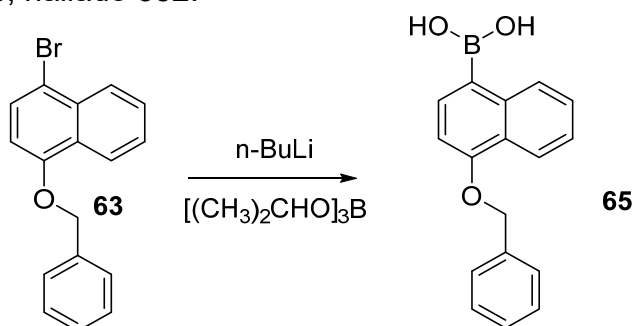
[0315] A una solución de Compuesto 22 (1,1 g, 3,95 mmol, 1 equiv.), Compuesto 45 (595 mg, 4,74 mmol, 1,2 equiv.) y TBTU (1,52 g, 4,74 mmol, 1,2 equiv.) en DMF anhidro (10 mL) se le añadió diisopropiletilamina (2,06 mL, 11,85 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante solución saturada de NaHCO₃ (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y la fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto se separó por CombiFlash® usando gel de sílice como fase estacionaria. LC-MS: calculado [M+H]⁺ 366,20, hallado 367.



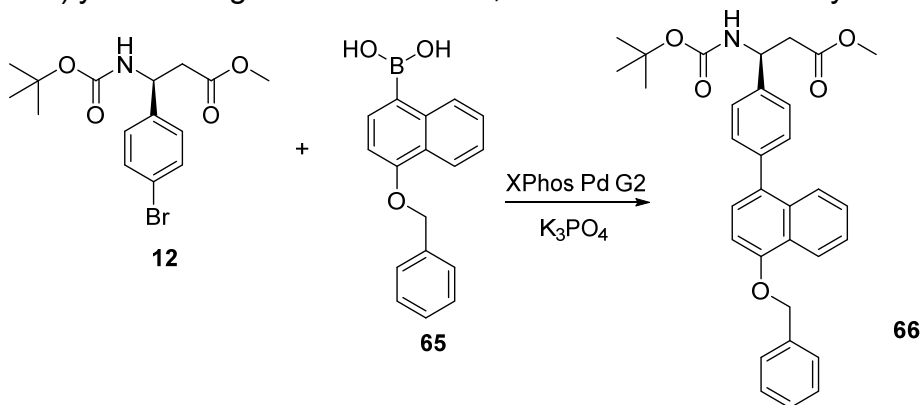
[0316] A una solución de compuesto 61 (2 g, 8,96 mmol, 1 equiv.), y compuesto 62 (2,13 mL, 17,93 mmol, 2 equiv.) en DMF anhidro (10 mL) se le añadió K₂CO₃ (2,48 g, 17,93 mmol, 2 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se desactivó con agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y la fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto se separó por CombiFlash® usando gel de sílice como fase estacionaria.



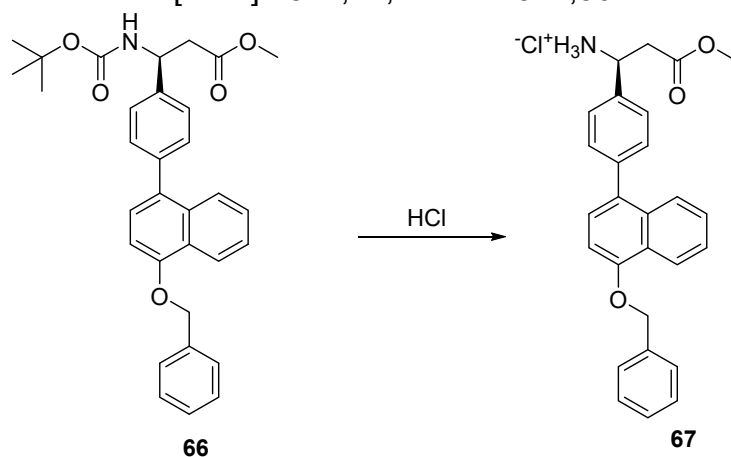
[0317] A una solución del compuesto 60 (1,77 g, 4,84 mmol, 1 equiv.) en THF (5 mL) y H₂O (5 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,61 g, 14,53 mmol, 3 equiv.) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se acidificó con HCl (6 N) hasta un pH de 3,0. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y la capa orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. LC-MS: calculado [M+H]⁺ 352,18, hallado 352.



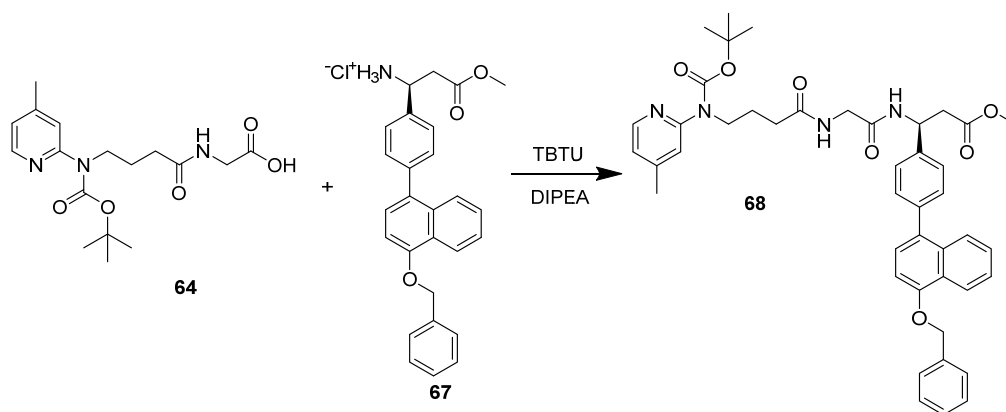
[0318] A una solución de compuesto 63 (1,88 g, 6,0 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (20 mL) se le añadió n-BuLi en hexano (3,6 mL, 9,0 mmol, 1,5 equiv.) gota a gota a -78 °C. La reacción se mantuvo a -78 °C durante otra hora. Luego se añadió borato de triisopropilo (2,08 mL, 9,0 mmol, 1,5 equiv.) a la mezcla a -78 °C. La reacción se calentó luego hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. La reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (20 mL) y el pH se ajustó a 3. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y la fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró.



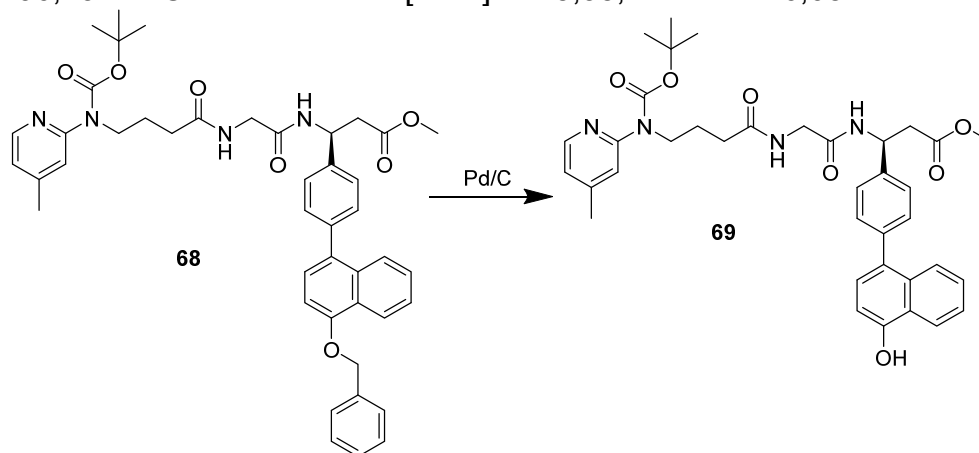
[0319] El Compuesto 12 (300 mg, 0,837 mmol, 1,0 equiv.), Compuesto 65 (349 mg, 1,256 mmol, 1,5 equiv.), XPhos Pd G2 (13 mg, 0,0167 mmol, 0,02 equiv.) y K_3PO_4 (355 mg, 1,675 mmol, 2,0 equiv.) se mezclaron en un matraz de fondo redondo. El matraz se selló con un tabique con tapa a rosca, y luego se evacuó y se rellenó con nitrógeno (este proceso se repitió un total de 3 veces). Luego, se añadieron THF (8 mL) y agua (2 mL) mediante una jeringa. La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 20 min y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo acetato de etilo (3×10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante CombiFlash® usando gel de sílice como fase estacionaria y se eluyó con EtOAc al 15% en hexano. LC-MS: calculado $[M+H]^+$ 512,24, hallado 512,56.



[0320] El compuesto 66 (858 mg, 1,677 mmol, 1,0 equiv.) se enfrió por baño de hielo. Se añadió HCl en dioxano (8,4 mL, 33,54 mmol, 20 equiv.) al matraz. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. El solvente se eliminó mediante evaporador rotatorio y el producto se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS: calculado $[M+H]^+$ 412,18, hallado 412,46.

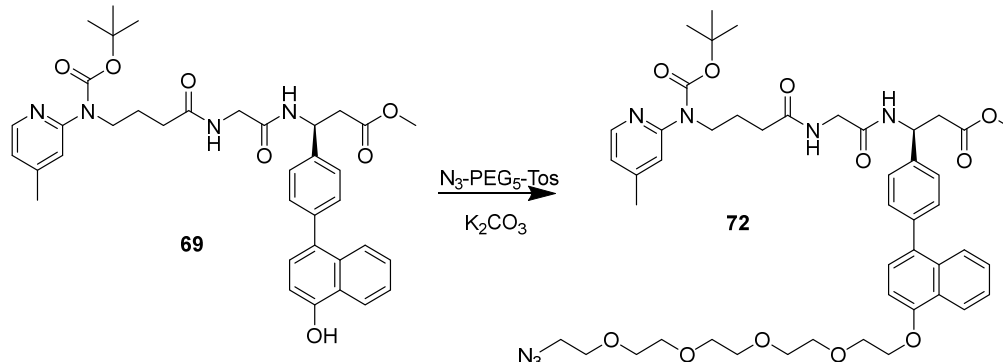


[0321] A una solución de compuesto 64 (500 mg, 1,423 mmol, 1 equiv.), compuesto 67 (669 mg, 1,494 mmol, 1,05 equiv.) y TBTU (548 mg, 0,492 mmol, 1,2 equiv.) en DMF anhidro (15 mL) se le añadió diisopropiletilamina (0,744 mL, 4,268 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y el producto se extrajo acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto se purificó mediante CombiFlash® usando gel de sílice como fase estacionaria y se eluyó con metanol al 3-4% en DCM. El rendimiento fue del 96,23%. LC-MS: calculado [M+H]⁺ 745,35, hallado 746,08.

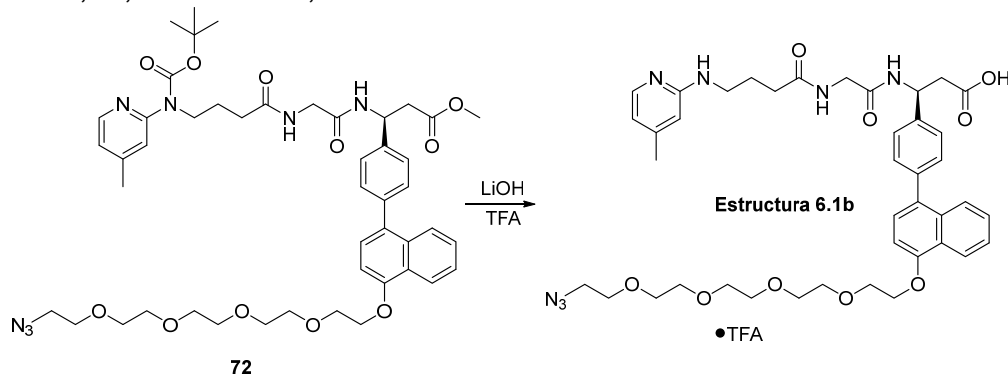


[0322] A una solución del compuesto 68 (1,02 g, 1,369 mmol, 1 equiv.) en acetato de etilo (10 mL) se le añadió Pd/C al 10% (0,15 g, H₂O al 50%) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y la reacción se controló por LC-MS. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtraron a través de

Celite® y el solvente se eliminó mediante evaporador rotatorio. El producto se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. LC-MS: $[M+H]^+$ 655,31, hallado 655,87.



[0323] A una solución de compuesto 69 (100 mg, 0,152 mmol, 1 equiv.) y azido-PEG₅-OT (128 mg, 0,305 mmol, 2 equiv.) en DMF anhidro (2 mL) se le añadió K_2CO_3 (42 mg, 0,305 mmol, 2 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 80 °C. La reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. LC-MS: calculado $[M+H]^+$ 900,40, hallado 901,46.

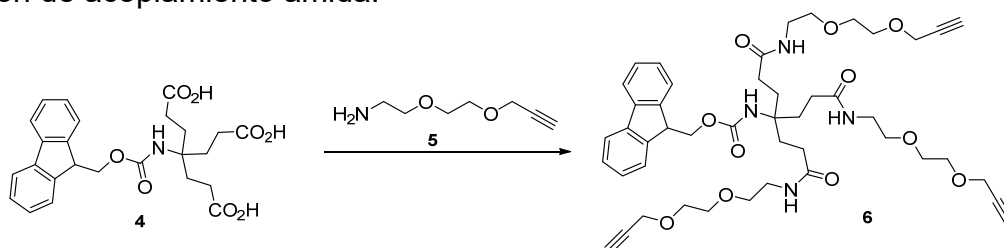


[0324] A una solución del compuesto 72 (59 mg, 0,0656 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2 mL) y agua (2 mL) se le añadió hidróxido de litio (5 mg, 0,197 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otra 1 hora. El pH se ajustó a 3,0 con HCl (6N) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 × 10 mL). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se añadieron TFA (0,5 mL) y DCM (0,5 mL) al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 horas. El solvente se eliminó

mediante evaporador rotatorio. LC-MS: calculado $[M+H]^+$ 786,37, hallado 786,95.

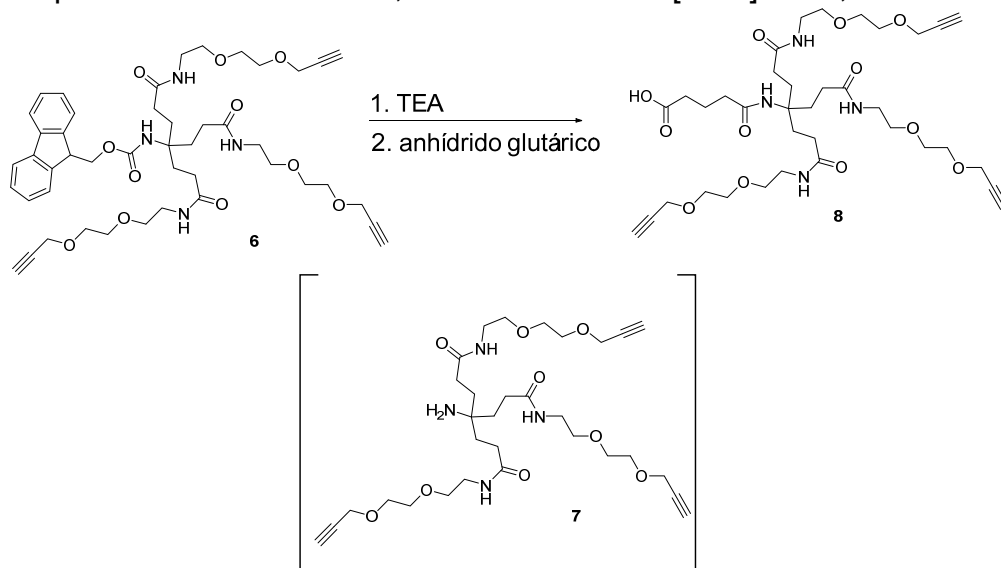
[0325] *G. Síntesis de TriAlk 14*

[0326] TriAlk14 y (TriAlk14)s como se muestra en la Tabla 11, arriba, pueden sintetizarse mediante la ruta sintética que se muestra a continuación. El compuesto 14 puede añadirse a la cadena sentido como un fosforamidito mediante técnicas estándar de síntesis de oligonucleótidos, o el compuesto 22 puede conjugarse a la cadena sentido que comprende una amina en una reacción de acoplamiento amida.



[0327] A un reactor con camisa de 3 L se le añadieron 500 mL de DCM y **4** (75,0 g, 0,16 mol). La temperatura interna de la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió TBTU (170,0 g, 0,53 mol). Después, la suspensión se trató con la amina **5** (75,5 g, 0,53 mol) gota a gota manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después, la reacción se trató con DIPEA (72,3 g, 0,56 mol) lentamente, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de completada la adición, la reacción se calentó hasta 23 °C durante 1 hora y se agitó durante 3 horas. Se añadió una carga estimulante del 10% de los tres reactivos y se agitó durante 3 horas más. La reacción se consideró completa cuando quedaba <1% de **4**. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 mL × 500 mL) y una vez con una solución saturada de bicarbonato de sodio (500 mL). La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener un aceite. La masa del aceite crudo fue de 188 g que

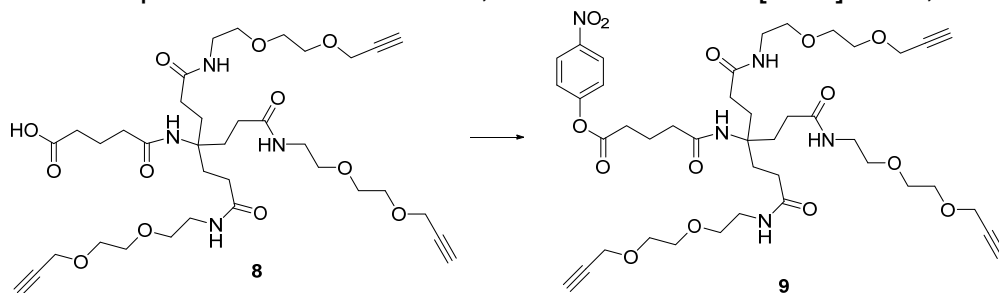
contenía 72% de **6** de QNMR. El aceite crudo se llevó al siguiente paso. Masa calculada para $C_{46}H_{60}N_4O_{11}$ = 845,0 m/z. Encontrado $[M+H]^+ = 846,0$.



[0328] Los 121,2 g de aceite crudo que contenían 72% en peso del compuesto **6** (86,0 g, 0,10 mol) se disolvieron en DMF (344 mL) y se trataron con TEA (86 mL, 20% v/v), manteniendo la temperatura interna por debajo de 23 °C. La formación de dibenzofulveno (DBF) en relación con el consumo de Fmoc-amina **6** se controló mediante el método 1 de HPLC (Figura 2) y la reacción se completó en 10 horas. A la solución se le añadió anhídrido glutárico (12,8 g, 0,11 mol) y la amina intermedia **7** se convirtió en el compuesto **8** en 2 horas. Una vez completada, la DMF y el TEA se eliminaron a 30 °C a presión reducida dando como resultado 100 g de un aceite crudo. Debido a la alta solubilidad del compuesto **7** en agua, no se pudo utilizar un tratamiento acuoso y la cromatografía es la única forma de eliminar DBF, TMU y anhídrido glutárico. El aceite crudo (75 g) se purificó en un sistema de purificación Teledyne ISCO Combi-flash® en tres porciones. El aceite crudo (25 g) se cargó en una columna de sílice de 330 g y se eluyó con metanol al 0-20%/DCM durante 30 minutos, lo

que dio como resultado 42 g del compuesto **8** (rendimiento del 54% en 3 etapas).

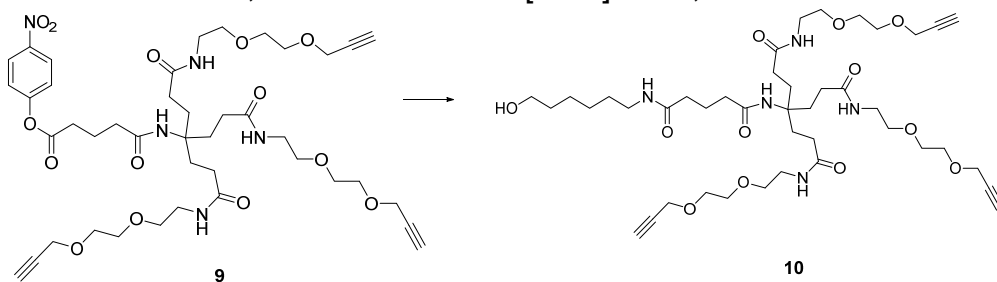
Masa calculada para $C_{36}H_{55}N_4O_{12}$ = 736,4 m/z. Encontrado $[M+H]^+ = 737,0$.



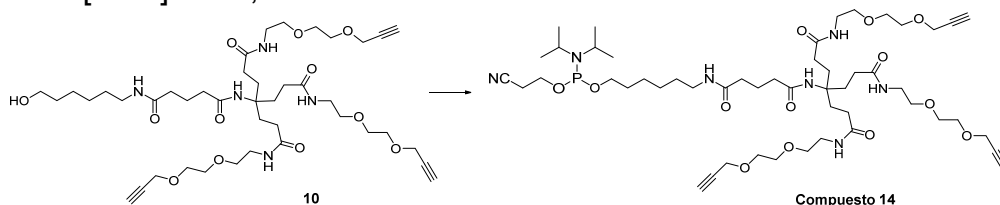
Compuesto 22

[0329] El compuesto **8** (42,0 g, 0,057 mol) se co-depuró con 10 volúmenes de acetonitrilo antes de su uso para eliminar cualquier metanol residual de los disolventes de cromatografía. El aceite se volvió a disolver en DMF (210 mL) y se enfrió a 0 °C. La solución se trató con 4-nitrofenol (8,7 g, 0,063 mol) seguido de hidrocloreuro de EDC (12,0 g, 0,063 mol) y se encontró que se completaba en 10 horas. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 10 volúmenes de acetato de etilo seguido de 10 volúmenes de solución saturada de cloruro de amonio, manteniendo la temperatura interna por debajo de 15 °C. Se permitió que las capas se separaran y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron dos veces con 5 volúmenes de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta lograr un aceite. El aceite crudo (55 g) se purificó en un sistema de purificación Teledyne ISCO Combi-Flash® en tres porciones. El aceite crudo (25 g) se cargó en una columna de sílice de 330 g y se eluyó con metanol al 0 a 10%/DCM durante 30 minutos dando como

resultado 22 g de **9 (Compuesto 22)** puro (50% de rendimiento). Masa calculada para $C_{42}H_{59}N_5O_{14} = 857,4$ m/z. Encontrado $[M+H] = 858,0$.



[0330] Una solución de éster **9** (49,0 g, 57,1 mmol) y 6-amino-1-hexanol (7,36 g, 6,28 mmol) en diclorometano (3 volúmenes) se trató con trietilamina (11,56 g, 111,4 mmol) gota a gota. La reacción se controló observando la desaparición del compuesto **9** en el Método 1 de HPLC y se encontró que estaba completa en 10 minutos. La mezcla de reacción bruta se diluyó con 5 volúmenes de diclorometano y se lavó con cloruro de amonio saturado (5 volúmenes) y salmuera (5 volúmenes). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un aceite. El aceite crudo se purificó en un sistema de purificación Teledyne ISCO Combi-flash® usando una columna de sílice de 330 g. El 4-nitrofenol se eluyó con acetato de etilo al 100% y se lavó **10** de la columna usando metanol al 20%/DCM dando como resultado un aceite incoloro (39 g, rendimiento del 81%). Masa calculada para $C_{42}H_{69}N_5O_{12} = 836,0$ m/z. Encontrado $[M+H] = 837,0$.



[0331] El alcohol **10** se co-depuró dos veces con 10 volúmenes de acetonitrilo para eliminar cualquier metanol residual de los disolventes de cromatografía y una vez más con diclorometano seco (KF <60 ppm) para eliminar las trazas de agua. El alcohol **10** (2,30 g, 2,8 mmol) se disolvió en 5 volúmenes de diclorometano seco (KF <50 ppm) y se trató con tetrazoluro de diisopropilamonio (188 mg, 1,1 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se trató con

2-cianoetil N, N, N', N'-tetraisopropilfosforamidito (1,00 g, 3,3 mmol) gota a gota. La solución se retiró del baño de hielo y se agitó a 20 °C. Se encontró que la reacción se completó en 3 a 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con 10 volúmenes de una solución 1:1 de bicarbonato de amonio saturado/salmuera y luego se calentó a temperatura ambiente durante 1 minuto y se agitó 3 minutos más a 20 °C. La mezcla bifásica se transfirió a un embudo de decantación y se añadieron 10 volúmenes de diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó con 10 volúmenes de solución saturada de bicarbonato de sodio para hidrolizar el reactivo bis-fósforo sin reaccionar. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un aceite que dio como resultado 3,08 g de Compuesto 14 al 94% en peso. Masa calculada para $C_{51}H_{86}N_7O_{13}P$ = 1035,6 m/z. Encontrado $[M+H] = 1036$.

[0332] *H. Conjugación de ligandos dirigidos.* Antes o después del recocido, la cadena sentido funcionalizada con alquinos tridentados 5' o 3' se conjuga con ligandos dirigidos. El siguiente ejemplo describe la conjugación de ligandos dirigidos al dúplex recocido: Se prepararon soluciones madre de 0,5M de Tris(3-hidroxipropiltriazolilmetil)amina (THPTA), 0,5M de sulfato de Cu(II) pentahidratado ($Cu(II)SO_4 \cdot 5H_2O$) y una solución 2M de ascorbato sódico en agua desionizada. Se preparó una solución de 75 mg/mL en DMSO del ligando dirigido. En un tubo de centrifuga de 1,5 mL que contiene un dúplex funcionalizado con tri-alquino (3 mg, 75 μ L, 40 mg/mL en agua desionizada, ~15.000 g/mol), se agregan 25 μ L de tampón Hepes 1 M de pH 8,5. Después de agitar en vórtex, se añadieron 35 μ L de DMSO y la solución se agitó en vórtex. Se añadió el ligando dirigido a la reacción (6 equivalentes/dúplex, 2 equivalentes/alquino, ~15 μ L) y se agitó la solución en vórtex. Usando papel de pH, se comprobó el pH y se confirmó que era ~8. En un tubo de centrifuga separado de 1,5 mL, se mezclaron 50 μ L de THPTA 0,5M con 10 μ L de $Cu(II)SO_4 \cdot 5H_2O$ 0,5M, se agitó en vórtex y se incubó a temperatura ambiente durante 5 min. Después de 5 min, se añadió al vial de reacción una solución de

THPTA/Cu (7,2 μ L, 6 equivalentes 5:1 THPTA:Cu) y se agitó en vórtex. Inmediatamente después, se añadió ascorbato 2M (5 μ L, 50 equivalentes por dúplex, 16,7 por alquino) al vial de reacción y se agitó en vórtex. Una vez que la reacción se completó (típicamente se completa en 0,5 a 1 h), esta se purificó inmediatamente por cromatografía de intercambio aniónico no desnaturizante.

Ejemplo 2. Administración intratraqueal in vivo de agentes de RNAi de RAGE en ratas.

[0333] El día 1 del estudio, se administraron a ratas macho Sprague Dawley 200 microlitros a través de un dispositivo de microdispersión (Penn Century, Filadelfia, PA) adecuado para la administración intratraqueal (IT) de solución salina isotónica o 1,0 mg/kg de uno de los siguientes agentes de RNAi de RAGE:

[0334] **Tabla 12.** Agente de RNAi de RAGE y dosificación para el Ejemplo 2

ID del grupo	Número del dúplex AC
Grupo 1 (solución salina isotónica)	N/A
Grupo 2 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD06949)	AC000614
Grupo 3 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07256)	AC000186
Grupo 4 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07474)	AC000286
Grupo 5 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	AC000292
Grupo 6 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07476)	AC000818
Grupo 7 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07477)	AC000819

[0335] Como se indica en la Tabla 12, cada uno de los agentes de RNAi de RAGE se conjugó con una molécula pequeña tridentada α v β 6 de ligando dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1, véase la Figura 1) en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, formulada en solución salina isotónica.

[0336] Las secuencias modificadas químicamente para los agentes RAGE RNAi AD07474, AD07475, AD07476 y AD07477 se muestran en la

Tabla 7B (muestra el dúplex), Tabla 3 (muestra la cadena antisentido respectiva), y Tabla 5 (muestra la cadena sentido respectiva con conector, pero sin la molécula pequeña tridentada $\alpha\beta 6$ de ligando dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1).

[0337] AD06949 y AD07256 son secuencias específicas de rata y ratón que no tienen homología con el gen AGER humano y se modificaron químicamente como sigue:

Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD06949

Cadena sentido modificada (5' → 3'):

Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -(TA14)cscacaugaUfCfCfaugcuiaguas(invAb) (SEQ ID NO: 888)

Cadena antisentido modificada (5' → 3'):

usAfscsUfcAfgCfaUfgGfaUfcAfuGfuGfsg (SEQ ID NO: 889)

Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07256

Cadena sentido modificada (5' → 3'):

Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -(TA14)cscacaugaUfCfCfaugcuiaguas(invAb) (SEQ ID NO: 890)

Cadena antisentido modificada (5' → 3'):

cPrpusAfscsUfcAfgCfaUfgGfaUfcAfuGfuGfsg (SEQ ID NO: 891)

[0338] Cinco (5) ratas por grupo recibieron la dosis. Las ratas se sacrificaron el día 8 del estudio, y se aisló el RNA total de ambos pulmones después de la recolección y homogeneización. La expresión de mRNA de AGER de rata se cuantificó mediante PCR cuantitativa con base en sonda, se normalizó con la expresión de GAPDH de rata y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, +/- intervalo de fiabilidad del 95%).

[0339] Tabla 13. Expresión media relativa de mRNA de RAGE de rata en el sacrificio (día 8) en el ejemplo 2

ID del grupo	Expresión media relativa	Bajo (error)	Alta (error)
--------------	-----------------------------	-----------------	-----------------

	de mRNA de rAGER (n = 5)		
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,060	0,065
Grupo 2 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD06949)	0,306	0,019	0,017
Grupo 3 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07256)	0,142	0,019	0,010
Grupo 4 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07474)	0,195	0,031	0,067
Grupo 5 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475)	0,125	0,037	0,038
Grupo 6 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07476)	0,294	0,039	0,057
Grupo 7 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07477)	0,230	0,037	0,038

[0340] Como se muestra en los datos de la Tabla 13 anterior, cada uno de los agentes de RNAi de RAGE mostró una inhibición significativa del gen AGER, con los agentes de RNAi de RAGE dirigidos a inhibir la expresión en la posición 177 (Grupo 4 (80,5% de inhibición) y Grupo 5 (87,5% de inhibición)) que proporcionaron una inhibición ligeramente mejor en comparación con los agentes de RNAi de RAGE dirigidos a la posición 178 del gen AGER (Grupo 6 (70,6% de inhibición) y Grupo 7 (77% de inhibición)).

Ejemplo 3. Administración intratraqueal in vivo de agentes de RNAi de RAGE en ratones.

[0341] El día 1 del estudio se administraron a ratones c57bl/6 machos 50 microlitros a través de un dispositivo de micropulverización (Penn Century,

Filadelfia, PA) adecuado para la administración intratraqueal (IT) de solución salina isotónica de solución salina isotónica o 3,0 mg/kg de uno de los siguientes agentes de RNAi de RAGE:

[0342] Tabla 14. Agente de RNAi de RAGE y dosificación para el Ejemplo 3

ID del grupo	Número del dúplex AC
Grupo 1 (solución salina isotónica)	N/A
Grupo 2 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD06949)	AC000614
Grupo 3 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07256)	AC000186
Grupo 4 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07478)	AC000820
Grupo 5 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07479)	AC000821
Grupo 6 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07480)	AC000822
Grupo 7 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07481)	AC000822

[0343] Como se indica en la Tabla 14, cada uno de los agentes de RNAi de RAGE se conjugó con una molécula pequeña tridentada $\alpha\text{v}\beta 6$ de ligando dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1, véase la Figura 1) en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, formulada en solución salina isotónica.

[0344] Las secuencias modificadas químicamente para los agentes de RNAi de RAGE AD07478, AD07479, AD07480 y AD07481 se muestran en la Tabla 7B (muestra el dúplex), Tabla 3 (muestra la cadena antisentido respectiva) y Tabla 5 (muestra la cadena sentido respectiva con conector, pero sin ligando tridentado de molécula pequeña $\alpha\text{v}\beta 6$ dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1)).

[0345] Las secuencias modificadas químicamente para los agentes de RNAi de RAGE AD06949 y AD07256 se muestran en el Ejemplo 2, arriba.

[0346] Cinco (5) ratones por grupo recibieron la dosis. Los ratones se sacrificaron el día 8 del estudio y se aisló el RNA total de ambos pulmones después de su recogida y homogeneización. La expresión de mRNA de AGER murino se cuantificó mediante PCR cuantitativa con base en sonda, se normalizó

con la expresión de GAPDH de rata y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, +/- intervalo de confianza del 95%).

[0347] Tabla 15. Expresión media relativa de mRNA de RAGE murino en el sacrificio (día 8) en el Ejemplo 3.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de mAGER (n = 5)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,225	0,290
Grupo 2 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD06949)	0,403	0,116	0,164
Grupo 3 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07256)	0,358	0,153	0,268
Grupo 4 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07478)	1,016	0,205	0,257
Grupo 5 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07479)	1,063	0,132	0,150
Grupo 6 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07480)	0,718	0,115	0,137
Grupo 7 (1,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07481)	0,681	0,077	0,086

[0348] Como se muestra en los datos de la Tabla 15 anterior, los agentes de RNAi de RAGE de los Grupos 4 y 5 (dirigidos a la posición 384) no mostraron inhibición y fueron completamente inactivos *in vivo*. Los agentes de RNAi de RAGE de los Grupos 6 y 7 (dirigidos a la posición 391) mostraron una inhibición relativamente limitada *in vivo* y parecen insuficientemente activos para

considerarlos como candidatos terapéuticos viables para el tratamiento de humanos.

Ejemplo 4. Administración intratraqueal in vivo de agentes de RNAi de RAGE en ratas.

[0349] El día 1 del estudio, se administraron a ratas macho Sprague Dawley 200 microlitros a través de un dispositivo de microdispersión (Penn Century, Filadelfia, PA) adecuado para la administración intratraqueal (IT) de solución salina isotónica o 0,5 mg/kg de uno de los siguientes agentes de RNAi de RAGE:

[0350] **Tabla 16.** Agente de RNAi de RAGE y dosificación para el Ejemplo 4

ID del grupo	Número del dúplex AC
Grupo 1 (solución salina isotónica)	N/A
Grupo 2 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07474)	AC000286
Grupo 3 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07475)	AC000292
Grupo 4 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07700)	AC000790
Grupo 5 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07701)	AC000791
Grupo 6 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07702)	AC000792
Grupo 7 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07703)	AC000793
Grupo 8 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07704)	AC000438
Grupo 9 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07705)	AC000794
Grupo 10 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07706)	AC000795
Grupo 11 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07707)	AC000796
Grupo 12 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07708)	AC000439

[0351] Como se indica en la Tabla 16, cada uno de los agentes de RNAi de RAGE se conjugó con una molécula pequeña tridentada $\alpha\beta 6$ de ligando dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1, véase la Figura 1) en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, formulada en solución salina isotónica.

[0352] Las secuencias químicamente modificadas para los agentes de RNAi de RAGE AD07474, AD07475, AD07700, AD07701, AD07702, AD07703, AD07704, AD07705, AD07706, AD07707 y AD07708 se muestran en la Tabla 7B (muestra el dúplex), la Tabla 3 (muestra la cadena antisentido respectiva) y la Tabla 5 (muestra la cadena sentido respectiva con conector, pero sin ligando tridentado de molécula pequeña $\alpha\beta 6$ dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1).

[0353] Cinco (5) ratas por grupo recibieron la dosis. Las ratas se sacrificaron el día 8 del estudio, y se aisló el RNA total de ambos pulmones después de la recolección y homogeneización. La expresión de mRNA de AGER de rata se cuantificó mediante PCR cuantitativa con base en sonda, se normalizó con la expresión de GAPDH de rata y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, +/- intervalo de fiabilidad del 95%).

[0354] **Tabla 17.** Expresión media relativa de mRNA de RAGE de rata en el sacrificio (día 8) en el ejemplo 4

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de rAGER (n = 5)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,075	0,081
Grupo 2 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07474)	0,355	0,147	0,250
Grupo 3 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07475)	0,193	0,110	0,254
Grupo 4 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07700)	0,233	0,060	0,080
Grupo 5 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07701)	0,344	0,135	0,221

Grupo 6 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07702)	0,194	0,036	0,044
Grupo 7 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07703)	0,265	0,024	0,026
Grupo 8 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07704)	0,174	0,030	0,036
Grupo 9 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07705)	0,188	0,052	0,071
Grupo 10 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07706)	0,215	0,077	0,119
Grupo 11 (0,5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07707)	0,182	0,059	0,087

[0355] Como se muestra en los datos de la Tabla 17 anteriormente, cada uno de los agentes de RNAi de RAGE mostró una inhibición significativa del gen AGER a una dosis de solo 0,5 mg/kg. Cada uno de los agentes de RNAi de RAGE probados incluía diferentes modificaciones químicas, pero todos incluían secuencias de nucleótidos subyacentes dirigidas a la posición 177 del gen AGER.

Ejemplo 5. Administración in vivo inhalada en aerosol de agentes de RNAi de RAGE en ratas.

[0356] El día 1 del estudio, se administró a ratas macho Sprague Dawley una única dosis depositada pulmonar (PDD) de 0,5 mg/kg del agente de RNAi de RAGE Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475. Se administró el aerosol a una cámara de exposición mediante un nebulizador de chorro (Misty Max 10) por inhalación de un solo nivel de flujo nasal (CH Technologies) para roedores. Uno de los puertos estaba equipado con una carcasa de filtro para poder evaluar la concentración de aerosol del agente de RNAi. Los tiempos de exposición se ajustaron mediante el uso de un volumen respiratorio por minuto supuesto, escalado alométricamente al peso corporal de los roedores, junto con la concentración de

aerosol determinada a partir de la recogida de filtros y la cuantificación del agente de RNAi, para dirigir la PDD notificada a 0,5 mg/kg. Como se indica, el agente de RNAi de RAGE se conjugó con una molécula pequeña tridentada $\alpha\beta 6$ ligando dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1, véase la Figura 1) en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, formulada en solución salina isotónica. Las secuencias químicamente modificadas para el agente de RNAi de RAGE AD07475 se muestran en la Tabla 7B (que muestra el dúplex), Tabla 3 (que muestra la cadena antisentido respectiva) y Tabla 5 (que muestra la cadena sentido respectiva con conector, pero sin ligando tridentado de molécula pequeña $\alpha\beta 6$ dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1)).

[0357] Cinco (5) ratas por grupo recibieron la dosis. Se sacrificaron ratas en varios días de estudio después de la administración de conformidad con el siguiente calendario:

[0358] **Tabla 18.** Agente de RNAi de RAGE y Dosificación para el Ejemplo 5

ID del grupo	Fecha de sacrificio después de la administración
Grupo 1 (solución salina isotónica)	Día 8
Grupo 2 (Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07475)	Día 2
Grupo 3 (Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07475)	Día 3
Grupo 4 (Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07475)	Día 4
Grupo 5 (Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07475)	Día 5
Grupo 6 (Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07475)	Día 8
Grupo 7 (Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07475)	Día 15
Grupo 8 (Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07475)	Día 22
Grupo 9 (Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07475)	Día 29
Grupo 10 (Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07475)	Día 43

Grupo 11 (Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475)	Día 57
---	--------

[0359] Después del sacrificio en la fecha respectiva, se aisló el RNA total de ambos pulmones después de su recogida y homogeneización. La expresión de mRNA de AGER de rata se cuantificó mediante PCR cuantitativa con base en sonda, se normalizó con la expresión de GAPDH de rata y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, +/- intervalo de fiabilidad del 95%).

[0360] **Tabla 19.** Expresión media relativa de mRNA de RAGE de rata en el sacrificio del Ejemplo 5

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de rAGER (n = 5)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica; día 8 de sacrificio)	1,000	0,261	0,352
Grupo 2 (0,5 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475; día 2 de sacrificio)	0,428	0,074	0,090
Grupo 3 (0,5 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475; día 3 de sacrificio)	0,179	0,025	0,028
Grupo 4 (0,5 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475; día 4 de sacrificio)	0,077	0,014	0,017

Grupo 5 (0,5 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07475; día 5 de sacrificio)	0,061	0,005	0,005
Grupo 6 (0,5 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07475; día 8 de sacrificio)	0,042	0,005	0,006
Grupo 7 (0,5 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07475; día 15 de sacrificio)	0,042	0,007	0,009
Grupo 8 (0,5 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07475; día 22 de sacrificio)	0,049	0,010	0,012
Grupo 9 (0,5 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07475; día 29 de sacrificio)	0,097	0,014	0,016
Grupo 10 (0,5 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07475; día 43 de sacrificio)	0,137	0,015	0,017
Grupo 11 (0,5 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07475; día 57 de sacrificio)	0,123	0,013	0,015

[0361] Como se muestra en los datos de la Tabla 19 anteriormente, el agente de RNAi de RAGE AD07475 mostró una inhibición significativa del gen AGER a una dosis de solo 0,5 mg/kg y la duración del bloqueo se mantuvo al menos hasta el día 22 antes de empezar a volver lentamente a los niveles de referencia, lo que sugiere que la dosificación mensual (p. ej., administración cada 28 días) puede ser factible.

Ejemplo 6. Administración in vivo inhalada en aerosol de agentes de RNAi de RAGE en ratas y efecto dirigido del ligando.

[0362] El día 1 del estudio, se administró a ratas macho Sprague Dawley una dosis única a concentraciones variables del agente de RNAi de RAGE Tri-SM6.1- $\alpha\beta6$ -AD07475 o del agente de RNAi de RAGE AD7475 sin el ligando dirigido a células epiteliales $\alpha\beta6$ unido. Se administró el aerosol a una cámara de exposición mediante un nebulizador de chorro (Misty Max 10) por inhalación de un solo nivel de flujo nasal (CH Technologies) para roedores. Uno de los puertos estaba equipado con una carcasa de filtro para poder evaluar la concentración de aerosol del agente de RNAi. Los tiempos de exposición se ajustaron mediante el uso de un volumen respiratorio por minuto supuesto, escalado alométricamente al peso corporal del roedor, junto con la concentración de aerosol determinada a partir de la recogida del filtro y la cuantificación del agente de RNAi, para dirigirse a la PDD indicada en la Tabla 20. Para los grupos que incluían el ligando dirigido, el agente de RNAi de RAGE se conjugó con un ligando dirigido a células epiteliales $\alpha\beta6$ de molécula pequeña tridentada (Tri-SM6.1, véase la Figura 1) en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, formulado en solución salina isotónica. Las secuencias químicamente modificadas para el agente de RNAi de RAGE AD07475 se muestran en la Tabla 7B (que muestra el dúplex), Tabla 3 (que muestra la cadena antisentido respectiva) y Tabla 5 (que muestra la cadena sentido respectiva con conector, pero sin ligando tridentado de molécula pequeña $\alpha\beta6$ dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1). Los grupos de dosificación fueron los siguientes:

[0363] Tabla 20. Agente de RNAi de RAGE y Dosificación para el Ejemplo 6

ID del grupo	Número del dúplex AC
Grupo 1 (solución salina isotónica)	N/A
Grupo 2 (0,24 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07475)	AC000292
Grupo 3 (0,12 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07475)	AC000292
Grupo 4 (0,06 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07475)	AC000292
Grupo 5 (0,03 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07475)	AC000292
Grupo 6 (0,015 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07475)	AC000292
Grupo 7 (0,24 mg/kg dosis depositada AD07475)	N/A
Grupo 8 (0,12 mg/kg dosis depositada AD07475)	N/A
Grupo 9 (0,06 mg/kg dosis depositada AD07475)	N/A
Grupo 10 (0,03 mg/kg dosis depositada AD07475)	N/A
Grupo 11 (0,015 mg/kg dosis depositada AD07475)	N/A

[0364] Cinco (5) ratas por grupo recibieron la dosis. Las ratas se sacrificaron el día 8 del estudio, y se aisló el RNA total de ambos pulmones después de la recolección y homogeneización. La expresión de mRNA de AGER de rata se cuantificó mediante PCR cuantitativa con base en sonda, se normalizó con la expresión de GAPDH de rata y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, +/- intervalo de fiabilidad del 95%).

[0365] Tabla 21. Expresión media relativa de mRNA de RAGE de rata en el sacrificio del Ejemplo 6

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de rAGER (n = 5)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,143	0,168
Grupo 2 (0,24 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475)	0,081	0,010	0,011
Grupo 3 (0,12 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475)	0,081	0,019	0,025
Grupo 4 (0,06 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475)	0,130	0,033	0,043
Grupo 5 (0,03 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475)	0,342	0,112	0,165
Grupo 6 (0,015 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475)	0,436	0,088	0,110
Grupo 7 (0,24 mg/kg dosis depositada AD07475)	0,107	0,032	0,046
Grupo 8 (0,12 mg/kg dosis depositada AD07475)	0,157	0,041	0,055
Grupo 9 (0,06 mg/kg dosis depositada AD07475)	0,309	0,067	0,086

Grupo 10 dosis (0,03 mg/kg depositada AD07475)	0,436	0,120	0,165
Grupo 11 dosis (0,015 mg/kg depositada AD07475)	0,537	0,052	0,058

[0366] Como se muestra en los datos de la Tabla 21, en cada uno de los puntos temporales medidos, el agente de RNAi de RAGE AD07475 mostró una inhibición sustancial en comparación con el control, tanto con un ligando dirigido como sin este. De hecho, incluso a la dosis más baja probada de 0,015 mg/kg de dosis depositada, los niveles de inhibición se aproximaron al 50% (véase el Grupo 6 (con ligando dirigido Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$; 56,4% de inhibición génica) y el Grupo 11 (sin ligando dirigido; 46,3% de inhibición génica)). Además, en cada uno de los respectivos niveles de dosis medidos, el agente de RNAi conjugado con el ligando dirigido superó numéricamente al agente de RNAi sin el ligando dirigido (las diferencias generalmente son más pronunciadas en los niveles de dosis más bajos), lo que indica la existencia de un efecto ligando que puede proporcionar una mayor actividad inhibidora *in vivo*.

Ejemplo 7. Administración intratraqueal in vivo de agentes de RNAi de RAGE en ratas.

[0367] El día 1 del estudio, se administraron a ratas macho Sprague Dawley 200 microlitros a través de un dispositivo microdispensor (Penn Century, Filadelfia, PA) adecuado para la administración intratraqueal (IT) de solución salina isotónica o 0,25 mg/kg de uno de los siguientes agentes de RNAi de RAGE:

[0368] **Tabla 22.** Agente de RNAi de RAGE y Dosificación para el Ejemplo 7

ID del grupo	Número del dúplex AC
Grupo 1 (solución salina isotónica)	AC000286

Grupo 2 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07474)	AC000292
Grupo 3 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07475)	AC000293
Grupo 4 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07972)	AC000294
Grupo 5 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07973)	AC000290
Grupo 6 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07974)	AC000291
Grupo 7 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07975)	AC000312
Grupo 8 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07976)	AC000286

[0369] Como se indica en la Tabla 22, cada uno de los agentes de RNAi de RAGE se conjugó con una molécula pequeña tridentada $\alpha\beta$ 6 de ligando dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1, véase la Figura 1) en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, formulada en solución salina isotónica.

[0370] Las secuencias modificadas químicamente para los agentes de RNAi de RAGE AD07474, AD07475, AD07972, AD07973, AD07974, AD07975 y AD07976 se muestran en la Tabla 7B (muestra el dúplex), Tabla 3 (muestra la cadena antisentido respectiva) y Tabla 5 (muestra la cadena sentido respectiva con conector, pero sin ligando tridentado de molécula pequeña $\alpha\beta$ 6 dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1).

[0371] Cinco (5) ratas por grupo recibieron la dosis. Las ratas se sacrificaron el día 8 del estudio, y se aisló el RNA total de ambos pulmones después de la recolección y homogeneización. La expresión de mRNA de AGER de rata se cuantificó mediante PCR cuantitativa con base en sonda, se normalizó con la expresión de GAPDH de rata y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, +/- intervalo de fiabilidad del 95%).

[0372] Tabla 23. Expresión media relativa de mRNA de RAGE en ratas sacrificadas (día 8) en el Ejemplo 7

ID del grupo	Expresión media relativa	Bajo (error)	Alta (error)
--------------	----------------------------------	-----------------	-----------------

	de mRNA de rAGER (n = 5)		
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,132	0,152
Grupo 2 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07474)	0,210	0,038	0,047
Grupo 3 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475)	0,150	0,038	0,052
Grupo 4 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07972)	0,118	0,020	0,024
Grupo 5 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07973)	0,145	0,038	0,052
Grupo 6 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07974)	0,338	0,041	0,046
Grupo 7 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07975)	0,194	0,051	0,070
Grupo 8 (0,25 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07976)	0,244	0,046	0,057

[0373] Como se muestra en los datos de la Tabla 23 anteriormente, cada uno de los agentes de RNAi de RAGE mostró una inhibición significativa del gen AGER a una dosis de solo 0,25 mg/kg. Cada uno de los agentes de RNAi de RAGE probados incluía diferentes modificaciones químicas, pero todos incluían secuencias de nucleótidos subyacentes dirigidas a la posición 177 del gen AGER.

[0374] *Ejemplo 8. Administración intratraqueal in vivo de agentes de RNAi de RAGE en ratas.*

[0375] El día 1 del estudio, se administraron a ratas macho Sprague Dawley 200 microlitros a través de un dispositivo microdispersador (Penn Century, Filadelfia, PA) adecuado para la administración intratraqueal (IT) de solución salina isotónica o 0,25 mg/kg de uno de los siguientes agentes de RNAi de RAGE:

[0376] **Tabla 24.** Agente de RNAi de RAGE y Dosificación para el Ejemplo 8

ID del grupo	Número del dúplex AC
Grupo 1 (solución salina isotónica)	N/A
Grupo 2 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07475)	AC000292
Grupo 3 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07704)	AC000438
Grupo 4 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07708)	AC000439
Grupo 5 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD08030)	AC000440
Grupo 6 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD08031)	AC000441
Grupo 7 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD08032)	AC000442
Grupo 8 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD08033)	AC000414
Grupo 9 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD08034)	AC000415
Grupo 10 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD08035)	AC000416
Grupo 11 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD08036)	AC000417
Grupo 12 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD08037)	AC000418
Grupo 13 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD08038)	AC000419
Grupo 14 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD08039)	AC000420

[0377] Como se indica en la Tabla 24, cada uno de los agentes de RNAi de RAGE se conjugó con una molécula pequeña tridentada $\alpha\beta 6$ de ligando dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1, véase la Figura 1) en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, formulada en solución salina isotónica.

[0378] Las secuencias modificadas químicamente para los agentes de RNAi de RAGE del Ejemplo 8 se muestran en la Tabla 7B (muestra el dúplex),

Tabla 3 (muestra la cadena antisentido respectiva) y Tabla 5 (muestra la cadena sentido respectiva con conector, pero sin ligando tridentado de molécula pequeña $\alpha\beta 6$ dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1).

[0379] Cinco (5) ratas por grupo recibieron la dosis. Las ratas se sacrificaron el día 8 del estudio, y se aisló el RNA total de ambos pulmones después de la recolección y homogeneización. La expresión de mRNA de AGER de rata se cuantificó mediante PCR cuantitativa con base en sonda, se normalizó con la expresión de GAPDH de rata y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, +/- intervalo de fiabilidad del 95%).

[0380] Tabla 25. Expresión media relativa de mRNA de RAGE en ratas sacrificadas (día 8) en el Ejemplo 8

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de rAGER (n = 5)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,118	0,134
Grupo 2 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07475)	0,232	0,030	0,034
Grupo 3 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07704)	0,372	0,049	0,057
Grupo 4 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07708)	0,382	0,102	0,139
Grupo 5 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD08030)	0,268	0,054	0,067
Grupo 6 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD08031)	0,215	0,065	0,093

Grupo 7 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08032)	0,314	0,034	0,038
Grupo 8 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08033)	0,244	0,075	0,108
Grupo 9 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08034)	0,723	0,078	0,088
Grupo 10 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08035)	0,281	0,076	0,104
Grupo 11 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08036)	0,288	0,029	0,033
Grupo 12 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08037)	0,253	0,056	0,071
Grupo 13 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08038)	0,359	0,105	0,149
Grupo 14 (0,1 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08039)	0,317	0,125	0,206

[0381] Como se muestra en los datos de la Tabla 25 anteriormente, cada uno de los agentes de RNAi de RAGE mostró una inhibición significativa del gen AGER a una dosis de solo 0,1 mg/kg. Cada uno de los agentes de RNAi de RAGE probados incluía diferentes modificaciones químicas, pero todos incluían secuencias de nucleótidos subyacentes dirigidas a la posición 177 del gen AGER.

Ejemplo 9. Administración in vivo inhalada en aerosol de agentes de RNAi de RAGE en macacos cangrejeros.

[0382] El día 1 del estudio, se administró a macacos cangrejeros hembra una dosis única a 1 mg/kg PDD del agente de RNAi de RAGE Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150, Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151 o Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152. Se administró aerosol mediante un nebulizador de malla vibratoria (Aeroneb® Solo) a monos

sujetos y anestesiados equipados con un casco de inhalación para primates. Uno de los cascos estaba equipado con un filtro para poder evaluar la concentración de aerosol del agente de RNAi. Los tiempos de exposición se ajustaron mediante el uso de un volumen respiratorio por minuto supuesto, escalado alométricamente al peso corporal del roedor, junto con la concentración de aerosol determinada a partir de la recogida del filtro y la cuantificación del agente de RNAi, para dirigirse a la PDD indicada en la Tabla 26. El agente de RNAi de RAGE se conjugó con una molécula pequeña tridentada de ligando dirigido al receptor de integrina $\alpha\beta6$ (Tri-SM6.1, véase la Figura 1) en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, formulada en solución salina isotónica. Las secuencias modificadas químicamente para los agentes de RNAi de RAGE se muestran en la Tabla 7B (muestra el dúplex), Tabla 3 (muestra la cadena antisentido respectiva) y Tabla 5 (muestra la cadena sentido respectiva con conector, pero sin ligando tridentado de molécula pequeña dirigido al receptor de $\alpha\beta6$ integrina (Tri-SM6.1). Los grupos de dosificación fueron los siguientes:

[0383] Tabla 26. Agente de RNAi de RAGE y dosificación para el Ejemplo 9 (calculado con una fracción depositada del 25%).

ID del grupo	Número del dúplex AC
Grupo 1 (solución salina isotónica)	N/A
Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta6$ -AD09150)	AC001266
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta6$ -AD09151)	AC001267
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta6$ -AD09152)	AC001268

[0384] Tres (3) ratas por grupo recibieron la dosis. Los monos se sacrificaron el día 15 del estudio y se aisló el RNA total de las muestras de pulmón después de la recogida y homogeneización. Los datos de la siguiente

Tabla 27 muestran la expresión de mRNA muestreada del lóbulo caudal izquierdo distal. Los datos de la siguiente Tabla 28 muestran la expresión de mRNA de muestras del lóbulo caudal derecho distal. La expresión de mRNA de AGER del macaco cangrejero se cuantificó mediante PCR cuantitativa con base en sonda, se normalizó con respecto a la expresión de beta-actina del macaco cangrejero y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, +/- intervalo de confianza del 95%).

[0385] Tabla 27. Expresión relativa media del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal distal izquierdo del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,342	0,520
Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,113	0,069	0,178
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,081	0,040	0,079
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,708	0,437	1,142

[0386] Tabla 28. Expresión relativa media del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal distal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,330	0,492
Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,069	0,032	0,059
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,069	0,028	0,049
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,630	0,406	1,141

[0387] Como se muestra en los datos de la Tabla 28 anteriormente, los agentes de RNAi AD09150 y AD09151 mostraron una inhibición sustancial (93%) en comparación con el control, lo que demuestra la capacidad de silenciar enérgicamente la expresión de AGER en primates no humanos.

[0388] En un ensayo qPCR separado, se cuantificó la expresión de mRNA de AGER en macacos cangrejeros. Los datos de las siguientes Tablas 29 a 42 muestran la expresión de mRNA de las muestras de pulmón de macaco cangrejero. La expresión de mRNA de AGER del macaco cangrejero se cuantificó mediante PCR cuantitativa con base en sonda, se normalizó con respecto a la expresión de beta-actina del macaco cangrejero y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, +/- intervalo de confianza del 95%). Algunos tejidos pulmonares se repitieron con diferentes muestras de tejido, cuando estaban disponibles, por ejemplo, el lóbulo caudal distal izquierdo y el lóbulo craneal distal izquierdo.

[0389] Tabla 29. Expresión relativa media del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal distal izquierdo del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,272	0,373
Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,138	0,097	0,330
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,065	0,031	0,059
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,850	0,435	0,890

[0390] Tabla 30. Expresión relativa media del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal medial izquierdo del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,433	0,762

Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,122	0,086	0,298
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,133	0,039	0,054
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,877	0,528	1,329

[0391] Tabla 31. Expresión relativa media del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal proximal izquierdo del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,297	0,422
Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,152	0,094	0,246
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,084	0,032	0,053
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,781	0,446	1,038

[0392] Tabla 32. Expresión relativa media del mRNA de RAGE en el lóbulo craneal distal izquierdo del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,231	0,300
Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,126	0,072	0,166
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,104	0,056	0,119
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,549	0,370	1,134

[0393] Tabla 33. Expresión relativa media del mRNA de RAGE en el lóbulo craneal distal izquierdo del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,306	0,440

Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,076	0,045	0,113
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,048	0,019	0,031
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,548	0,355	1,008

[0394] **Tabla 34.** Expresión relativa media del mRNA de RAGE en el lóbulo craneal medial izquierdo del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,383	0,620
Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,157	0,116	0,447
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,054	0,028	0,059
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,826	0,485	1,175

[0395] Tabla 35. Expresión relativa media del mRNA de RAGE en el lóbulo craneal proximal izquierdo del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,174	0,211
Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,106	0,074	0,242
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,106	0,053	0,104
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,404	0,275	0,864

[0396] Tabla 36. Expresión relativa media del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal distal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,070	0,075

Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,116	0,081	0,267
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,050	0,027	0,059
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,690	0,222	0,328

[0397] **Tabla 37.** Expresión relativa media del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal medial derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,493	0,972
Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,243	0,145	0,359
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,124	0,057	0,105
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,549	0,184	0,277

[0398] Tabla 38. Expresión relativa media del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal proximal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,451	0,821
Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,160	0,088	0,198
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,122	0,078	0,216
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,262	0,175	0,522

[0399] Tabla 39. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo craneal distal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,161	0,192

Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09150)	0,268	0,142	0,300
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09151)	0,097	0,039	0,066
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09152)	0,395	0,243	0,634

[0400] Tabla 40. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo craneal distal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,362	0,568
Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09150)	0,172	0,112	0,320
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09151)	0,156	0,034	0,044
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09152)	0,923	0,613	1,820

[0401] Tabla 41. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo craneal medial derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,496	0,984
Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,301	0,154	0,315
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,098	0,050	0,100
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,303	0,233	1,007

[0402] Tabla 42. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo craneal derecho proximal del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 9.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,098	0,108

Grupo 2 (0,98 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09150)	0,156	0,075	0,146
Grupo 3 (1,05 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,080	0,047	0,114
Grupo 4 (1,04 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09152)	0,445	0,198	0,358

[0403] Como se muestra en los datos de las Tablas 29 a 42 anteriormente, los agentes de RNAi AD09150 y AD09151 mostraron una inhibición sustancial (hasta el 92%) en comparación con el control, lo que demuestra la capacidad de silenciar enérgicamente la expresión de AGER en primates no humanos.

Ejemplo 10. Efecto antiinflamatorio in vivo de la atenuación génica de RAGE en un modelo de rata de inflamación de las vías respiratorias, administración mediante aerosol.

[0404] El día 1 del estudio y de nuevo el día 15 del estudio, se administró a ratas macho Sprague Dawley una dosis depositada de 0,5 mg/kg del agente RNAi de RAGE Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475 o un vehículo de control sin agente RNAi, de conformidad con la Tabla 43 siguiente. Se administró el aerosol a una cámara de exposición mediante un nebulizador de chorro (Misty Max 10) por inhalación de un solo nivel de flujo nasal (CH Technologies) para roedores. Uno de los puertos estaba equipado con una carcasa de filtro para poder evaluar la concentración de aerosol del agente de RNAi. Se utilizó un volumen respiratorio por minuto supuesto, escalado alométricamente al peso corporal del roedor, junto con la concentración de aerosol determinada a partir de la recogida del filtro y la cuantificación del agente RNAi.

[0405] En el día 40, se administró a las ratas de los grupos 4 y 5 una dosis intratraqueal única de 400 ug/rata de *Alternaria alternata* (Alt) preparada en solución salina y a las ratas de los grupos 2 y 3 se les administró una dosis de 400 ug/rata de solución salina de control. Las ratas del Grupo N-1 eran indiferenciadas y no se les administró ningún tratamiento.

[0406] **Tabla 43.** Agente de RNAi de RAGE y dosificación para el Ejemplo 10.

ID del grupo	Número del dúplex AC	Animales por grupo
Grupo 1 (indiferenciado: sin tratamiento)	N/A	3
Grupo 2 (solución salina en aerosol días 1 y 15)/(solución salina IT día 40)	N/A	5
Grupo 3 (0,5 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07475 días 1 y 15)/(solución salina IT día 40)	AC000292	5
Grupo 4 (aerosol salino días 1 y 15)/(<i>Alternaria</i> IT día 40)	N/A	7
Grupo 5 (0,5 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD07475)/(<i>Alternaria</i> IT día 40)	AC000292	7

[0407] Después de 48 horas pasada la administración de la *Alternaria* (es decir, el día 42), se anestesió a las ratas con isoflurano/O₂, se les extrajo sangre y se les practicó la eutanasia por desangrado. Se canuló la tráquea y se recogió el lavado broncoalveolar (BAL) después de lavarlo con 2 × 10 mL de PBS helado. Las muestras de BAL se centrifugaron, las células se resuspendieron con 1 mL de PBS helado y una alícuota se mezcló con solución de Turk (proporción 1:1) y el total de células se contó por medio de hemocitómetros. Se prepararon citospinas, se tiñeron y se realizó el recuento diferencial de células.

El sobrenadante se utilizó para mediciones de RAGE soluble (sRAGE) y citocinas. Se utilizó un lóbulo para determinar la expresión de mRNA de AGER y se analizaron muestras de tejido para evaluar la concentración de proteína RAGE.

[0408] Los granulocitos, tanto eosinófilos como neutrófilos, son marcadores bien conocidos de la inflamación celular. Para las muestras de BAL, se contaron las células totales y diferenciales y se obtuvo el número de células inflamatorias. El grupo 5 (en el que se administró el agente de RNAi de RAGE y se expusieron los tejidos a *Alternaria*) mostró una reducción de células inflamatorias en comparación con el Grupo 4 (en el que no se administró ningún agente RNAi).

[0409] Además, se sabe que el VEGF causa remodelación vascular y es inducido por la inflamación. Los grupos administrados con el agente de RNAi de RAGE (Grupos 3 y 5) mostraron reducciones en los niveles de VEGF en las muestras de BAL examinadas.

Ejemplo 11. Efecto antiinflamatorio in vivo de la atenuación génica de RAGE en un modelo de rata de inflamación de las vías respiratorias, administración mediante microaspersión intratraqueal.

[0410] En los días 1, 8 y 29 del estudio, se administró a ratas macho Brown-Norway una dosis de 3 mg/kg (1,5 mL/kg) del agente de RNAi de RAGE Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -AD07475 o vehículo. El volumen calculado a 1,5 mL/kg se cargó en una jeringa que se conectó a un dispositivo microaspersor (Penn Century, Filadelfia, PA).

[0411] El día 43, a las ratas de los grupos 3 y 4 se les administró una dosis única intratraqueal de 400 ug/rata de *Alternaria alternata* preparada en solución salina y a las ratas de los grupos 1 y 2 se les administró una dosis de 400 ug/rata de solución salina de control. Las ratas del Grupo N-1 eran indiferenciadas y no se les administró ningún tratamiento.

[0412] Tabla 44. Agente de RNAi de RAGE y dosificación para el Ejemplo 11.

ID del grupo	Número del dúplex AC	Animales por grupo
Grupo N-1 (indiferenciado: sin tratamiento)	N/A	4
Grupo 1 (solución salina IT días 1, 8 y 29)/(solución salina IT día 43)	N/A	6
Grupo 2 (dosis IT 3,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475 los días 1, 8 y 29)/(<i>Alternaria</i> IT día 43)	AC000292	4
Grupo 3 (solución salina IT días 1 y 15)/(solución salina día 43)	N/A	8
Grupo 4 (dosis IT 3,0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07475 los días 1, 8 y 29)/(<i>Alternaria</i> IT día 43)	AC000292	8

[0413] Después de 48 horas pasada la administración de la *Alternaria* (es decir, el día 45), se anestesió a las ratas con isoflurano/O₂, se les extrajo sangre y se les practicó la eutanasia por desangrado. Se canuló la tráquea y se recogió el lavado broncoalveolar (BAL) después de lavarlo con 2 × 10mL de PBS helado. Las muestras de BAL se centrifugaron, las células se resuspendieron con 1 mL de PBS helado y una alícuota se mezcló con solución de Turk (proporción 1:1) y el total de células se contó por medio de hemocitómetros. Se prepararon citospinas, se tiñeron y se realizó el recuento diferencial de células. El sobrenadante se utilizó para mediciones de RAGE soluble (sRAGE) y citocinas. Se utilizó un lóbulo para determinar la expresión de mRNA de AGER y parte del tejido para determinar la concentración tisular de proteína RAGE.

[0414] El RAGE soluble (sRAGE) se midió en las muestras de suero y líquido de lavado broncoalveolar (BALF) mediante ELISA. El sRAGE se redujo

casi por completo mediante la administración de los agentes de RNAi de RAGE (véase los Grupos 2 y 4).

[0415] Además, como se indica en el ejemplo anterior, los granulocitos (tanto eosinófilos como neutrófilos) son marcadores bien conocidos de la inflamación celular. Para las muestras de BAL, se contaron las células totales y diferenciales y se obtuvo el número de células inflamatorias. Se evaluó el impacto de la inhibición de RAGE mediante los agentes de RNAi de RAGE descritos en el presente documento en la inflamación eosinofílica inducida por el extracto de *Alternaria*. El Grupo 4 (tratado con el agente de RNAi de RAGE) mostró una reducción de los granulocitos totales en comparación con el Grupo 3 (no se administró el agente de RNAi de RAGE).

[0416] Otros biomarcadores, tales como MIP1a, IL-13, IP-10 y VEGF, también son indicativos de inflamación celular. Para los grupos afectados por *Alternaria*, la administración del agente de RNAi de RAGE (Grupo 4) dio lugar a una reducción de cada uno de estos biomarcadores proinflamatorios en comparación con el grupo en el que no se administró ningún agente de RNAi de RAGE (Grupo 3).

Ejemplo 12. Respuesta a la dosis de la administración in vivo inhalada en aerosol de agentes de RNAi de RAGE en macacos cangrejeros.

[0417] Se asignaron aleatoriamente quince (15) hembras de macaco cangrejero a cinco (5) grupos de tratamiento. Se dosificó a los animales según se resume en la siguiente Tabla 45. Se ayunó a los animales la noche anterior a los días de estudio que requerían anestesia, pero se les dio agua ad libitum. Se anestesió a los animales con clorhidrato de ketamina (de 5 a 10 mg/kg, IM), seguido de inhalación de isoflurano. Los animales se anestesiaron inicialmente con isoflurano (de 4 a 5%) mediante una mascarilla hasta que se insertó un tubo endotraqueal con manguito del tamaño adecuado, justo proximal a la carina para permitir la inserción de un broncoscopio pediátrico de fibra óptica para realizar un lavado broncoalveolar (BAL) y permitir la exposición a través del tubo

endotraqueal. Los animales anestesiados se trasladaron al sistema de exposición y se conectaron al ventilador. Los animales anestesiados y ventilados recibieron una única exposición por inhalación con solución salina isotónica o con el agente de RNAi de RAGE Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151 (AC001267). Se ventiló a los animales durante la duración de la exposición mediante una bomba Harvard ajustada a un volumen tidal de 10 a 15 mL/kg, 30 respiraciones por minuto y un volumen inspiratorio de 35:65. Después de finalizar la exposición, se retiró la anestesia y se cubrió al animal con mantas o Bair Hugger en una estación de recuperación y se conectó a un dispositivo monitor para la captura continua de la frecuencia cardíaca y la saturación de O₂. El agente de RNAi de RAGE se conjugó con una molécula pequeña tridentada $\alpha\text{v}\beta 6$ ligando dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1, véase la Figura 1) en el extremo terminal 5' de la cadena sentido, formulada en solución salina isotónica. Las secuencias modificadas químicamente para los agentes RNAi RAGE se muestran en la Tabla 7B (muestra el dúplex), Tabla 3 (muestra la cadena antisentido respectiva) y Tabla 5 (muestra la cadena sentido respectiva con conector, pero sin ligando tridentado de molécula pequeña $\alpha\text{v}\beta 6$ dirigido a células epiteliales (Tri-SM6.1)).

[0418] Tabla 45. Agente de RNAi de RAGE y dosificación para el Ejemplo 12.

ID del grupo	Número del dúplex AC	Animales por grupo	Dosis depositada dirigida/animal	Dosis depositada calculada
Grupo 1 (solución salina isotónica)	N/A	3	(mismo tiempo de exposición que los grupos 2 a 5)	N/A
Grupo 2 (Tri-SM6.1-	AC001267	3	0,0625 mg/kg	0,13 mg/kg

$\alpha\text{v}\beta 6$ - AD09151)				
Grupo 3 (Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ - AD09151)	AC001267	3	0,125 mg/kg	0,20 mg/kg
Grupo 4 (Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ - AD09151)	AC001267	3	0,25 mg/kg	0,31 mg/kg
Grupo 5 (Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ - AD09151)	AC001267	3	0,5 mg/kg	0,47 mg/kg

[0419] Se recogieron muestras de lavado broncoalveolar (BAL) y sangre (suero) a los -7 días antes de la exposición y 2 a 4 semanas después de la exposición por inhalación (Días -7, 15, 29). A todos los animales se les practicó la eutanasia justo antes de la recogida de muestras el día 29 para recoger tejido pulmonar.

[0420] Se recogió el pulmón izquierdo de cada animal para histología. Se obtuvo el pulmón derecho, se separaron los lóbulos, se pesaron individualmente y se congelaron. Los lóbulos separados se seccionaron en tres (3) trozos aproximadamente iguales cortados en un plano longitudinal, perpendicular a la vía aérea. A saber, los lóbulos separados se seccionaron en tres (3) trozos aproximadamente iguales en un plano longitudinal, perpendicular a la vía aérea, a saber, el proximal, el medial y el distal. Para los lóbulos craneal y medial, se recogieron de dos a tres muestras divididas por igual de la rebanada proximal y tres de las otras dos rebanadas. Se obtuvieron cubos de tejido de tamaño aproximadamente igual con presencia y ausencia de vías respiratorias visibles.

[0421] Los datos de las siguientes Tablas 47 a 71 muestran la expresión de mRNA de las muestras de pulmón del macaco cangrejero. La expresión de mRNA de AGER del macaco cangrejero se cuantificó mediante PCR cuantitativa con base en sonda, se normalizó con respecto a la expresión de GAPDH del macaco cangrejero y se expresó como fracción del grupo de control con vehículo (media geométrica, +/- intervalo de confianza del 95%).

[0422] Tabla 47. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo craneal distal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,111	0,125
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,406	0,113	0,156
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,589	0,165	0,229
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,353	0,076	0,096
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,358	0,139	0,227

[0423] Tabla 48. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo medio distal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,156	0,185
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,373	0,106	0,149
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,468	0,126	0,172
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,226	0,047	0,061
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,208	0,068	0,101

[0424] Tabla 49. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal distal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
--------------	---	--------------	--------------

Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,070	0,075
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,327	0,053	0,063
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,432	0,041	0,045
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,338	0,146	0,278
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,155	0,032	0,041

[0425] Tabla 50. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo hiliar caudal proximal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,200	0,250
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,436	0,113	0,153

Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,449	0,073	0,087
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,371	0,055	0,064
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,337	0,099	0,140

[0426] **Tabla 51.** Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo hiliar medio proximal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,090	0,098
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,491	0,128	0,172
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,597	0,090	0,106
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,450	0,034	0,033

Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,345	0,038	0,043
--	-------	-------	-------

[0427] Tabla 52. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo hiliar caudal proximal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,083	0,090
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,419	0,074	0,090
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,569	0,093	0,111
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,273	0,056	0,078
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,308	0,080	0,108

[0428] Tabla 53. Expresión media relativa de mRNA de RAGE en el lóbulo hiliar distal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,074	0,080
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,265	0,072	0,099
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,555	0,055	0,061
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,286	0,017	0,018
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,296	0,057	0,070

[0429] Tabla 54. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo medio distal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,053	0,056

Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,395	0,129	0,191
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,569	0,109	0,135
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,169	0,030	0,042
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,333	0,132	0,220

[0430] Tabla 55. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal distal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,395	0,652
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,567	0,070	0,080
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,713	0,096	0,111

Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09151)	0,442	0,133	0,204
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09151)	0,285	0,084	0,120

[0431] Tabla 56. Expresión media relativa de mRNA de RAGE en el lóbulo hiliar craneal proximal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,269	0,368
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09151)	0,451	0,127	0,176
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09151)	0,513	0,134	0,181
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09151)	0,355	0,053	0,062
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09151)	0,307	0,106	0,161

[0432] Tabla 57. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo craneal medial derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,082	0,090
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,397	0,103	0,139
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,549	0,049	0,053
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,278	0,071	0,095
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,280	0,091	0,135

[0433] Tabla 58. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo medio medial derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
--------------	---	--------------	--------------

Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,058	0,061
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,396	0,072	0,088
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,577	0,124	0,157
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,375	0,074	0,093
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,307	0,039	0,045

[0434] Tabla 59. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal medial derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,082	0,089
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,408	0,122	0,174

Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,507	0,052	0,058
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,280	0,036	0,046
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,283	0,048	0,058

[0435] Tabla 60. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo craneal distal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,088	0,096
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,351	0,066	0,082
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,509	0,077	0,090
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,316	0,064	0,081

Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09151)	0,311	0,085	0,117
---	-------	-------	-------

[0436] Tabla 61. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo medio distal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,227	0,294
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09151)	0,195	0,086	0,154
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09151)	0,429	0,119	0,165
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09151)	0,289	0,028	0,040
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\beta$ 6-AD09151)	0,242	0,069	0,096

[0437] Tabla 62. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal distal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,077	0,083
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,434	0,114	0,155
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,554	0,131	0,171
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,540	0,240	0,405
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,314	0,087	0,121

[0438] Tabla 63. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo craneal medial derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,131	0,151

Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,499	0,169	0,256
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,545	0,116	0,147
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,332	0,020	0,021
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,360	0,100	0,138

[0439] Tabla 64. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo medio medial derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,071	0,076
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,571	0,130	0,169
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,708	0,131	0,161

Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,306	0,035	0,039
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,258	0,074	0,103

[0440] Tabla 65. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal medial derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,180	0,219
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,381	0,080	0,101
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,580	0,109	0,135
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,304	0,041	0,052
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,235	0,039	0,046

[0441] Tabla 66. Expresión media relativa de mRNA de RAGE en el lóbulo hiliar craneal proximal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,153	0,180
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,492	0,152	0,220
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,486	0,115	0,151
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,265	0,026	0,029
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,272	0,053	0,065

[0442] Tabla 67. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo hiliar medio proximal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
--------------	---	--------------	--------------

Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,124	0,141
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,537	0,121	0,157
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,509	0,156	0,226
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,247	0,064	0,077
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,322	0,090	0,125

[0443] Tabla 68. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo hiliar caudal proximal derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,088	0,097
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,310	0,067	0,086

Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,502	0,105	0,133
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,248	0,043	0,054
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,219	0,050	0,065

[0444] **Tabla 69.** Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal medial derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,112	0,126
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,422	0,097	0,127
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,492	0,049	0,054
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,222	0,018	0,019

Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,221	0,088	0,147
--	-------	-------	-------

[0445] Tabla 70. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo medio medial derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,086	0,094
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,434	0,144	0,216
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,693	0,134	0,167
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,291	0,057	0,065
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,277	0,064	0,084

[0446] Tabla 71. Expresión media relativa del mRNA de RAGE en el lóbulo caudal medial derecho del macaco cangrejero en el momento del sacrificio del Ejemplo 12.

ID del grupo	Expresión media relativa de mRNA de cAGER (n=3)	Bajo (error)	Alta (error)
Grupo 1 (solución salina isotónica)	1,000	0,159	0,189
Grupo 2 (0,13 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,338	0,080	0,106
Grupo 3 (0,20 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,438	0,058	0,067
Grupo 4 (0,31 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,297	0,090	0,113
Grupo 5 (0,47 mg/kg dosis depositada Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151)	0,215	0,072	0,108

[0447] Como se muestra en los datos de las Tablas 47 a 71 anteriores, el agente de RNAi de AD09151 mostró una inhibición sustancial (> 70% de inhibición observada con una dosis única inhalada a 0,31 mg/kg y 0,47 mg/kg) en comparación con el control, lo que demuestra la capacidad de silenciar enérgicamente la expresión de AGER en primates no humanos.

[0448] La proteína RAGE tisular se analizó por medio de inmunotransferencia. Una alícuota de tejido pulmonar pulverizado, según la disponibilidad de tejidos, que incluía tejido pulmonar distal caudal y tejido del lóbulo medio, se homogeneizó en tampón de ensayo de radioinmunoprecipitación (RIPA) mediante el homogeneizador Qiagen con base en microesferas. La concentración de proteínas se determinó mediante el ensayo

del ácido bicinconínico (ensayo BCA). Las muestras se prepararon en tampón Laemelli y se hirvieron. El gel se cargó con 10 µg de proteína total y se transfirió semiseco a una membrana de difluoruro de polivinilideno (PVDF). La transferencia se analizó mediante el equipo Pierce Fast-western (30 min. anticuerpo primario (ab216329) 1:1000 en tampón de bloqueo propio, 15 min. HRP, 3 lavados × 5 min., 5 min. sustrato de detección West Pico). La transferencia resultante se visualizó en iBright para la tinción de RAGE y proteína total, con la membrana tratada con reactivo de normalización de proteína total. La densitometría de ambas bandas de interés y para la proteína total menos la señal de fondo se cuantificó mediante el software iBright.

[0449] La respuesta a la dosis de los macacos cangrejeros tras la administración del agente de RNAi de RAGE muestra una inhibición progresivamente mayor de la proteína RAGE en las concentraciones de dosis más altas del agente de RNAi de RAGE. Esto puede observarse tanto en el lóbulo medio como en el lóbulo caudal, con hasta un ~80 a 88% de inhibición de la proteína RAGE a 0,47 mg/kg.

[0450] Se recogieron muestras de suero de monos macacos cangrejeros en los días 15 y 29 después de la dosificación con el agente RNAi de RAGE y se cuantificaron los niveles séricos de sRAGE mediante el ensayo de Gyros Protein Technologies. La siguiente Tabla 72 muestra los niveles séricos de sRAGE en el Día 15, normalizados a la línea de base, junto con la desviación estándar. La siguiente Tabla 73 muestra los niveles séricos de sRAGE en el Día 29, normalizados a la línea de base, junto con la desviación estándar.

[0451] Tabla 72. Niveles séricos de sRAGE en macacos cangrejeros después de la exposición al agente de RNAi de RAGE, día 15.

ID del grupo	Dosis	sRAGE sérico (%BSL)	Desviación estándar
--------------	-------	---------------------------	------------------------

Grupo 1 (solución salina isotónica)	N/A	92,710	0,014
Grupo 2 Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151	0,13 mg/kg	63,293	16,806
Grupo 3 Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151	0,20 mg/kg	57,873	7,367
Grupo 4 Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151	0,31 mg/kg	47,710	15,971
Grupo 5 Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151	0,47 mg/kg	43,377	4,487

[0452] Tabla 73. Niveles séricos de sRAGE en macacos cangrejeros después de la exposición al agente de RNAi de RAGE, día 29.

ID del grupo	Dosis	sRAGE sérico (%BSL)	Desviación estándar
Grupo 1 (solución salina isotónica)	N/A	100,470	28,206
Grupo 2 Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151	0,13 mg/kg	79,750	17,336
Grupo 3 Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151	0,20 mg/kg	66,523	5,243
Grupo 4 Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151	0,31 mg/kg	46,873	25,249
Grupo 5 Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD09151	0,47 mg/kg	39,833	13,811

[0453] Después de la dosificación con agentes de RNAi de RAGE, los macacos cangrejeros mostraron niveles séricos de sRAGE significativamente reducidos, en comparación con los niveles basales. Como se muestra en las Tablas 72 y 73, la respuesta a la dosis mostró niveles de sRAGE

progresivamente más reducidos (mayor inhibición de sRAGE) a mayores concentraciones de dosificación del agente de RNAi de RAGE, mostrando hasta ~39-43% de niveles séricos de sRAGE (~57-61% de inhibición) a los Días 15 y 29 después de la exposición al agente de RNAi de RAGE.

OTRAS REALIZACIONES

[0454] Debe entenderse que, si bien la invención se ha descrito junto con una descripción detallada de esta, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.