

Reivindicaciones:

1. Un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y subunidad de inhibina beta C (INHBC) en una célula, en donde el agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, o 55, y la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la porción correspondiente de la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, o 56.
2. Un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y la subunidad de inhibina beta C (INHBC) en una célula, en donde el agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria, en donde la cadena antisentido comprende una región de complementariedad a un ARNm que codifica el gen diana, y en donde la región de complementariedad comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos antisentido en una cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20.

3. El agente de ARNbc de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de ARNbc comprende una cadena de sentido que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de tres nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas sentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 y una cadena de antisentido que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de tres nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas antisentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20.

4. El agente de ARNbc de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de ARNbc comprende una cadena de sentido que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de dos nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas sentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 y una cadena de antisentido que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de dos nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas antisentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20.

5. El agente de ARNbc de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de ARNbc comprende una cadena de sentido que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de un nucleótido de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas sentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 y una cadena de antisentido que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de un nucleótido de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas antisentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20.

6. El agente de ARNbc de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de ARNbc comprende una cadena de sentido que comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que consiste en cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas sentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20 y una cadena de antisentido que
5 comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona del grupo que consiste en cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las cadenas antisentido en cualquiera de las Tablas 2-17, 19 y 20.
7. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el gen
10 diana es INHBE.
8. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el gen diana es ACVR1C.
9. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el gen
15 diana es PLIN1.
10. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el gen diana es PDE3B.
20
11. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el gen diana es INHBC.
12. Un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la
25 subunidad de inhibina beta E (INHBE) en una célula, en donde dicho agente ARNbc

comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que forman una región bicatenaria, en donde la cadena de sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de tres nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de los nucleótidos 400-422, 410-432, 518-540, 519-541, 640-662, 1430-1452, 1863-1885, o 1864-1886 de la SEQ ID NO: 1, y la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de la secuencia de nucleótidos correspondiente de la SEQ ID NO: 2.

13. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 12, en donde la cadena de antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de tres nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido de un agente seleccionado del grupo que consiste en AAD-1706583, AD-1711744, AD-1706593, AD-1708473, AD-1706662, AD-1706761, AD-1707306, AD-1707639, y AD-1707640.

14. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 12, en donde la cadena de antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de dos nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido de un agente seleccionado del grupo que consiste en AAD-1706583, AD-1711744, AD-1706593, AD-1708473, AD-1706662, AD-1706761, AD-1707306, AD-1707639, y AD-1707640.

15. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 12, en donde la cadena de antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de un nucleótido de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido de un agente seleccionado del grupo que consiste en AAD-1706583, AD-1711744, AD-1706593, AD-1708473, AD-1706662, AD-1706761, AD-1707306, AD-1707639, y AD-1707640.

16. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 12, en donde la cadena de antisentido y de sentido comprenden al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de tres nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido y de sentido de un agente seleccionado del grupo que consiste en AAD-1706583, AD-1711744, AD-1706593, AD-1708473, AD-1706662, AD-1706761, AD-1707306, AD-1707639, y AD-1707640.

17. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 12, en donde la cadena de antisentido y de sentido comprenden al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de dos nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido y de sentido de un agente seleccionado del grupo que consiste en AAD-1706583, AD-1711744, AD-1706593, AD-1708473, AD-1706662, AD-1706761, AD-1707306, AD-1707639, y AD-1707640.

18. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 12, en donde la cadena de antisentido y de sentido comprenden al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de un nucleótido de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido y de sentido de un agente seleccionado del grupo que consiste en AAD-1706583, AD-1711744, AD-1706593, AD-1708473, AD-1706662, AD-1706761, AD-1707306, AD-1707639, y AD-1707640.

19. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 12, en donde la cadena de antisentido y de sentido comprenden las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido y de sentido de un agente seleccionado del grupo que consiste en AAD-

1706583, AD-1711744, AD-1706593, AD-1708473, AD-1706662, AD-1706761, AD-1707306, AD-1707639, y AD-1707640.

20. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 12, en donde la

5 cadena de antisentido y de sentido consisten en las secuencias de nucleótidos de la cadena de antisentido y de sentido de un agente seleccionado del grupo que consiste en AAD-1706583, AD-1711744, AD-1706593, AD-1708473, AD-1706662, AD-1706761, AD-1707306, AD-1707639, y AD-1707640.

10 21. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 12-20, en donde la cadena de antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de tres nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena antisentido seleccionadas del grupo que consiste en

(a) 5'- AGUUAUTCUGGGACGACUGGUCA -3';

15 (b) 5'- AGUUAUTCUGGGACGACUGGUCU -3';

(c) 5'- ATGGAGGAUGAGUUAUUCUGGGA -3';

(d) 5'- AUGAAGTGGAGUCUGUGACAGUA -3';

(e) 5'- ACUGAAGUGGAGUCUGUGACAGU -3';

(f) 5'- ACGGAAGAUCCTCAAGCAAAGAG -3';

20 (g) 5'- ACAGACAAGAAAGUGCCCAUUUG -3';

(h) 5'- AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC -3'; y

(i) 5'- AAAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCU -3'.

22. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 12-21, en donde

25 en donde la cadena de sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en

no más de tres nucleótidos y la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de tres nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena de sentido y antisentido seleccionada del grupo que consiste en

- (a) 5'- ACCAGUCGUCCCAGAAUAACU -3' y
 5 5'-AGUUAUTCUGGGACGACUGGUCA -3';
- (b) 5'- ACCAGUCGUCCCAGAAUAACU -3' y
 5'-AGUUAUTCUGGGACGACUGGUCU -3';
- (c) 5'- CCAGAAUAACUCAUCCUCCAU -3' y
 5'-ATGGAGGAUGAGUUUUCUGGGA -3';
- 10 (d) 5'- CUGUCACAGACUCCACUUCAU -3' y
 5'-AUGAAGTGGAGUCUGUGACAGUA -3';
- (e) 5'- UGUCACAGACUCCACUUCAGU -3' y
 5'-ACUGAAGUGGAGUCUGUGACAGU -3';
- (f) 5'- CUUUGCUUGAGGAUCUCCGU -3' y
 15 5'-ACGGAAGAUCCTCAAGCAAAGAG -3';
- (g) 5'- AAUGGGCACUUUCUUGUCUGU -3' y
 5'-ACAGACAAGAAAGUGCCCAUUUG -3';
- (h) 5'- GACAAGCAUUUAUACUUUCUU -3' y
 5'-AAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCUC -3'; y
- 20 (i) 5'- ACAAGCAUUUAUACUUUCUUU -3' y
 5'-AAAGAAAGUAUAAAUGCUUGUCU -3'.

23. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el agente de ARNbc comprende al menos un nucleótido modificado.

24. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena de sentido son nucleótidos modificados; sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados; o sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena de sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

25. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde todos los nucleótidos de la cadena de sentido son nucleótidos modificados; todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados; o todos los nucleótidos de la cadena de sentido y todos los nucleótidos de la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

26. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en donde al menos uno de los nucleótidos modificados se selecciona del grupo que consiste en un desoxinucleótido, un nucleótido de desoxitimidina (dT) terminal 3', un nucleótido modificado con 2'-O-metilo, un nucleótido modificado con 2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido desbloqueado, un nucleótido conformacionalmente restringido, un nucleótido etílico restringido, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-O-alilo, nucleótido modificado con 2'-C-alquilo, un nucleótido modificado con 2'-hidroxilo, un nucleótido modificado con 2'-metoxietilo, un nucleótido modificado con 2'-O-alquilo, un nucleótido de morfolino, un fosforamidato, una base no natural que comprende nucleótido, un nucleótido modificado con tetrahidropirano, un nucleótido modificado con 1,5-anhidrohexitol, un nucleótido modificado con ciclohexenilo, un nucleótido que comprende un grupo fosforotioato, un nucleótido que comprende un grupo metilfosfonato, un nucleótido que comprende un 5'-fosfato, un nucleótido que comprende un imitación de 5'-fosfato, un nucleótido térmicamente

desestabilizante, un nucleótido modificado con glicol (GNA), un nucleótido que comprende un 2' fosfato, y un nucleótido modificado con 2-O-(N-metilacetamida); y combinaciones de estos.

27. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en donde al menos

5 uno de los nucleótidos modificados se selecciona del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-fluoro, 2'-desoxi, 2'-hidroxilo, y glicol; y combinaciones de estos.

28. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en donde al menos

10 uno de los nucleótidos modificados se selecciona del grupo que consiste en un desoxinucleótido, un nucleótido modificado con 2'-O-metilo, un nucleótido modificado con 2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2'-desoxi, un nucleótido modificado con glicol (GNA), un nucleótido que comprende un 2' fosfato, un nucleótido que comprende un grupo fosforotioato, y un nucleótido de fosfonato de vinilo; y combinaciones de estos.

15

29. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en donde al menos uno de los nucleótidos modificados es un nucleótido modificado con una modificación de nucleótido desestabilizante térmicamente.

20 30. El agente de ARNbc de la reivindicación 29, en donde la modificación de nucleótido desestabilizante térmicamente se selecciona del grupo que consiste en una modificación abásica; un error de emparejamiento con el nucleótido opuesto en el dúplex; una modificación desestabilizante del azúcar, una modificación 2'-desoxi, un nucleótido acíclico, un ácido nucleico desbloqueado (UNA) y un ácido nucleico de glicerol (GNA).

31. El agente de ARNbc de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, que comprende además un fosfato o una imitación de fosfato en el extremo 5' de la cadena antisentido.

5

32. El agente de ARNbc de la reivindicación 31, en donde la imitación de fosfato es un fosfonato de 5'-vinilo (VP).

33. El agente de ARNbc de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde el extremo 3' de la cadena sentido está protegido mediante un protector de extremos que es un grupo cíclico que tiene una amina, dicho grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,3]dioxolanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofuranilo y decalinilo.

15

34. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde la región bicatenaria es de 19-30 pares de nucleótidos de longitud.

35. El agente de ARNbc de la reivindicación 34, en donde la región bicatenaria es de 19-25 pares de nucleótidos de longitud.

20

36. El agente de ARNbc de la reivindicación 34, en donde la región bicatenaria es de 19-23 pares de nucleótidos de longitud.

37. El agente de ARNbc de la reivindicación 34, en donde la región bicatenaria tiene 23-27 pares de nucleótidos de longitud.

38. El agente de ARNbc de la reivindicación 34, en donde la región bicatenaria tiene 21-23
5 pares de nucleótidos de longitud.

39. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en donde cada cadena es independientemente de no más de 30 nucleótidos de longitud.

10 40. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en donde la cadena de sentido es de 21 nucleótidos de longitud y la cadena antisentido es de 23 nucleótidos de longitud.

15 41. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde la región de complementariedad es de al menos 17 nucleótidos de longitud.

42. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en donde la región de complementariedad está entre 19 y 23 nucleótidos de longitud.

20 43. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en donde la región de complementariedad es de 19 nucleótidos de longitud.

44. El agente de ARNbc de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43 en donde al menos una cadena comprende un extremo saliente 3' de al menos 1 nucleótido.

45. El agente de ARNbc de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde al menos una cadena comprende un extremo saliente 3' de al menos 2 nucleótidos.

46. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde uno o
5 más cadenas de hidrocarburos C₂₂ se conjugan a una o más posiciones internas en al menos una cadena.

47. El agente de ARNbc de la reivindicación 46, en donde la cadena de hidrocarburos C₂₂ es saturada o insaturada.

10

48. El agente de ARNbc de la reivindicación 46 o 47, en donde la cadena de hidrocarburos C₂₂ es lineal o ramificada

49. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 46-48, en donde las
15 posiciones internas incluyen todas las posiciones excepto dos o tres posiciones terminales de cada extremo de la al menos una cadena.

50. El agente de ARNbc de la reivindicación 49, en donde las posiciones internas excluyen una región del sitio de escisión de la cadena de sentido.

20

51. El agente de ARNbc de la reivindicación 50, en donde las posiciones internas excluyen las posiciones 9-12 o las posiciones 11-13, contando desde el extremo 5' de la cadena de sentido.

52. El agente de ARNbc de la reivindicación 49, en donde las posiciones internas excluyen una región del sitio de escisión de la cadena antisentido.

53. El agente de ARNbc de acuerdo con la reivindicación 52, en donde las posiciones internas excluyen las posiciones 12-14, al contar desde el extremo 5' de la cadena antisentido.

5

54. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 46-53, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan a una o más de las siguientes posiciones internas: posiciones 4-8 y 13-18 en la cadena sentido, y posiciones 6-10 y 15-18 en la cadena antisentido, que cuentan desde el extremo 5' de cada cadena.

10

55. El agente de ARNbc de la reivindicación 54, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan a una o más de las siguientes posiciones internas: posiciones 5, 6, 7, 15 y 17 en la cadena sentido, y posiciones 15 y 17 en la cadena antisentido, contando desde el extremo 5' de cada cadena.

15

56. El agente de ARNbc de la reivindicación 55, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan a la posición 6 de la cadena sentido, contando desde el extremo 5' de la cadena sentido.

20 57. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 46-56, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es un compuesto alifático, alicíclico, o polialicíclico.

58. El agente de ARNbc de la reivindicación 57, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} contiene un grupo funcional opcional seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, amina, ácido carboxílico, sulfonato, fosfato, tiol, azida, y alquino.

25

59. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 46-58, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es un ácido C_{22} .

5 60. El agente ARNbc de la reivindicación 59, en donde el ácido C_{22} se selecciona del grupo que consiste en ácido docosanoico, ácido 6-octiltetradecanoico, ácido 10-hexilhexadecanoico, ácido todo-cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoico, ácido todo-cis-4,7,10,13,16,19-docohexaenoico, ácido todo-cis-13,16-docasadienoico, ácido todo-cis-7,10,13,16-docosatetraenoico, ácido todo-cis-4,7,10,13,16- docosapentaenoico, y ácido cis-13-
10 docosenoico.

61. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 46-58, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es un alcohol C_{22} .

15 62. El agente ARNbc de la reivindicación 61, en donde el alcohol C_{22} se selecciona del grupo que consiste en 1-docosanol, 6-octiltetradecan-1-ol, 10-hexilhexadecan-1-ol, cis-13-docosen-1-ol, docosan-9-ol, docosan-2-ol, docosan-10-ol, docosan-11-ol, y cis-4,7,10,13,16,19-docosahexanol.

20 63. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 46-58, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es una amida C_{22} .

64. El agente de ARNbc de la reivindicación 63, en donde la amida C_{22} se selecciona del grupo que consiste en (E)-Docos-4-enamida, (E)-Docos-5-enamida, (Z)-Docos-9-enamida, (E)-
25 Docos-11-enamida,12-Docosenamida, (Z)-Docos-13-enamida, (Z)-N-Hidroxi-13-

docoseneamida, (E)-Docos-14-enamida, 6-cis-Docosenamida, 14-Docosenamida Docos-11-enamida, (4E,13E)-Docosa-4,13-dienamida, y (5E,13E)-Docosa-5,13-dienamida.

65. El agente de ARNbc de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 46-64, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjuga mediante un portador que reemplaza uno o más nucleótidos en las posiciones internas.

66. El agente de ARNbc de la reivindicación 65, en donde el portador es un grupo cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,3]dioxolanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofuranilo y decalinilo; o es un resto acíclico basado en una cadena principal de serinol o una cadena principal de dietanolamina.

67. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 46-66, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjuga al agente de ARNbc mediante un enlazador que contiene un éter, tioéter, urea, carbonato, amina, amida, maleimida-tioéter, disulfuro, fosfodiéster, enlace sulfonamida, un producto de una reacción de clic o carbamato.

68. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 46-67, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan al agente de ARNbc a través de un enlazador o un portador o a través de un enlace de internucleotídico.

69. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 46-68, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan a una nucleobase, resto de azúcar, o enlace de fosfato internucleosídico.

5 70. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-69, que comprende además un ligando de direccionamiento que se dirige a un receptor que media la administración al tejido adiposo.

10 71. El agente de ARNbc de la reivindicación 70, el ligando de direccionamiento se selecciona del grupo que consiste en Angiopep-2, ligando de proteína relacionado con el receptor de lipoproteínas (LRP), ligando de unión a células bEnd,3, ligando del receptor de transferrina (TfR), ligando del receptor de manosa, proteína transportadora de glucosa, ligando del receptor LDL, trans-retinol, péptido RGD, ligando del receptor LDL, ligando CD63, y ligando basado en carbohidratos.

15

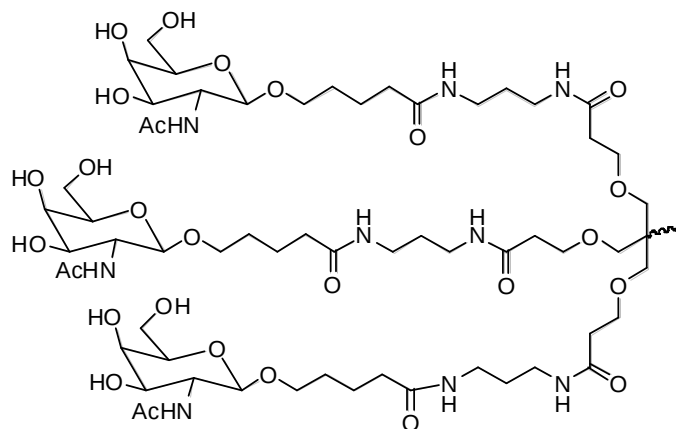
72. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-71, que comprende además un ligando de direccionamiento que se dirige a un tejido hepático.

20 73. El agente de ARNbc de la reivindicación 72, en donde el ligando de direccionamiento se conjuga al extremo 3' de la cadena de sentido del agente de ARNbc.

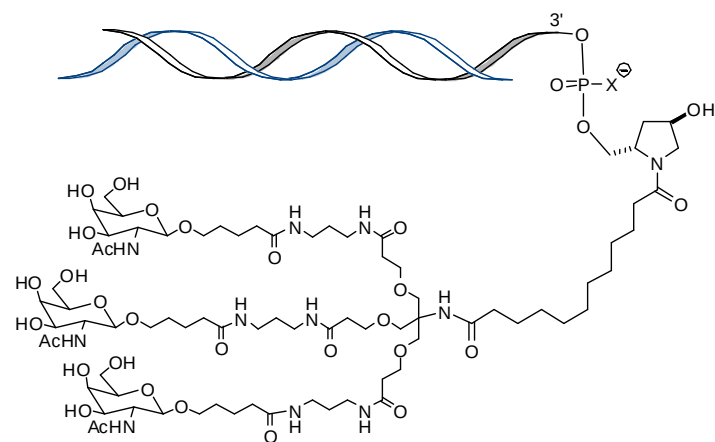
74. El agente de ARNbc de la reivindicación 72 o 73, en donde el ligando de direccionamiento es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

75. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 72-74, en donde el ligando de direccionamiento es uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado monovalente, bivalente o trivalente.

5 76. El agente de ARNbc de 72-75, en donde el ligando de direccionamiento es



77. El agente de ARNbc de la reivindicación 76, en donde el agente de ARNbc se conjuga al ligando de direccionamiento como se muestra en el siguiente esquema



10

y, en donde X es O o S.

78. El agente de ARNbc de la reivindicación 77, en donde la X es O.

79. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 46-78, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} o el ligando de direccionamiento se conjuga mediante un enlazador bioescindible seleccionado del grupo que consiste en ADN, ARN, disulfuro, amida, monosacáridos u oligosacáridos funcionalizados de galactosamina, glucosamina, glucosa, galactosa, manosa, y sus combinaciones.

80. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde el agente de ARNbc comprende además al menos un enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato.

81. El agente de ARNbc de la reivindicación 80, en donde el enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 3' de una cadena.

82. El agente de ARNbc de la reivindicación 81, en donde la cadena es la cadena antisentido.

83. El agente de ARNbc de la reivindicación 81, en donde la cadena es la cadena de sentido.

84. El agente de ARNbc de la reivindicación 80, en donde el enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 5' de una cadena.

85. El agente de ARNbc de la reivindicación 84, en donde la cadena es la cadena antisentido.

86. El agente de ARNbc de la reivindicación 84, en donde la cadena es la cadena de sentido.

5 87. El agente de ARNbc de la reivindicación 80, en donde el enlace internucleotídico de fosforotioato o metilfosfonato está tanto en el extremo 5' como en el 3' de una cadena.

88. El agente de ARNbc de la reivindicación 87, en donde la cadena es la cadena antisentido.

10 89. El agente de ARNbc de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-88, en donde el par de bases en la posición 1 del extremo '5 de la cadena antisentido del dúplex es un par de bases AU.

90. Un agente de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNbc) para inhibir la expresión de
15 la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria,
en donde la cadena sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos ascscagucgUfCfCfcagaauacu (SEQ ID NO:),

20 en donde la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asdGsuudAudTcuggdGaCfGacugguscsa (SEQ ID NO:),

en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2'-desoxi A, G, C y T; s es un enlace de fosforotioato; y

en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

91. Un agente de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria,

en donde la cadena sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos ascscagucgUfCfCfcagaauaacu (SEQ ID NO:),

en donde la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asdGsuudAudTcuggdGaCfGacugguscsu (SEQ ID NO:),

en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2'-desoxi A, G, C y T; s es un enlace de fosforotioato; y

en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

92. Un agente de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria,

en donde la cadena sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos cscsagaauaAfCfUfcauccuccau (SEQ ID NO:),

en donde la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos

asdTsggdAgdGaugadGuUfauucuggsgsa (SEQ ID NO:),

en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, y Uf son 2'-fluoro A,

5 G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2'-desoxi A, G, C y T; s es un enlace de fosforotioato; y

en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

93. Un agente de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNbc) para inhibir la expresión de
10 la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria,

en donde la cadena sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos csusgucaCfaGfAfCfuccacuucau (SEQ ID NO:),

15 en donde la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos

asUfsgadAg(Tgn)ggagucUfgUfgacagsusa (SEQ ID NO:),

en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2'-desoxi A, G, C y T; Tgn es isómero S de ácido nucleico

20 timidina-glicol (GNA); s es un enlace fosforotioato; y

en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

94. Un agente de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria,

en donde la cadena sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren

5 en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos usgsucacagAfCfUfccacuucagu

(SEQ ID NO:),

en donde la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos

asdCsugdAadGuggadGuCfugugacasgsu (SEQ ID NO:),

10 en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2'-desoxi A, G, C y T; s es un enlace de fosforotioato; y

en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

15 95. Un agente de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria,

en donde la cadena sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos csusuugcuuGfAfGfgaucuuccgu

20 (SEQ ID NO:),

en donde la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos

asdCsggdAadGaucddTcAfagcaaagsasg (SEQ ID NO:),

25 en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2'-desoxi A, G, C y T; s es un enlace de fosforotioato; y

en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

96. Un agente de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria,

en donde la cadena sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asasugggcaCfUfUfucuuugucugu (SEQ ID NO:),

en donde la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos asdCsagdAcdAagaadAgUfgcccauusug (SEQ ID NO:),

en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2'-desoxi A, G, C y T; s es un enlace de fosforotioato; y

en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C22 conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

97. Un agente de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNbc) para inhibir la expresión de la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria,

en donde la cadena sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos gsascaagcaUfUfUfauacuuucuu (SEQ ID NO:),

en donde la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos

asdAsgadAadGuauadAaUfgcuugucsusc (SEQ ID NO:),

en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, y Uf son 2'-fluoro A,

5 G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2'-desoxi A, G, C y T; s es un enlace de fosforotioato; y

en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C₂₂ conjugadas a una o más posiciones en al menos una cadena del agente de ARNbc.

98. Un agente de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNbc) para inhibir la expresión de
10 la subunidad de inhibina beta E (INHBE), en donde dicho agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forma una región bicatenaria,

en donde la cadena sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos ascsaagcauUfUfAfuacuuuuuuu (SEQ ID NO:),

15 en donde la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 4 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos

asdAsagdAadAguaudAaAfugcuuguscsu (SEQ ID NO:),

en donde a, g, c y u son 2'-O-metilo (2'-OMe) A, G, C, y U; Af, Gf, y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U; dA, dG, dC y dT son 2'-desoxi A, G, C y T; s es un enlace de fosforotioato; y

20 en donde el ARNbc comprende una o más cadenas de hidrocarburos C₂₂ conjugadas a una o más posiciones internas en al menos una cadena del agente de ARNbc.

99. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 90-98, en donde la cadena de hidrocarburos C₂₂ es saturada o insaturada.

100. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 90-99, en donde la cadena de hidrocarburos C_{22} es lineal o ramificada

101. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 90-100, en donde las
5 posiciones internas incluyen todas las posiciones excepto dos o tres posiciones terminales de cada extremo de la al menos una cadena.

102. El agente de ARNbc de la reivindicación 101, en donde las posiciones internas excluyen una región del sitio de escisión de la cadena de sentido.

10

103. El agente de ARNbc de la reivindicación 102, en donde las posiciones internas excluyen las posiciones 9-12 o las posiciones 11-13, contando desde el extremo 5' de la cadena de sentido.

104. El agente de ARNbc de la reivindicación 101, en donde las posiciones internas

15 excluyen una región del sitio de escisión de la cadena antisentido.

105. El agente de ARNbc de acuerdo con la reivindicación 104, en donde las posiciones internas excluyen las posiciones 12-14, al contar desde el extremo 5' de la cadena antisentido.

20 106. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 90-105, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan a una o más de las siguientes posiciones internas: posiciones 4-8 y 13-18 en la cadena sentido, y posiciones 6-10 y 15-18 en la cadena antisentido, que cuentan desde el extremo 5' de cada cadena.

107. El agente de ARNbc de la reivindicación 106, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan a una o más de las siguientes posiciones internas: posiciones 5, 6, 7, 15 y 17 en la cadena sentido, y posiciones 15 y 17 en la cadena antisentido, contando desde el extremo 5' de cada cadena.

5

108. El agente de ARNbc de la reivindicación 107, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjuga a la posición 6 de la cadena sentido, contando desde el extremo 5' de la cadena sentido.

10 109. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 90-108, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es un compuesto alifático, alicíclico, o polialicíclico.

110. El agente de ARNbc de la reivindicación 109, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} contiene un grupo funcional opcional seleccionado del grupo que consiste
15 en hidroxilo, amina, ácido carboxílico, sulfonato, fosfato, tiol, azida, y alquino.

111. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 90-110, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es un ácido C_{22} .

20 112. El agente ARNbc de la reivindicación 111, en donde el ácido C_{22} se selecciona del grupo que consiste en ácido docosanoico, ácido 6-octiltetradecanoico, ácido 10-hexilhexadecanoico, ácido todo-cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoico, ácido todo-cis-4,7,10,13,16,19-docohexaenoico, ácido todo-cis-13,16-docasadienoico, ácido todo-cis-7,10,13,16-docosatetraenoico, ácido todo-cis-4,7,10,13,16- docosapentaenoico, y ácido cis-
25 13-docosenoico.

113. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 90-110, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es un alcohol C_{22} .

114. El agente ARNbc de la reivindicación 113, en donde el alcohol C_{22} se selecciona del grupo que consiste en 1-docosanol, 6-octiltetradecan-1-ol, 10-hexilhexadecan-1-ol, cis-13-docosen-1-ol, docosan-9-ol, docosan-2-ol, docosan-10-ol, docosan-11-ol, y cis-4,7,10,13,16,19-docosahehexanol.

115. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 90-110, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} es una amida C_{22} .

116. El agente de ARNbc de la reivindicación 115, en donde la amida C_{22} se selecciona del grupo que consiste en (E)-Docos-4-enamida, (E)-Docos-5-enamida, (Z)-Docos-9-enamida, (E)-Docos-11-enamida, 12-Docosenamida, (Z)-Docos-13-enamida, (Z)-N-Hidroxi-13-docoseneamida, (E)-Docos-14-enamida, 6-cis-Docosenamida, 14-Docosenamida Docos-11-enamida, (4E,13E)-Docosa-4,13-dienamida, y (5E,13E)-Docosa-5,13-dienamida.

117. El agente de ARNbc de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 109-116, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjuga mediante un portador que reemplaza uno o más nucleótidos en las posiciones internas.

118. El agente de ARNbc de la reivindicación 117, en donde el portador es un grupo cíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,3]dioxolanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofurano y

decalinilo; o es un resto acíclico basado en una cadena principal de serinol o una cadena principal de dietanolamina.

119. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 90-118, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjuga al agente de ARNbc mediante un enlazador que contiene un éter, tioéter, urea, carbonato, amina, amida, maleimida-tioéter, disulfuro, fosfodiéster, enlace sulfonamida, un producto de una reacción de clic o carbamato.

120. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 90-119, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan al agente de ARNbc a través de un enlazador o un portador o a través de un enlace de internucleotídico.

121. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 90-120, en donde la una o más cadenas de hidrocarburos C_{22} se conjugan a una nucleobase, resto de azúcar, o enlace de fosfato internucleosídico.

122. Una célula que contiene el agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-121.

123. Una composición farmacéutica para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A tipo 1C (ACVR1C), perilipina-1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), y la subunidad de inhibina beta C (INHBC) que comprende el agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-121 y un portador farmacéuticamente aceptable.

124. La composición farmacéutica de la reivindicación 123, en donde el agente de ARNbc está en una solución no amortiguada.

125. La composición farmacéutica de la reivindicación 124, en donde la solución no
5 amortiguada es solución salina o agua.

126. La composición farmacéutica de la reivindicación 123, en donde dicho agente de ARNbc está en una solución amortiguadora.

10 127. La composición farmacéutica de la reivindicación 126, en donde la solución amortiguadora comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato, o cualquier combinación de estos.

128. La composición farmacéutica de la reivindicación 127, en donde la solución
15 amortiguadora es solución salina amortiguada con fosfato (PBS).

129. Un método para inhibir la expresión de un gen diana asociado con un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la subunidad de inhibina beta E (INHBE), receptor de activina A de tipo 1C (ACVR1C), perilipina 1 (PLIN1), fosfodiesterasa 3B (PDE3B),
20 y subunidad de inhibina beta C (INHBC) en una célula, el método comprende poner en contacto la célula con el agente ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-121, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 123-128, por lo tanto, inhibe la expresión del gen diana asociado con el trastorno metabólico en la célula.

25 130. El método de la reivindicación 129, en donde el gen diana es INHBE.

131. El método de la reivindicación 129, en donde el gen diana es ACVR1C.

132. El método de la reivindicación 129, en donde el gen diana es PLIN1.

5

133. El método de la reivindicación 129, en donde el gen diana es PDE3B.

134. El método de la reivindicación 129, en donde el gen diana es INHBC.

135. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 129-134, en donde la célula es un
10 adipocito.

136. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 129-134, en donde la célula es un
hepatocito.

15 137. El método de cualquiera de las reivindicaciones 129-136, en donde la célula está
dentro de un sujeto.

138. El método de la reivindicación 137, en donde el sujeto es un humano.

20 139. El método de la reivindicación 138, en donde el sujeto tiene un trastorno metabólico.

140. El método de la reivindicación 139, en donde el trastorno metabólico es síndrome
metabólico.

141. El método de la reivindicación 139, en donde el trastorno metabólico es una enfermedad cardiovascular.

142. El método de la reivindicación 139, en donde el trastorno metabólico es hipertensión.

5

143. El método de cualquiera de las reivindicaciones 129-142, en donde contactar la célula con el agente de ARNbc inhibe la expresión del gen diana asociado con el trastorno metabólico en al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 95 %.

10

144. El método de cualquiera de las reivindicaciones 129-143, en donde inhibir la expresión del gen asociado al trastorno metabólico disminuye el nivel de proteína del gen diana asociado al trastorno metabólico en el suero del sujeto en al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 95 %.

15

145. Un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno metabólico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-121, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 123-128, tratando de esta manera al sujeto que tiene el trastorno metabólico.

20

146. Un método para prevenir al menos un síntoma en un sujeto que tiene un trastorno metabólico, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente eficaz del agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-121, o la composición

farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 123-128, previniendo de esta manera al menos un síntoma en el sujeto que tiene el trastorno metabólico.

5 147. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es el síndrome metabólico.

148. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es diabetes tipo 2.

10 149. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es obesidad.

150. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es un nivel elevado de triglicéridos.

15

151. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es lipodistrofia.

20 152. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es inflamación del hígado.

153. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es enfermedad de hígado graso.

154. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es hipercolesterolemia.

155. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es un
5 trastorno asociado con enzimas hepáticas elevadas.

156. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

10 157. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es una enfermedad cardiovascular.

158. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es hipertensión.

15

159. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es cardiomiopatía.

160. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es
20 insuficiencia cardíaca.

161. El método de la reivindicación 145 o 146, en donde el trastorno metabólico es enfermedad renal.

162. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 145-161, en donde el sujeto es un humano.

163. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 145-162, en donde la
5 administración del agente de ARNbc al sujeto provoca una disminución en la acumulación de proteína génica diana asociada con el trastorno metabólico en el sujeto.

164. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 145-163, en donde el
10 agente de ARNbc se administra al sujeto a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

165. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 145-164, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea.

166. El método de cualquiera de las reivindicaciones 145-165, que comprende además
15 determinar el nivel de INHBE en una(s) muestra(s) del sujeto.

167. El método de la reivindicación 166, en donde el nivel del gen diana asociado al
trastorno metabólico en la muestra del sujeto es un nivel de proteína del gen diana asociado al
trastorno metabólico en una muestra de sangre o suero o tejido hepático.

20

168. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 145-167, que comprende además
administrar al sujeto un agente terapéutico adicional para el tratamiento de un trastorno
metabólico.

169. El método de la reivindicación 168, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en insulina, un agonista del péptido 1 tipo glucagón, una sulfonilurea, una seglitinida, una biguanida, una tiazolidinediona, un inhibidor de la alfa-glucosidasa, un inhibidor del SGLT2, un inhibidor de DPP-4, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, una estatina, y una combinación de cualquiera de las anteriores.

170. Un kit que comprende el agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-121 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 123-128.

171. Un vial que comprende el agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-121 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 123-128.

172. Una jeringa que comprende el agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-121 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 123-128.

173. Un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) que comprende una cadena antisentido de cualquiera de los agentes de ARNbc de las reivindicaciones 1-121.