

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un agente de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNdh) o una sal del mismo, que inhibe la expresión de angiotensinógeno (AGT) en una célula, que comprende

una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble,

en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-gsuscaucCfaCfAfAfugagaguaca-3' (SEQ ID NO:482) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-usGfsuac(Tgn)cucauugUfgGfaugacsgsa-3' (SEQ ID NO:666),

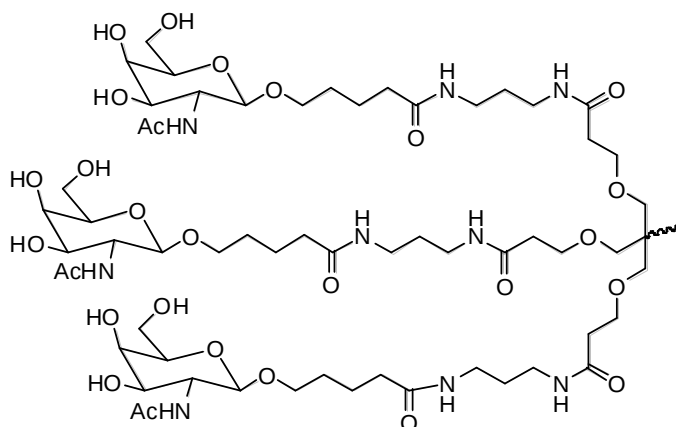
en donde a, g, c, y u son 2'-O-metilo A, G, C, y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-flúor A, G, C, y U, respectivamente; s es una unión fosforotioato; y (Tgn) es un isómero S del ácido nucleico glicólico de timidina (GNA).

2. El agente de ARNdh o una sal del mismo, de la reivindicación 1, que además comprende un ligando.

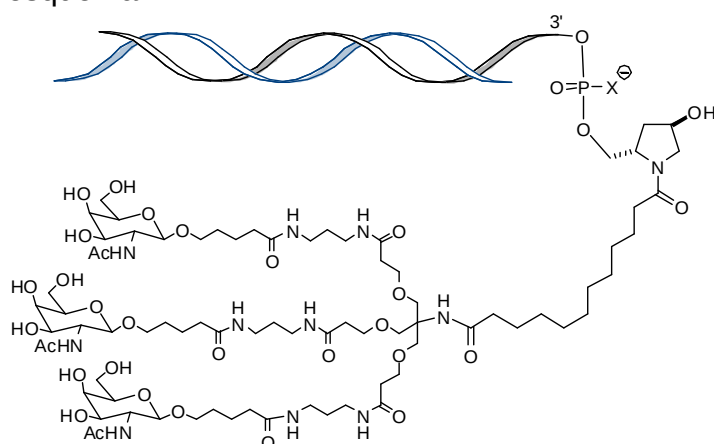
3. El agente de ARNdh o una sal del mismo, de la reivindicación 2, en donde el ligando está conjugado al extremo 3' de la hebra sentido del agente de ARNdh.

4. El agente de ARNdh o una sal del mismo, de las reivindicaciones 2 o 3, en donde el ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

5. El agente de ARNdh o una sal del mismo, de la reivindicación 4, caracterizado porque el ligando es



6. El agente de ARNdh, o una sal del mismo, de la reivindicación 5, en donde el agente de ARNdh está conjugado al ligando como se muestra en el siguiente esquema



y, en donde X es O o S.

7. El agente de ARNdh, o una sal del mismo, de la reivindicación 6, en donde X es O.

8. El agente de ARNdh, o una sal del mismo de la reivindicación 2, en donde el ligando es uno o más de los derivados de GalNAc unido a través de un conector monovalente, divalente, o trivalente ramificado.

9. Una célula aislada que contiene el agente de ARNdh o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Una composición farmacéutica que comprende el agente de ARNdh o una sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

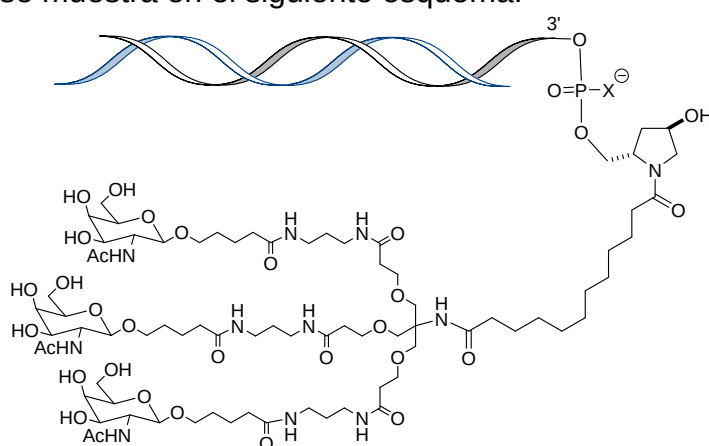
11. Un agente de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNdh), o una sal del mismo, que inhibe la expresión de angiotensinógeno (AGT) en una célula, que comprende

una hebra sentido y una hebra antisentido que forman una región de hebra doble,

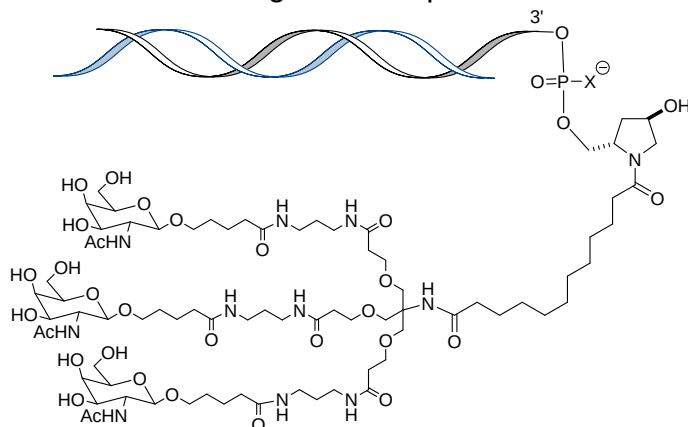
en donde la hebra sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-gsuscaucCf a CfAfAfugagaguaca-3' (SEQ ID NO:482) y la hebra antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-usGfsuac(Tgn)cucauugUfgGfaugacsgsa-3' (SEQ ID NO:666),

en donde a, g, c, y u son 2'-O-metilo A, G, C, y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-flúor A, G, C, y U, respectivamente; s es una unión fosforotioato; y (Tgn) es un isómero S del ácido nucleico glicólico de timidina (GNA); y

en donde el extremo 3' de la hebra sentido está conjugado a un ligando como se muestra en el siguiente esquema:



en donde X es O.



en donde X es O.

15. El agente ARNdh o una sal del mismo de la reivindicación 14, que está en forma de sal.
16. Una composición farmacéutica que comprende el agente ARNdh, o una sal del mismo, de las reivindicaciones 14 o 15, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.