

Reivindicaciones:

1. Un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la transtiretina (TTR) en una célula,

en donde el agente de ARNbc comprende una hebra sentido y una hebra antisentido

5 que forman una región bicatenaria,

en donde la cadena de sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren por no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5'-

AGAGTAUUC CAUUUUUACU -3' y la cadena antisentido comprende al menos 15

nucleótidos contiguos que difieren por no más de 3 nucleótidos de la secuencia de

10 nucleótidos de 5'- AGUAAAAAUGGAAUACUCUUG -3'

en donde todos los nucleótidos de la cadena sentido y todos los nucleótidos de la cadena antisentido comprenden una modificación de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en una modificación 2'-O-metilo, una modificación 2'-fluoro, y un desoxinucleótido;

15 en donde la cadena de sentido comprende al menos 2 modificaciones de 2'-fluoro;

en donde la cadena antisentido comprende al menos 2 modificaciones de 2'-fluoro;

en donde la cadena de sentido comprende dos enlaces de fosforotioato;

en donde la cadena antisentido comprende cuatro enlaces de fosforotioato; y

en donde al menos una cadena se conjuga con un ligando.

20

2. El agente de ARNbc de la reivindicación 1, en donde la cadena sentido comprende 2-6 modificaciones de 2'-fluoro.

3. El agente de ARNbc de la reivindicación 1 o 2, en donde la cadena sentido

25 comprende 4 modificaciones de 2'-fluoro.

4. El agente de ARNbc de la reivindicación 3, en donde las 4 modificaciones de 2'-fluoro se ubican en las posiciones 7 y 9-11 del extremo 5' de la cadena de sentido.

5. El agente de ARNbc de la reivindicación 1, en donde la cadena sentido
5 comprende 3 modificaciones de 2'-fluoro.

6. El agente de ARNbc de la reivindicación 3, en donde las 3 modificaciones de 2'-fluoro se ubican en las posiciones 7-9 del extremo 5' de la cadena de sentido.

10

7. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la cadena antisentido comprende 2-6 modificaciones de 2'-fluoro.

8. El agente de ARNbc de la reivindicación 7, en donde la cadena antisentido
15 comprende 4 modificaciones de 2'-fluoro.

9. El agente de ARNbc de la reivindicación 8, en donde las 4 modificaciones de 2'-fluoro se ubican en las posiciones 2, 6, 14, y 16 del extremo 5' de la cadena antisentido.

20 10. El agente de ARNbc de la reivindicación 7, en donde la cadena antisentido comprende 2 modificaciones de 2'-fluoro.

11. El agente de ARNbc de la reivindicación 10, en donde las 2 modificaciones de 2'-fluoro se ubican en las posiciones 14 y 16 del extremo 5' de la cadena antisentido.

25

12. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la cadena de sentido comprende dos enlaces de internucleótidos de fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales del extremo 5'.

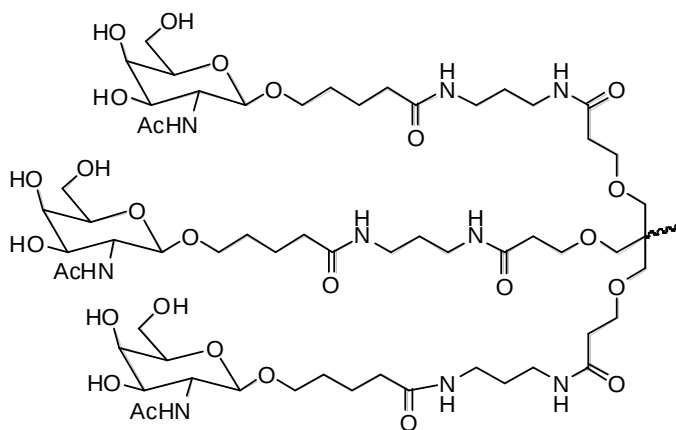
13. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la cadena antisentido comprende dos enlaces de internucleótidos de fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales del extremo 3' y dos enlaces de internucleótidos de fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales del extremo 5'.

14. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el ligando se conjuga al extremo 3' de la cadena de sentido del agente de ARNbc.

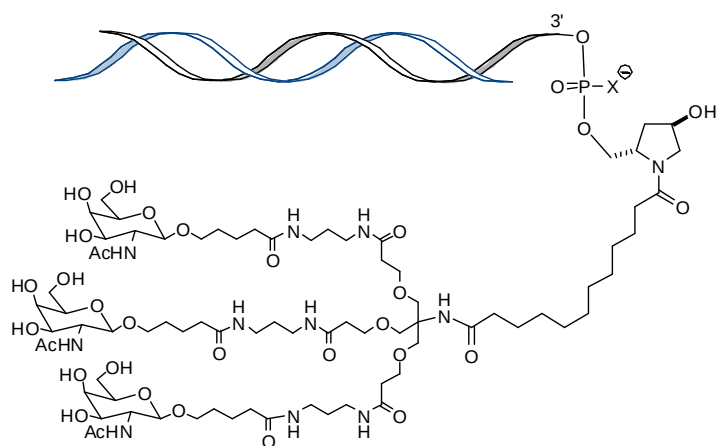
15. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

16. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un enlazador ramificado monovalente, bivalente o trivalente.

17. El agente de ARNbc de la reivindicación 15 o 16, en donde el ligando es



18. El agente de ARNbc de la reivindicación 17, en donde el agente de ARNbc se conjuga al ligando como se muestra en el siguiente esquema



y, en donde X es O o S.

19. El agente de ARNbc de la reivindicación 18, en donde la X es O.

5

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

21. El agente de ARNbc de la reivindicación 20, en donde la región bicatenaria es de 19-25 pares de nucleótidos de longitud.

10

22. El agente de ARNbc de la reivindicación 20, en donde la región bicatenaria es de 19-23 pares de nucleótidos de longitud.

23. El agente de ARNbc de la reivindicación 20, en donde la región bicatenaria es de 23-27 pares de nucleótidos de longitud.

15

24. El agente de ARNbc de la reivindicación 20, en donde la región bicatenaria es de 21-23 pares de nucleótidos de longitud.

20

25. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde cada cadena es independientemente de no más de 30 nucleótidos de longitud.

26. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde la cadena de sentido es de 21 nucleótidos de longitud y la cadena antisentido es de 23 nucleótidos de longitud.

5

27. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde al menos una cadena comprende un extremo saliente de 3' de al menos 1 nucleótido.

10

28. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde al menos una cadena comprende un extremo saliente de 3' de al menos 2 nucleótidos.

15

29. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-CAAGAGUAUCCA UUUUUACU-3' y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-AGUAAAAUGGAAUACUCUUGGU-3'.

20

30. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-CCAAGAGUAUCCA UUUUUUAU -3' y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-AUAAAAUGGAAUACUCUUGGUU -3'.

25

31. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-AGAGTAUCCA UUUUUACU -3' y la

cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos 5'-

AGUAAAAAUGGAAUACUCUUG -3'.

32. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde
5 la secuencia de nucleótidos de la cadena de sentido difiere en no más de 4 bases de la
secuencia de nucleótidos de 5'-csasagagUfaUfUfCfcauuuuuacu-3' y la secuencia de
nucleótidos de la cadena antisentido difiere en no más de 4 bases de la secuencia de
nucleótidos de 5'-asGfsuaaAfaauggaaUfaCfucuugsgsu-3',
en donde a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G y U; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro A, C, G
10 y U; y s es un enlace fosforotioato.

33. El agente de ARNbc de la reivindicación 32, en donde la secuencia de
nucleótidos de la cadena de sentido difiere en no más de 3 bases de la secuencia de
nucleótidos de 5'-csasagagUfaUfUfCfcauuuuuacu-3' y la secuencia de nucleótidos de la
15 cadena antisentido difiere en no más de 3 bases de la secuencia de nucleótidos de 5'-
asGfsuaaAfaauggaaUfaCfucuugsgsu-3'.

34. El agente de ARNbc de la reivindicación 33, en donde la secuencia de
nucleótidos de la cadena de sentido difiere en no más de 2 bases de la secuencia de
20 nucleótidos de 5'-csasagagUfaUfUfCfcauuuuuacu-3' y la secuencia de nucleótidos de la
cadena antisentido difiere en no más de 2 bases de la secuencia de nucleótidos de 5'-
asGfsuaaAfaauggaaUfaCfucuugsgsu-3'.

35. El agente de ARNbc de la reivindicación 34, en donde la secuencia de
25 nucleótidos de la cadena de sentido difiere en no más de 1 base de la secuencia de
nucleótidos de 5'-csasagagUfaUfUfCfcauuuuuacu-3' y la secuencia de nucleótidos de la
cadena antisentido difiere en no más de 1 base de la secuencia de nucleótidos de 5'-
asGfsuaaAfaauggaaUfaCfucuugsgsu-3'.

36. El agente de ARNbc de la reivindicación 35, en donde la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-csasagagUfaUfUfCfcauuuuuacu-3' y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-

5 asGfsuaaAfaauggaaUfaCfucuugsgsu-3'.

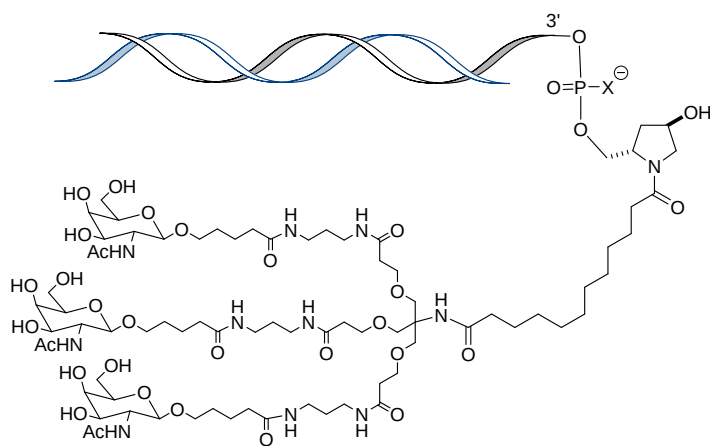
37. El agente de ARNbc de la reivindicación 36, en donde la cadena de sentido consiste en la secuencia de nucleótidos de 5'-csasagagUfaUfUfCfcauuuuuacu-3' y la cadena antisentido consiste en la secuencia de nucleótidos de 5'-

10 asGfsuaaAfaauggaaUfaCfucuugsgsu-3'.

38. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 36, en donde la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-

15 csasagagUfaUfUfCfcauuuuuacuL96-3' y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-asGfsuaaAfaauggaaUfaCfucuugsgsu-3', en donde L96 es N-[tris(GalNAc-alquil)-amidodecanoil]-4-hidroxiprolinol.

39. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 32-38, en donde el agente de ARNbc se conjuga al ligando como se muestra en el siguiente esquema



20

, en donde X es O.

40. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 y 30, en donde la secuencia de nucleótidos de la cadena de sentido difiere en no más de 4 bases de la secuencia de nucleótidos de 5'-cscsaagaGfuAfUfUfccauuuuuau-3' y la secuencia de nucleótidos de la cadena antisentido difiere en no más de 4 bases de la secuencia de nucleótidos de 5'-asUfsaaaAfauggaauAfcUfcuuggsusu -3',
 en donde a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G y U; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro A, C, G y U; y s es un enlace fosforotioato.

41. El agente de ARNbc de la reivindicación 40, en donde la secuencia de nucleótidos de la cadena de sentido difiere en no más de 3 bases de la secuencia de nucleótidos de 5'-cscsaagaGfuAfUfUfccauuuuuau-3' y la secuencia de nucleótidos de la cadena antisentido difiere en no más de 3 bases de la secuencia de nucleótidos de 5'-asUfsaaaAfauggaauAfcUfcuuggsusu -3'.

42. El agente de ARNbc de la reivindicación 41, en donde la secuencia de nucleótidos de la cadena de sentido difiere en no más de 2 bases de la secuencia de nucleótidos de 5'-cscsaagaGfuAfUfUfccauuuuuau-3' y la secuencia de nucleótidos de la cadena antisentido difiere en no más de 2 bases de la secuencia de nucleótidos de 5'-asUfsaaaAfauggaauAfcUfcuuggsusu -3'.

43. El agente de ARNbc de la reivindicación 42, en donde la secuencia de nucleótidos de la cadena de sentido difiere en no más de 1 base de la secuencia de nucleótidos de 5'-cscsaagaGfuAfUfUfccauuuuuau-3' y la secuencia de nucleótidos de la cadena antisentido difiere en no más de 1 base de la secuencia de nucleótidos de 5'-asUfsaaaAfauggaauAfcUfcuuggsusu -3'.

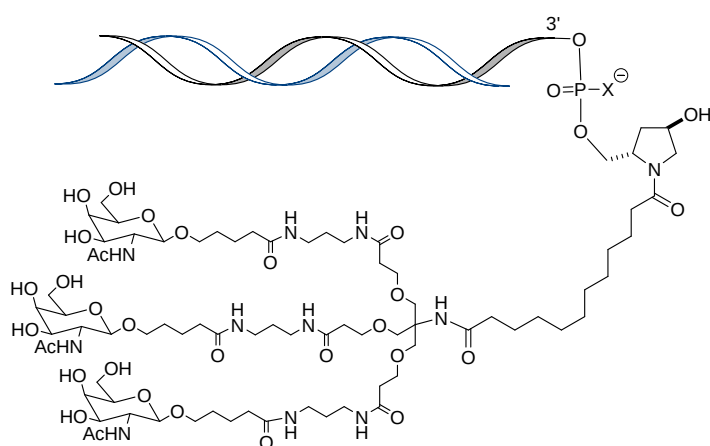
44. El agente de ARNbc de la reivindicación 43, en donde la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-cscsaagaGfuAfUfUfccauuuuuau-3' y la cadena

antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-
asUfsaaaAfaugggaauAfcUfcuuggsusu -3'.

45. El agente de ARNbc de la reivindicación 44, en donde la cadena de sentido
5 consiste en la secuencia de nucleótidos de 5'-cscsaagaGfuAfUfUfccauuuuuau-3' y la cadena
antisentido consiste en la secuencia de nucleótidos de 5'-
asUfsaaaAfaugggaauAfcUfcuuggsusu -3'.

46. El agente de ARNbc de la reivindicación 44, en donde la cadena de sentido
10 comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-cscsaagaGfuAfUfUfccauuuuuau-3' y la cadena
antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-
asUfsaaaAfaugggaauAfcUfcuuggsusu -3', en donde L96 es N-[tris(GalNAc-alquil)-
amidodecanoil)]-4-hidroxiprolinol.

15 47. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 40-46, en
donde el agente de ARNbc se conjuga al ligando como se muestra en el siguiente esquema



, en donde X es O.

48. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 y 31, en
20 donde la secuencia de nucleótidos de la cadena de sentido difiere en no más de 4 bases de
la secuencia de nucleótidos de 5'-asgsagdTaUfUfCfcauuuuuacu-3' y la secuencia de

nucleótidos de la cadena antisentido difiere en no más de 4 bases de la secuencia de nucleótidos de 5'- asdGsuadAadAauggaaUfaCfucususg -3',

en donde a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G y U; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro A, C, G y U; dT es 2'-desoxitimidina-3'-fosfato; dG es 2'-desoxiguanosina-3'-fosfato; dA es 2'-

5 desoxiadenosina-3'-fosfato; y s es un enlace fosforotioato.

49. El agente de ARNbc de la reivindicación 48, en donde la secuencia de nucleótidos de la cadena de sentido difiere en no más de 3 bases de la secuencia de nucleótidos de 5'-asgsagdTaUfUfCfcauuuuuacu-3' y la secuencia de nucleótidos de la

10 cadena antisentido difiere en no más de 3 bases de la secuencia de nucleótidos de 5'- asdGsuadAadAauggaaUfaCfucususg -3'.

50. El agente de ARNbc de la reivindicación 49, en donde la secuencia de nucleótidos de la cadena de sentido difiere en no más de 2 bases de la secuencia de

15 nucleótidos de 5'-asgsagdTaUfUfCfcauuuuuacu-3' y la secuencia de nucleótidos de la cadena antisentido difiere en no más de 2 bases de la secuencia de nucleótidos de 5'- asdGsuadAadAauggaaUfaCfucususg -3'.

51. El agente de ARNbc de la reivindicación 50, en donde la secuencia de

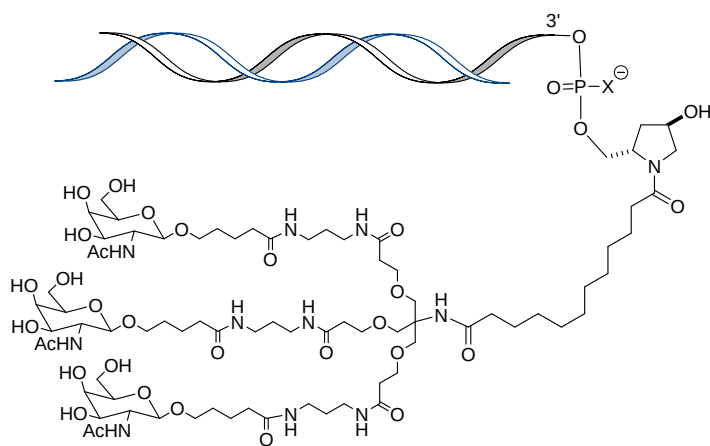
20 nucleótidos de la cadena de sentido difiere en no más de 1 base de la secuencia de nucleótidos de 5'-asgsagdTaUfUfCfcauuuuuacu-3' y la secuencia de nucleótidos de la cadena antisentido difiere en no más de 1 base de la secuencia de nucleótidos de 5'- asdGsuadAadAauggaaUfaCfucususg -3'.

25 52. El agente de ARNbc de la reivindicación 51, en donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-asgsagdTaUfUfCfcauuuuuacu-3' y la secuencia de nucleótidos de la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de 5'- asdGsuadAadAauggaaUfaCfucususg -3'.

53. El agente de ARNbc de la reivindicación 52, en donde la cadena sentido consiste en la secuencia de nucleótidos de 5'-asgsagdTaUfUfCfcauuuuuacu-3' y la secuencia de nucleótidos de la cadena antisentido consiste en la secuencia de nucleótidos de 5'- asdGsuadAadAauggaaUfaCfucususg -3'.

54. El agente de ARNbc de la reivindicación 52, en donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-asgsagdTaUfUfCfcauuuuuacu-3' y la secuencia de nucleótidos de la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de 5'- asdGsuadAadAauggaaUfaCfucususg -3', en donde L96 es N-[tris(GalNAc-alkyl)-amidodecanoil]-4-hidroxiprolinol.

55. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 48-54, en donde el agente de ARNbc se conjuga al ligando como se muestra en el siguiente esquema



, en donde X es O.

56. Una célula que contiene el agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-55.

57. Una composición farmacéutica para inhibir la expresión de un gen que codifica la transtiretina (TTR), que comprende el agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-55 y un portador farmacéuticamente aceptable.

58. La composición farmacéutica de la reivindicación 57, en donde el agente de ARNbc está en una solución no amortiguada.

5 59. La composición farmacéutica de la reivindicación 58, en donde la solución no amortiguada es solución salina o agua.

60. La composición farmacéutica de la reivindicación 57, en donde dicho agente de ARNbc está en una solución amortiguadora.

10

61. La composición farmacéutica de la reivindicación 60, en donde la solución amortiguadora comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato, o cualquier combinación de estos.

15 62. La composición farmacéutica de la reivindicación 60, en donde la solución amortiguadora es solución salina amortiguada con fosfato (PBS).

63. Un método para inhibir la expresión de un gen de transtiretina (TTR) en una célula, el método comprende poner en contacto la célula con el agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-55, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 57-62, de esta manera se inhibe la expresión del gen de TTR en la célula.

20

64. El método de la reivindicación 63, en donde la célula está dentro de un sujeto.

25

65. El método de la reivindicación 64, en donde el sujeto es un humano.

66. El método de la reivindicación 65, en donde dicho sujeto es un sujeto que padece de una enfermedad asociada a la TTR.

5 67. El método de la reivindicación 65, en donde dicho sujeto es un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a la TTR.

68. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 63-67, en donde dicho sujeto es portador de una mutación del gen de la TTR que se asocia con el desarrollo de una enfermedad asociada a la TTR.

10

69. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 66-68, en donde dicha enfermedad asociada a la TTR se selecciona del grupo que consiste en amiloidosis sistémica senil (SSA), amiloidosis familiar sistémica, polineuropatía amiloidótica familiar (FAP), miocardiopatía amiloidótica familiar (FAC), amiloidosis leptomeníngea/del sistema nervioso central (CNS), e hipertiroidismo.

15

70. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 66-68, en donde dicha enfermedad asociada a la TTR es una enfermedad ocular.

20

71. El método de la reivindicación 70, en donde dicha enfermedad ocular es la enfermedad de Stargardt, retinopatía diabética, o degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

25

72. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 66-68, en donde dicha enfermedad asociada a la TTR es un trastorno metabólico.

73. El método de la reivindicación 72, en donde el trastorno metabólico es un trastorno de la homeostasis de la glucosa y los lípidos.

74. El método de la reivindicación 73, en donde el trastorno de la homeostasis de la glucosa y los lípidos es resistencia a la insulina asociada con la diabetes tipo II

5 75. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 66-68, en donde dicha enfermedad asociada a la TTR es una enfermedad cardiovascular.

76. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 63-75, en donde dicho sujeto tiene una amiloidosis asociada a la TTR y dicho método reduce un depósito de TTR
10 amiloide en dicho sujeto.

77. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 63-76, en donde contactar la célula con el agente de ARNbc inhibe la expresión de TTR en al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 95 %.

15

78. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 63-77, en donde inhibir la expresión de TTR disminuye el nivel de proteína TTR en el suero del sujeto en al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %.

20 79. Un método para tratar a un sujeto que padece de una enfermedad asociada a la TTR o que está en riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a la TTR, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz del agente de ARNi bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1-55, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las
25 reivindicaciones 57-62, para tratar de esta manera a dicho sujeto.

80. El método de la reivindicación 73, en donde el sujeto es un humano.

81. El método de la reivindicación 79 u 80, en donde dicho sujeto es un sujeto que padece de una enfermedad asociada a la TTR.

82. El método de la reivindicación 79 u 80, en donde dicho sujeto es un sujeto en
5 riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a la TTR.

83. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 79-82, en donde dicho sujeto es portador de una mutación del gen de la TTR que se asocia con el desarrollo de una enfermedad asociada a la TTR.

10

84. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 79-83, en donde dicha enfermedad asociada a la TTR se selecciona del grupo que consiste en amiloidosis sistémica senil (SSA), amiloidosis familiar sistémica, polineuropatía amiloidótica familiar (FAP), miocardiopatía amiloidótica familiar (FAC), amiloidosis leptomeníngea/del sistema
15 nervioso central (CNS), e hipertiroidismo.

85. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 79-83, en donde dicha enfermedad asociada a la TTR es una enfermedad ocular.

20 86. El método de la reivindicación 85, en donde dicha enfermedad ocular es enfermedad de Stargardt, retinopatía diabética, o degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

87. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 79-83, en donde dicha
25 enfermedad asociada a la TTR es un trastorno metabólico.

88. El método de la reivindicación 87, en donde el trastorno metabólico es un trastorno de la homeostasis de la glucosa y los lípidos.

89. El método de la reivindicación 88, en donde el trastorno de la homeostasis de la glucosa y los lípidos es resistencia a la insulina asociada con la diabetes tipo II

5 90. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 79-83, en donde dicha enfermedad asociada a la TTR es una enfermedad cardiovascular.

10 91. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 79-90, en donde dicho sujeto tiene una amiloidosis mediada por transtiretina (amiloidosis ATTR) y dicho método reduce un depósito de TTR amiloide en dicho sujeto.

15 92. El uso de la reivindicación 91, en donde la ATTR es ATTR hereditaria (h-ATTR).

93. El uso de la reivindicación 91, en donde la ATTR es ATTR no hereditaria (wt ATTR).

20 94. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 79-93, en donde la administración del agente de ARNbc o la composición farmacéutica al sujeto mejora al menos una indicación de deterioro neurológico, calidad de vida, daño nervioso en curso, o deterioro cardiovascular en el sujeto.

25 95. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 79-94, en donde el agente de ARNi bicatenario se administra al sujeto humano mediante administración subcutánea o administración intravenosa.

96. El uso de la reivindicación 95, en donde la administración subcutánea es la autoadministración.

97. El uso de la reivindicación 96, en donde la autoadministración es *a través* de
5 una jeringa precargada o una jeringa autoinyectora.

98. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 79-97, que comprende además evaluar el nivel de expresión del ARNm de la TTR o expresión de la proteína TTR en una muestra derivada del sujeto humano.

10

99. Un kit que comprende el agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-55 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 57-62.

15

100. Un vial que comprende el agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-55 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 57-62.

20

101. Una jeringa que comprende el agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-55 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 57-62.

102. Un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) que comprende una cadena antisentido de cualquiera de los agentes de ARNbc de las reivindicaciones 1-55.

25