

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNibc) para reducir la expresión de *NR1H3*, el
5 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 19 nucleótidos contiguos, con 0 o 1 errores de apareamiento, de una porción de una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO 787 y 786; y
 - 10 (ii) la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende al menos 19 nucleótidos contiguos, con 0 o 1 errores de apareamiento, de una porción de una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO 875 y 874.
2. El oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNbc) de cualquiera de las reivindicaciones
15 anteriores, en donde
- i) la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 787, y la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 875; o
 - ii) la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ
20 ID NO: 786, y la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 874.
3. El oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNbc) de cualquiera de las reivindicaciones
25 anteriores, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 787, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 875.
4. El oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNbc) de cualquiera de las reivindicaciones
30 anteriores, 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, en donde S1 y S2 son cada uno de 1-10 nucleótidos de longitud y tienen la misma longitud; y

(ii) L forma un lazo entre S1 y S2 de 3-5 nucleótidos de longitud, en donde L es un trilazo o un tetralazo, opcionalmente en donde el tetralazo comprende la secuencia 5'-GAAA-3'.

5. El oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNbc) de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el tallo-lazo comprende la secuencia 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1121).

6. El oligonucleótido de ARNi bicatenario de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos un nucleótido del oligonucleótido se conjuga con uno o más ligandos de direccionamiento, en donde el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento a hepatocitos, y 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.

7. El oligonucleótido de ARNi bicatenario de acuerdo con la reivindicación 6, en donde 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.

8. El oligonucleótido de ARNi bicatenario de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

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

ii) 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'-fluoro;

iii) 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'-fluoro; y

iv) los nucleótidos restantes comprenden una modificación 2'-O-metilo.

9. El oligonucleótido de ARNi bicatenario de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleotídico modificado, en donde el al menos un enlace internucleotídico modificado es un enlace de fosforotioato, en donde:

i) la hebra antisentido comprende un enlace fosforotioato (a) entre las posiciones 1 y 2, y entre las posiciones 2 y 3; o (b) 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';

5 ii) 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

iii) la hebra sentido comprende un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, en donde las posiciones se numeran de 5' a 3'.

10 10. El oligonucleótido de ARNi bicatenario de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

i) el carbono 4' del azúcar del nucleótido 5' de la hebra antisentido comprende un análogo de fosfato, en donde el análogo de fosfato es un análogo 4'-fosfato que comprende 5'-metoxifosfonato-4'-oxi, y

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

20 11. El oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNibc) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

i) las hebras sentido y antisentido comprenden las secuencias de nucleótidos expuestas en las SEQ ID NO: 964 y 1052, respectivamente; o

25 ii) las hebras sentido y antisentido comprenden las secuencias de nucleótidos establecidas en las SEQ ID NO: 963 y 1051, respectivamente.

12. El oligonucleótido de ARNi bicatenario (ARNibc) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las hebras sentido y antisentido comprenden las secuencias de nucleótidos establecidas en las SEQ ID NO: 964 y 1052, respectivamente.

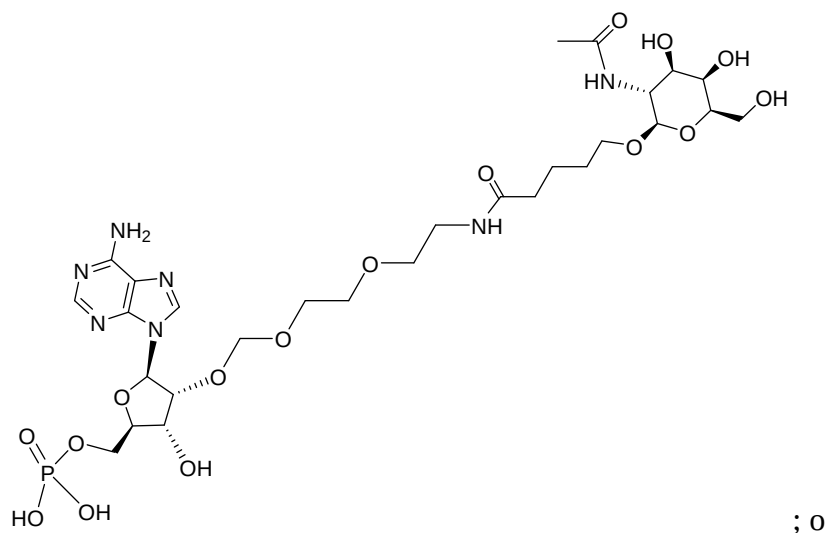
30

13. 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 una cualquiera de las SEQ ID NO: 1510 y 1509, y en donde la región de complementariedad es de al menos 19 nucleótidos contiguos de longitud.

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

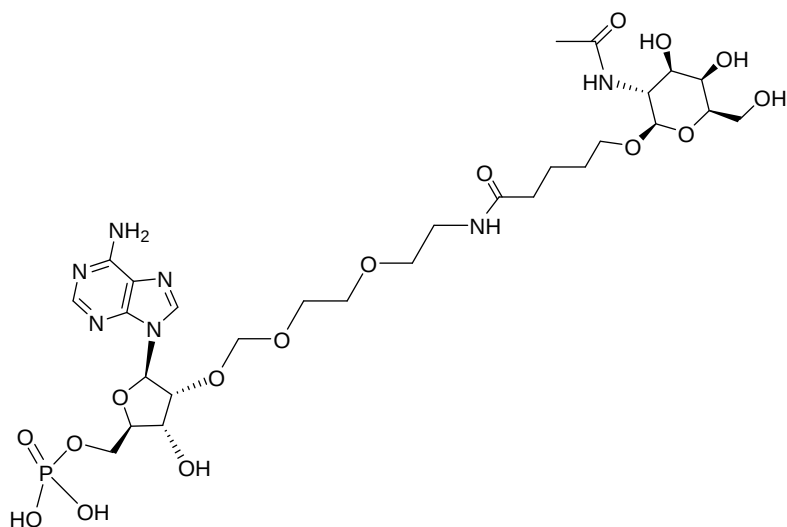
(i) la hebra sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-mCs-mU-mC-mA-mA-mG-mG-fA-fU-fU-fU-mC-mA-mG-mU-mU-mA-mU-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 963), y en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas 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 =

5

10



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.

15 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.

20

25

30