

## REIVINDICACIONES

1. Un oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNibc) para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde las hebras sentido y antisentido comprenden las secuencias de nucleótidos establecidas en SEQ ID NO: 964 y 1052, respectivamente.
2. Un oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNibc) para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde las hebras sentido y antisentido comprenden las secuencias de nucleótidos establecidas en SEQ ID NO: 963 y 1051, respectivamente.
3. Un oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNibc) para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde las hebras sentido y antisentido comprenden las secuencias de nucleótidos establecidas en SEQ ID NO: 1006 y 1094, respectivamente.
4. Un oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNibc) para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde las hebras sentido y antisentido comprenden las secuencias de nucleótidos establecidas en SEQ ID NO: 1018 y 1106, respectivamente.
5. Un oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNbc) para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde las hebras sentido y antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
  - (a) SEQ ID NO: 945 y 1033, respectivamente;
  - (b) SEQ ID NO: 946 y 1034, respectivamente;
  - (c) SEQ ID NO: 947 y 1035, respectivamente;
  - (d) SEQ ID NO: 948 y 1036, respectivamente;
  - (e) SEQ ID NO: 949 y 1037, respectivamente;
  - (f) SEQ ID NO: 950 y 1038, respectivamente;
  - (g) SEQ ID NO: 951 y 1039, respectivamente;

- (h) SEQ ID NO: 952 y 1040, respectivamente;
- (i) SEQ ID NO: 953 y 1041, respectivamente;
- (j) SEQ ID NO: 954 y 1042, respectivamente;
- (k) SEQ ID NO: 955 y 1043, respectivamente;
- (l) SEQ ID NO: 956 y 1044 respectivamente;
- (m) SEQ ID NO: 957 y 1045, respectivamente;
- (n) SEQ ID NO: 958 y 1046, respectivamente;
- (o) SEQ ID NO: 959 y 1047, respectivamente;
- (p) SEQ ID NO: 960 y 1048, respectivamente;
- (q) SEQ ID NO: 961 y 1049, respectivamente;
- (r) SEQ ID NO: 962 y 1050, respectivamente;
- (s) SEQ ID NO: 963 y 1051, respectivamente;
- (t) SEQ ID NO: 964 y 1052, respectivamente;
- (u) SEQ ID NO: 965 y 1053, respectivamente;
- (v) SEQ ID NO: 966 y 1054, respectivamente;
- (w) SEQ ID NO: 967 y 1055, respectivamente;
- (x) SEQ ID NO: 968 y 1056, respectivamente;
- (y) SEQ ID NO: 969 y 1057, respectivamente;
- (z) SEQ ID NO: 970 y 1058, respectivamente;
- (aa) SEQ ID NO: 971 y 1059, respectivamente;
- (bb) SEQ ID NO: 972 y 1060, respectivamente;
- (cc) SEQ ID NO: 973 y 1061, respectivamente;
- (dd) SEQ ID NO: 974 y 1062, respectivamente;
- (ee) SEQ ID NO: 975 y 1063, respectivamente;
- (ff) SEQ ID NO: 976 y 1064, respectivamente;
- (gg) SEQ ID NO: 977 y 1065, respectivamente;
- (hh) SEQ ID NO: 978 y 1066, respectivamente;
- (ii) SEQ ID NO: 979 y 1067, respectivamente;
- (jj) SEQ ID NO: 980 y 1068, respectivamente;
- (kk) SEQ ID NO: 981 y 1069, respectivamente;
- (ll) SEQ ID NO: 982 y 1070, respectivamente;
- (mm) SEQ ID NO: 983 y 1071, respectivamente;

(nn) SEQ ID NO: 984 y 1072, respectivamente;  
(oo) SEQ ID NO: 985 y 1073, respectivamente;  
(pp) SEQ ID NO: 986 y 1074, respectivamente;  
(qq) SEQ ID NO: 987 y 1075, respectivamente;  
(rr) SEQ ID NO: 988 y 1076, respectivamente;  
(ss) SEQ ID NO: 989 y 1077, respectivamente;  
(tt) SEQ ID NO: 990 y 1078, respectivamente;  
(uu) SEQ ID NO: 991 y 1079, respectivamente;  
(vv) SEQ ID NO: 992 y 1080, respectivamente;  
(ww) SEQ ID NO: 993 y 1081, respectivamente;  
(xx) SEQ ID NO: 994 y 1082, respectivamente;  
(yy) SEQ ID NO: 995 y 1083, respectivamente;  
(zz) SEQ ID NO: 996 y 1084, respectivamente;  
(aaa) SEQ ID NO: 997 y 1085, respectivamente;  
(bbb) SEQ ID NO: 998 y 1086, respectivamente;  
(ccc) SEQ ID NO: 999 y 1087, respectivamente;  
(ddd) SEQ ID NO: 1000 y 1088, respectivamente;  
(eee) SEQ ID NO: 1001 y 1089, respectivamente;  
(fff) SEQ ID NO: 1002 y 1090, respectivamente;  
(ggg) SEQ ID NO: 1003 y 1091, respectivamente;  
(hhh) SEQ ID NO: 1004 y 1092 respectivamente;  
(iii) SEQ ID NO: 1005 y 1093 respectivamente;  
(jjj) SEQ ID NO: 1006 y 1094, respectivamente;  
(kkk) SEQ ID NO: 1007 y 1095, respectivamente;  
(lll) SEQ ID NO: 1008 y 1096, respectivamente;  
(mmm)SEQ ID NO: 1009 y 1097, respectivamente;  
(nnn) SEQ ID NO: 1010 y 1098, respectivamente;  
(ooo) SEQ ID NO: 1011 y 1099, respectivamente;  
(ppp) SEQ ID NO: 1012 y 1100, respectivamente;  
(qqq) SEQ ID NO: 1013 y 1101, respectivamente;  
(rrr) SEQ ID NO: 1014 y 1102 respectivamente;  
(sss) SEQ ID NO: 1015 y 1103, respectivamente;

(ttt) SEQ ID NO: 1016 y 1104, respectivamente;  
 (uuu) SEQ ID NO: 1017 y 1105, respectivamente;  
 (vvv) SEQ ID NO: 1018 y 1106, respectivamente;  
 (www) SEQ ID NO: 1019 y 1107, respectivamente;  
 (xxx) SEQ ID NO: 1020 y 1108, respectivamente;  
 (yyy) SEQ ID NO: 1021 y 1109, respectivamente;  
 (zzz) SEQ ID NO: 1022 y 1110, respectivamente;  
 (aaaa) SEQ ID NO: 1023 y 1111, respectivamente;  
 (bbbb) SEQ ID NO: 1024 y 1112, respectivamente;  
 (cccc) SEQ ID NO: 1025 y 1113, respectivamente;  
 (dddd) SEQ ID NO: 1026 y 1114, respectivamente;  
 (eeee) SEQ ID NO: 1027 y 1115, respectivamente;  
 (ffff) SEQ ID NO: 1028 y 1116, respectivamente;  
 (gggg) SEQ ID NO: 1029 y 1117, respectivamente;  
 (hhhh) SEQ ID NO: 1030 y 1118, respectivamente;  
 (iiii) SEQ ID NO: 1031 y 1119, respectivamente; y,  
 (jjjj) SEQ ID NO: 1032 y 1120, respectivamente.

6. Un oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNibc) para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde

(i) la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende al menos 15, 17 o 19 nucleótidos contiguos, con 0, 1, 2 o 3 errores de apareamiento, de una porción de una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, o las SEQ ID NO 769-856, SEQ ID NO 1519-1552; y

(ii) la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende al menos 15, 17 o 19 nucleótidos contiguos, con 0, 1, 2 o 3 errores de apareamiento, de una porción de una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 385-768, SEQ ID NO 857-944 o SEQ ID NO 1512-1515.

7. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la hebra sentido y las hebras antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 769 y 857, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 770 y 858, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 771 y 859, respectivamente;
- (d) SEQ ID NO: 772 y 860, respectivamente;
- (e) SEQ ID NO: 773 y 861, respectivamente;
- (f) SEQ ID NO: 774 y 862, respectivamente;
- (g) SEQ ID NO: 775 y 863, respectivamente;
- (h) SEQ ID NO: 776 y 864, respectivamente;
- (i) SEQ ID NO: 777 y 865, respectivamente;
- (j) SEQ ID NO: 778 y 866, respectivamente;
- (k) SEQ ID NO: 779 y 867, respectivamente;
- (l) SEQ ID NO: 780 y 868, respectivamente;
- (m) SEQ ID NO: 781 y 869, respectivamente;
- (n) SEQ ID NO: 782 y 870, respectivamente;
- (o) SEQ ID NO: 783 y 871, respectivamente;
- (p) SEQ ID NO: 784 y 872, respectivamente;
- (q) SEQ ID NO: 785 y 873, respectivamente;
- (r) SEQ ID NO: 786 y 874, respectivamente;
- (s) SEQ ID NO: 787 y 875, respectivamente;
- (t) SEQ ID NO: 788 y 876, respectivamente;
- (u) SEQ ID NO: 789 y 877, respectivamente;
- (v) SEQ ID NO: 790 y 878, respectivamente;
- (w) SEQ ID NO: 791 y 879, respectivamente;
- (x) SEQ ID NO: 792 y 880, respectivamente;
- (y) SEQ ID NO: 793 y 881, respectivamente;
- (z) SEQ ID NO: 794 y 882, respectivamente;
- (aa) SEQ ID NO: 795 y 883, respectivamente;
- (bb) SEQ ID NO: 796 y 884, respectivamente;
- (cc) SEQ ID NO: 797 y 885, respectivamente;
- (dd) SEQ ID NO: 798 y 886, respectivamente;
- (ee) SEQ ID NO: 799 y 887, respectivamente;
- (ff) SEQ ID NO: 800 y 888, respectivamente;

- (gg) SEQ ID NO: 801 y 889, respectivamente;
- (hh) SEQ ID NO: 802 y 890, respectivamente;
- (ii) SEQ ID NO: 803 y 891, respectivamente;
- (ii) SEQ ID NO: 804 y 892, respectivamente;
- (jj) SEQ ID NO: 805 y 893, respectivamente;
- (kk) SEQ ID NO: 806 y 894, respectivamente;
- (ll) SEQ ID NO: 807 y 895, respectivamente;
- (mm) SEQ ID NO: 808 y 896, respectivamente;
- (nn) SEQ ID NO: 809 y 897, respectivamente;
- (oo) SEQ ID NO: 810 y 898, respectivamente;
- (pp) SEQ ID NO: 811 y 899, respectivamente;
- (qq) SEQ ID NO: 812 y 900, respectivamente;
- (rr) SEQ ID NO: 813 y 901, respectivamente;
- (ss) SEQ ID NO: 814 y 902, respectivamente;
- (tt) SEQ ID NO: 815 y 903, respectivamente;
- (uu) SEQ ID NO: 816 y 904, respectivamente;
- (vv) SEQ ID NO: 817 y 905, respectivamente;
- (xx) SEQ ID NO: 818 y 906, respectivamente;
- (yy) SEQ ID NO: 819 y 907, respectivamente;
- (zz) SEQ ID NO: 820 y 908, respectivamente;
- (aaa) EQ ID NO: 821 y 909, respectivamente;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 y 910, respectivamente;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 y 911, respectivamente;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 y 912, respectivamente;
- (eee) SEQ ID NO: 825 y 913, respectivamente;
- (fff) SEQ ID NO: 826 y 914, respectivamente;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 y 915, respectivamente;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 y 916, respectivamente;
- (iii) SEQ ID NO: 829 y 917, respectivamente;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 y 918, respectivamente;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 y 919, respectivamente;
- (lll) SEQ ID NO: 832 y 920, respectivamente;

(mmm) SEQ ID NO: 833 y 921, respectivamente;  
 (nnn) SEQ ID NO: 834 y 922, respectivamente;  
 (ooo) SEQ ID NO: 835 y 923, respectivamente;  
 (ppp) SEQ ID NO: 836 y 924, respectivamente;  
 (qqq) SEQ ID NO: 837 y 925, respectivamente;  
 (rrr) SEQ ID NO: 838 y 926, respectivamente;  
 (sss) SEQ ID NO: 839 y 927, respectivamente;  
 (ttt) SEQ ID NO: 840 y 928, respectivamente;  
 (uuu) SEQ ID NO: 1537 y 929, respectivamente;  
 (vvv) SEQ ID NO: 842 y 930, respectivamente;  
 (www) SEQ ID NO: 843 y 931, respectivamente;  
 (xxx) SEQ ID NO: 844 y 932, respectivamente;  
 (yyy) SEQ ID NO: 845 y 933, respectivamente;  
 (zzz) SEQ ID NO: 846 y 934, respectivamente;  
 (aaaa) SEQ ID NO: 847 y 935, respectivamente;  
 (bbbb) SEQ ID NO: 848 y 936, respectivamente;  
 (cccc) SEQ ID NO: 849 y 937, respectivamente;  
 (dddd) SEQ ID NO: 850 y 938, respectivamente;  
 (eeee) SEQ ID NO: 851 y 939, respectivamente;  
 (ffff) SEQ ID NO: 852 y 940, respectivamente;  
 (gggg) SEQ ID NO: 853 y 941, respectivamente;  
 (hhhh) SEQ ID NO: 854 y 942, respectivamente;  
 (iiii) SEQ ID NO: 855 y 943, respectivamente; y,  
 (jjjj) SEQ ID NO: 856 y 944, respectivamente.

8. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de (NR1H3), el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de NR1H3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125-1511, y en donde la región de complementariedad es de al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud.

9. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el extremo 3' de la hebra sentido comprende un tallo-lazo establecido como S1-L-S2, en donde

(i) S1 es complementario a S2, opcionalmente en donde S1 y S2 tienen cada uno 1-10 nucleótidos de longitud y tienen la misma longitud, opcionalmente en donde S1 y S2 tienen cada uno 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 nucleótidos de longitud, además, opcionalmente en donde S1 y S2 tienen 6 nucleótidos de longitud; y

(ii) L forma un lazo entre S1 y S2 de 3-5 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde L es un trílazo o un tetralazo, opcionalmente en donde el tetralazo comprende la secuencia 5'-GAAA-3', opcionalmente en donde el tallo-lazo comprende la secuencia 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1121).

10. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde al menos un nucleótido del oligonucleótido se conjuga con uno o más ligandos de direccionamiento, opcionalmente en donde:

(a) cada ligando de direccionamiento comprende un carbohidrato, aminoazúcar, colesterol, polipéptido o lípido;

(b) el tallo-lazo comprende uno o más ligandos de direccionamiento conjugados con uno o más nucleótidos del tallo-lazo;

(c) el uno o más ligandos de direccionamiento se conjugan con uno o más nucleótidos del lazo, opcionalmente en donde el lazo comprende 4 nucleótidos numerados 1-4 de 5' a 3', en donde cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3 y 4 comprende uno o más ligandos de direccionamiento, en donde los ligandos de direccionamiento son iguales o diferentes;

(d) el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento a hepatocitos y cada ligando de direccionamiento comprende un resto N-acetilgalactosamina (GalNAc), opcionalmente en donde el resto GalNAc es un resto GalNAc monovalente, un resto GalNAc bivalente, un resto GalNAc trivalente o un resto GalNAc tetravalente; y/o

(e) el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento a hepatocitos y cada uno de hasta 4 nucleótidos de L del tallo-lazo se conjuga con un resto GalNAc monovalente.

11. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en donde:

(i) el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido modificado, opcionalmente en donde el nucleótido modificado comprende una modificación en 2', opcionalmente en donde:

(a) la modificación en 2' es una modificación seleccionada de 2'-aminoetilo, 2'-flúor, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo y ácido 2'-desoxi-2'-fluoro- $\beta$ -d-arabinonucleico, opcionalmente en donde la modificación se selecciona de 2'-flúor y 2'-O-metilo, opcionalmente en donde todos los nucleótidos del oligonucleótido se modifican, en donde la modificación es 2'-flúor y 2'-O-metilo;

(b) aproximadamente 10-15 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, o 15 % de los nucleótidos de la hebra sentido comprenden una modificación 2'-flúor;

(c) aproximadamente 25-35 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, o 35 % de los nucleótidos de la hebra antisentido comprenden una modificación 2'-flúor;

(d) aproximadamente 25-35 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, o 35 % de los nucleótidos del oligonucleótido comprenden una modificación 2'-flúor;

(e) la hebra sentido comprende 36 nucleótidos con las posiciones 1-36 de 5' a 3', en donde las posiciones 8-11 comprenden una modificación 2'-flúor;

(f) la hebra antisentido comprende 22 nucleótidos con las posiciones 1-22 de 5' a 3', y en donde las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, y 14 comprenden una modificación 2'-flúor; y/o

(g) los nucleótidos restantes comprenden una modificación 2'-O-metilo, y/o

(ii) el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleotídico modificado, opcionalmente en donde el al menos un enlace internucleotídico modificado es un enlace fosforotioato, opcionalmente en donde:

(a) la hebra antisentido comprende un enlace fosforotioato (i) entre las posiciones 1 y 2, y entre las posiciones 2 y 3; o (ii) entre las posiciones 1 y 2, entre las posiciones 2 y 3, y entre las posiciones 3 y 4, en donde las posiciones se numeran 1-4 de 5' a 3'; y/o

(b) la hebra antisentido es de 22 nucleótidos de longitud, y en donde la hebra antisentido comprende un enlace de fosforotioato entre las posiciones 20 y 21 y entre las posiciones 21 y 22, en donde las posiciones se numeran 1-22 de 5' a 3', y/o

(iii) la hebra antisentido comprende un nucleótido fosforilado en el extremo 5', en donde el nucleótido fosforilado se selecciona de uridina y adenosina, opcionalmente en donde el nucleótido fosforilado es uridina, y/o

(iv) el carbono 4' del azúcar del nucleótido 5' de la hebra antisentido comprende un análogo de fosfato, opcionalmente en donde el análogo de fosfato es oximetilfosfonato,

vinilfosfonato o malonilfosfonato, opcionalmente en donde el análogo de fosfato es un análogo de 4'-fosfato que comprende 5'-metoxifosfonato-4'-oxi, y/o

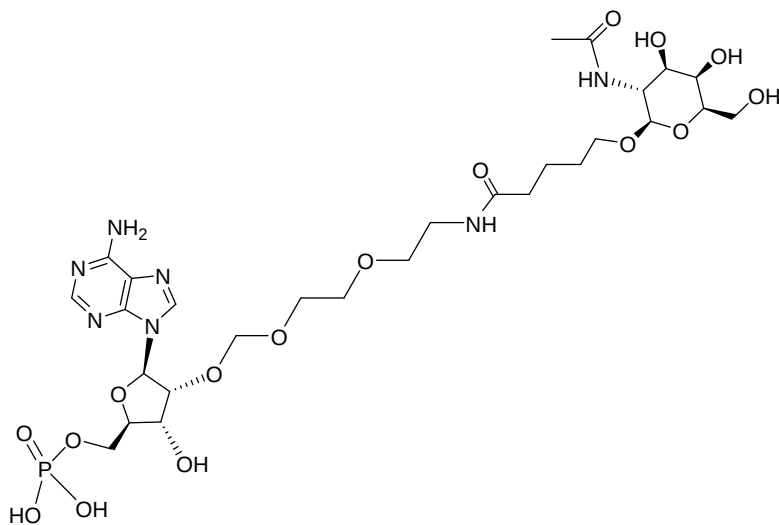
(v) la hebra antisentido comprende una secuencia saliente de uno o más nucleótidos de longitud en el extremo 3', opcionalmente en donde el saliente comprende nucleótidos de purina, opcionalmente en donde la secuencia saliente es de 2 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde el saliente se selecciona de AA, GG, AG y GA, en donde opcionalmente el saliente es GG.

12. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde al menos un nucleótido del oligonucleótido se conjuga con uno o más ligandos de direccionamiento a hepatocitos.

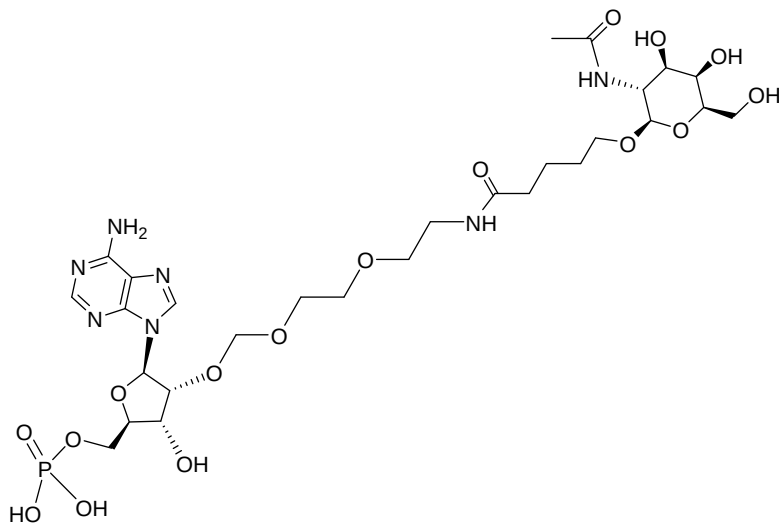
13. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 12, en donde cada ligando de direccionamiento a hepatocitos comprende un resto N-acetilgalactosamina (GalNAc), opcionalmente en donde el resto GalNAc es un resto GalNAc monovalente, un resto GalNAc bivalente, un resto GalNAc trivalente o un resto GalNAc tetravalente.

14. Un oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNibc) para reducir la expresión de NR1H3, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde

(i) la hebra sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-mCs-mU-mC-mA-mA-mG-mG-fA-fU-fU-fU-mC-mA-mG-mU-mU-mA-mU-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 963), y en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs]-fUs-fAs-fU-fA-mA-fC-mU-mG-fA-mA-mA-mU-fC-mC-mU-mU-mG-mA-mGs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1051), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =

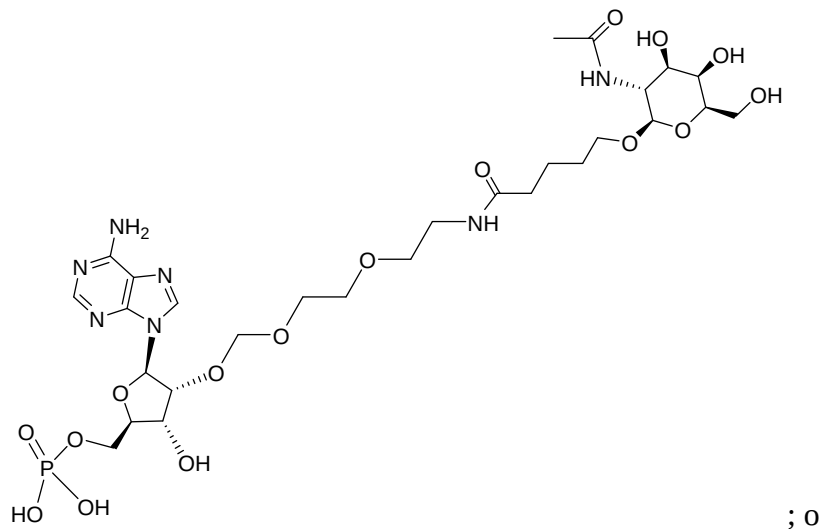


(ii) la hebra sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-mUs-mC-mA-mA-mG-mG-mA-fU-fU-fU-fC-mA-mG-mU-mU-mA-mU-mA-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAC]-[ademA-GalNAC]-[ademA-GalNAC]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 964), y en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs]-fUs-fUs-fA-fU-mA-fA-mC-mU-fG-mA-mA-mA-fU-mC-mC-mU-mU-mG-mAs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1052), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAC =

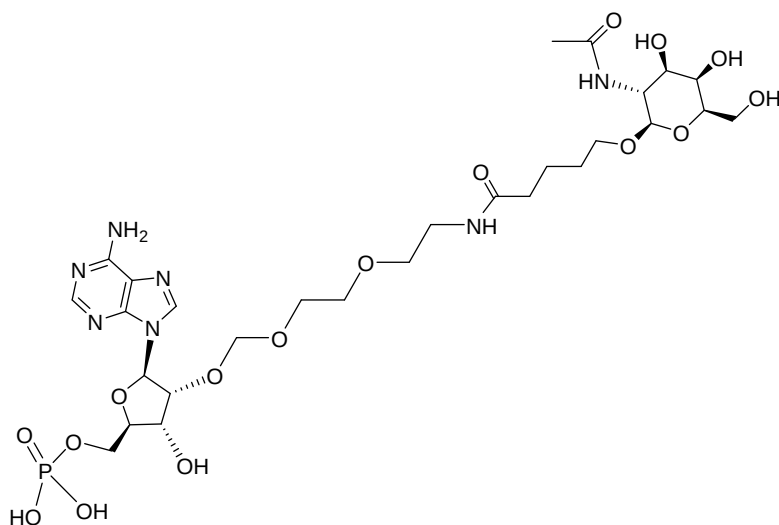


(iii) la hebra sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-mAs-mG-mC-mA-mG-mC-mG-fU-fC-fC-fA-mC-mU-mC-mA-mG-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAC]-[ademA-GalNAC]-[ademA-GalNAC]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3'

(SEQ ID NO: 1006), y en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs]-fGs-fCs-fU-fC-mU-fG-mA-mG-fU-mG-mG-mA-fC-mG-mC-mU-mG-mC-mUs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1094), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =



(iv) la hebra sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-mAs-mU-mG-mU-mG-mC-mA-fC-fG-fA-fA-mU-mG-mA-mC-mU-mG-mU-mU-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1018), y en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs]-fAs-fAs-fC-fA-mG-fU-mC-mA-fU-mU-mC-mG-fU-mG-mC-mA-mC-mA-mUs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1106), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =



opcionalmente en donde el oligonucleótido es un sustrato de Dicer.

15. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, y un portador, agente de suministro o excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Un oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la esclerosis múltiple o el lupus eritematoso sistémico.