

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado, en donde el oligonucleótido modificado tiene la siguiente estructura en la orientación 5' a 3':

5 (N'')_p-(N)_r-(N')_q

en donde cada N'' es, independientemente, un nucleósido modificado o no modificado;

p es de 0 a 14; en donde si p no es 0, la secuencia de nucleobases de (N'')_p es complementaria a una porción de igual longitud de la secuencia de nucleobases de miR-17;

10 cada N de (N)_r es, independientemente, un nucleótido modificado o no modificado, y la secuencia de nucleobases de (N)_r es 5'-AGCACUUU-3';

N' es un nucleósido que comprende un resto de azúcar modificado;

q es 0 o 1; en donde si q es 1, la nucleobase de N' es una nucleobase de uracilo, una nucleobase de citosina o una nucleobase de purina, siempre que la nucleobase de purina no tenga un aceptor de enlaces de hidrógeno en la posición 6; y

15 cada citosina se selecciona independientemente de una citosina no metilada y una 5-metilcitosina; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la estructura de (N)_r es:

A_SG_SC_MA_FC_FU_FU_MU_S

en donde los nucleósidos seguidos del subíndice "M" son nucleósidos de 2'-O-metilo;

20 los nucleósidos seguidos del subíndice "F" son nucleósidos de 2'-fluoro; y

los nucleósidos seguidos del subíndice "S" son nucleósidos S-cEt.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde al menos un enlace internucleósido es un enlace internucleósido fosforotioato.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde cada enlace internucleósido es un enlace internucleósido fosforotioato.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde q es 1.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde q es 0.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde p es 0.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde p se selecciona de
30 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde la secuencia de nucleobases de (N'')_p no

tiene más de un desajuste con la secuencia de nucleobases de miR-17 (SEQ ID NO: 1).

10. El compuesto de la reivindicación 8, en donde la secuencia de nucleobases de (N'')_p no tiene desajustes con la secuencia de nucleobases de miR-17 (SEQ ID NO: 1).

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8, 9 o 10, en donde la secuencia de
5 nucleobases de (N'')_p se selecciona de CUACCUGCACUGUA (SEQ ID NO: 7), CUACCUGCACUGU (SEQ ID NO: 8), CUACCUGCACUG (SEQ ID NO: 9), CUACCUGCACU (SEQ ID NO: 10), CUACCUGCAC (SEQ ID NO: 11), CUACCUGCA, CUACCUGC, CUACCUG, CUACCU, CUACC, CUAC, CUA, CU, y C.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 7 a 11, en donde la
10 nucleobase de N' es una nucleobase de purina que no tiene un aceptor de enlaces de hidrógeno en la posición 6.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde la nucleobase de N' se selecciona de adenosina, 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina e isoguanosina.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el resto de azúcar
15 de N' no es un azúcar 2'-O-metilo.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el resto de azúcar de N' es un azúcar 2'-O-metoxietilo o un azúcar S-cEt.

16. El compuesto de la reivindicación 2, en donde la estructura del oligonucleótido modificado es 5'-A_SG_SC_MA_FC_FU_FU_MU_SA_S-3', en donde cada citosina es una citosina no metilada.

20 17. El compuesto de la reivindicación 2, en donde la estructura del oligonucleótido modificado es 5'-A_SG_SC_MA_FC_FU_FU_MU_SU_S-3', en donde cada citosina es una citosina no metilada.

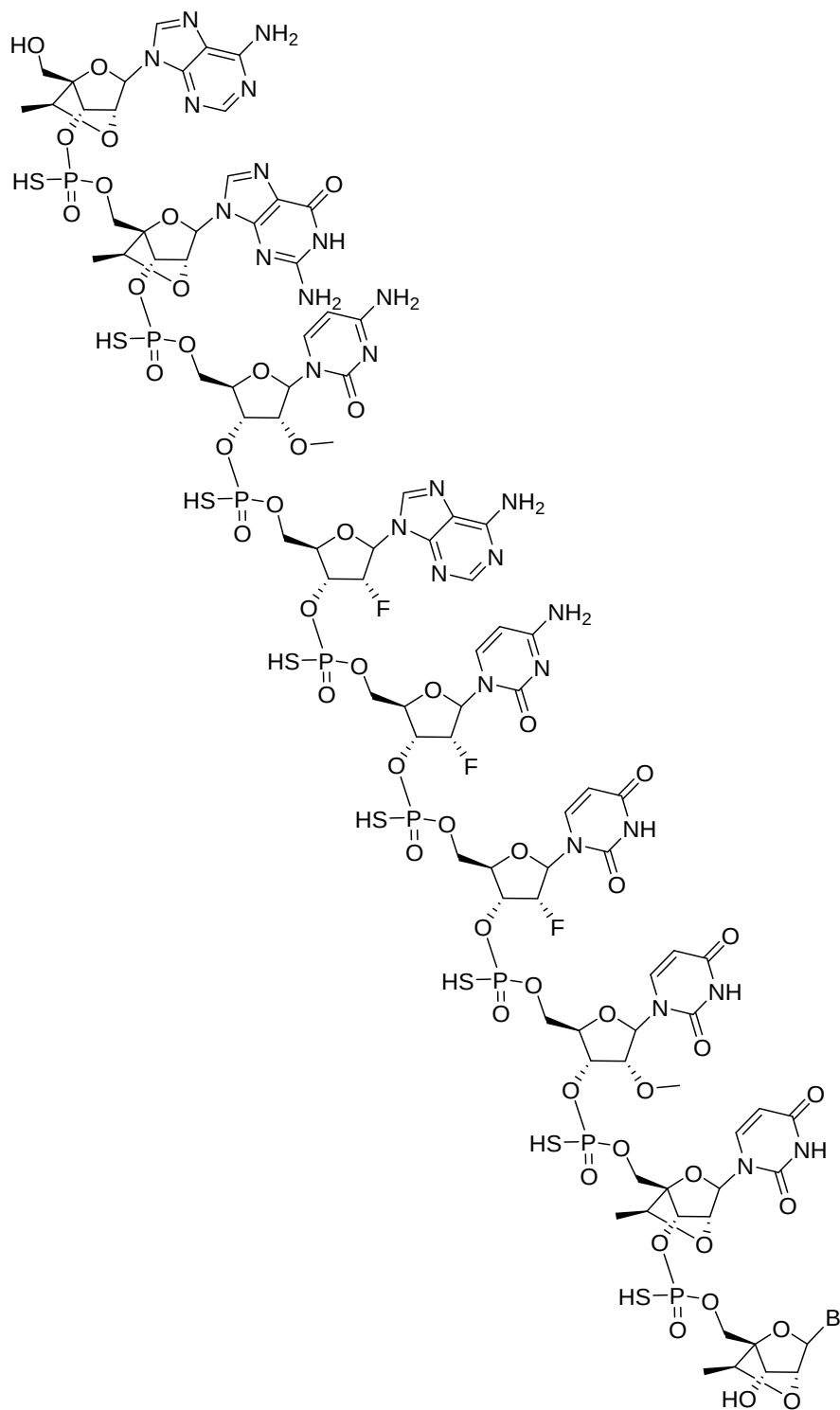
18. El compuesto de la reivindicación 2, en donde la estructura del oligonucleótido modificado es 5'-A_SG_SC_MA_FC_FU_FU_MU_SC_S-3', en donde cada citosina es una citosina no metilada.

25 19. El compuesto de la reivindicación 2, en donde la estructura del oligonucleótido modificado es 5'-A_SG_SC_MA_FC_FU_FU_MU_S-3', en donde cada citosina es una citosina no metilada.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde el compuesto consiste en el oligonucleótido modificado.

21. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

30 22. Un oligonucleótido modificado que tiene la estructura:



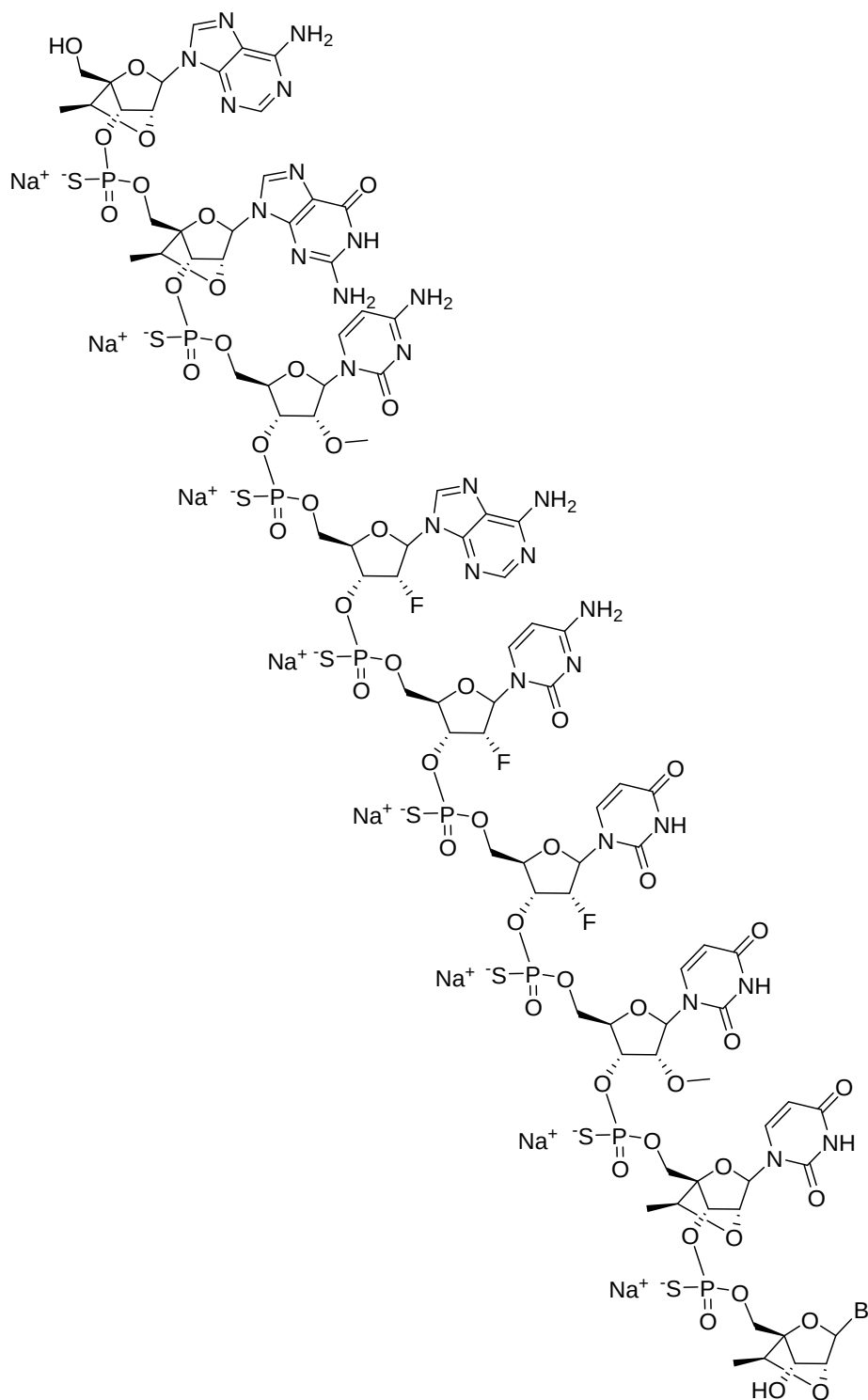
en donde B es una nucleobase de uridina, una nucleobase de citosina o una nucleobase de purina, siempre que la nucleobase de purina no tenga un aceptor de enlaces de hidrógeno en la posición 6; o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

5 23. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 22, en donde B se selecciona de

adenosina, 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina e isoguanosina.

24. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 22 o 23, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

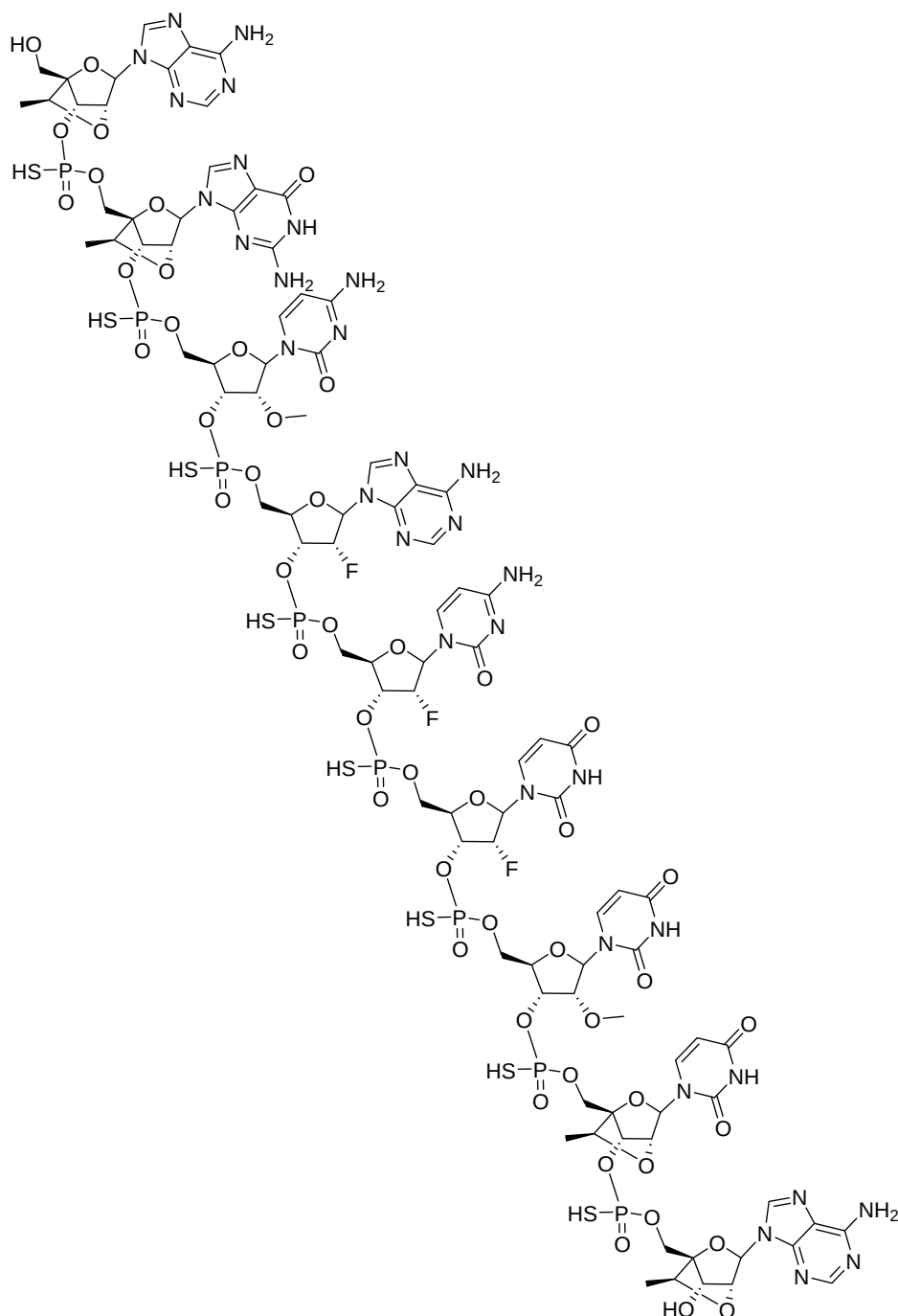
25. Un oligonucleótido modificado que tiene la estructura:



en donde B es una nucleobase de uridina, una nucleobase de citosina o una nucleobase de purina, siempre que la nucleobase de purina no tenga un aceptor de enlaces de hidrógeno en la posición 6.

26. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 25, en donde B se selecciona de adenosina, 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina e isoguanosina.

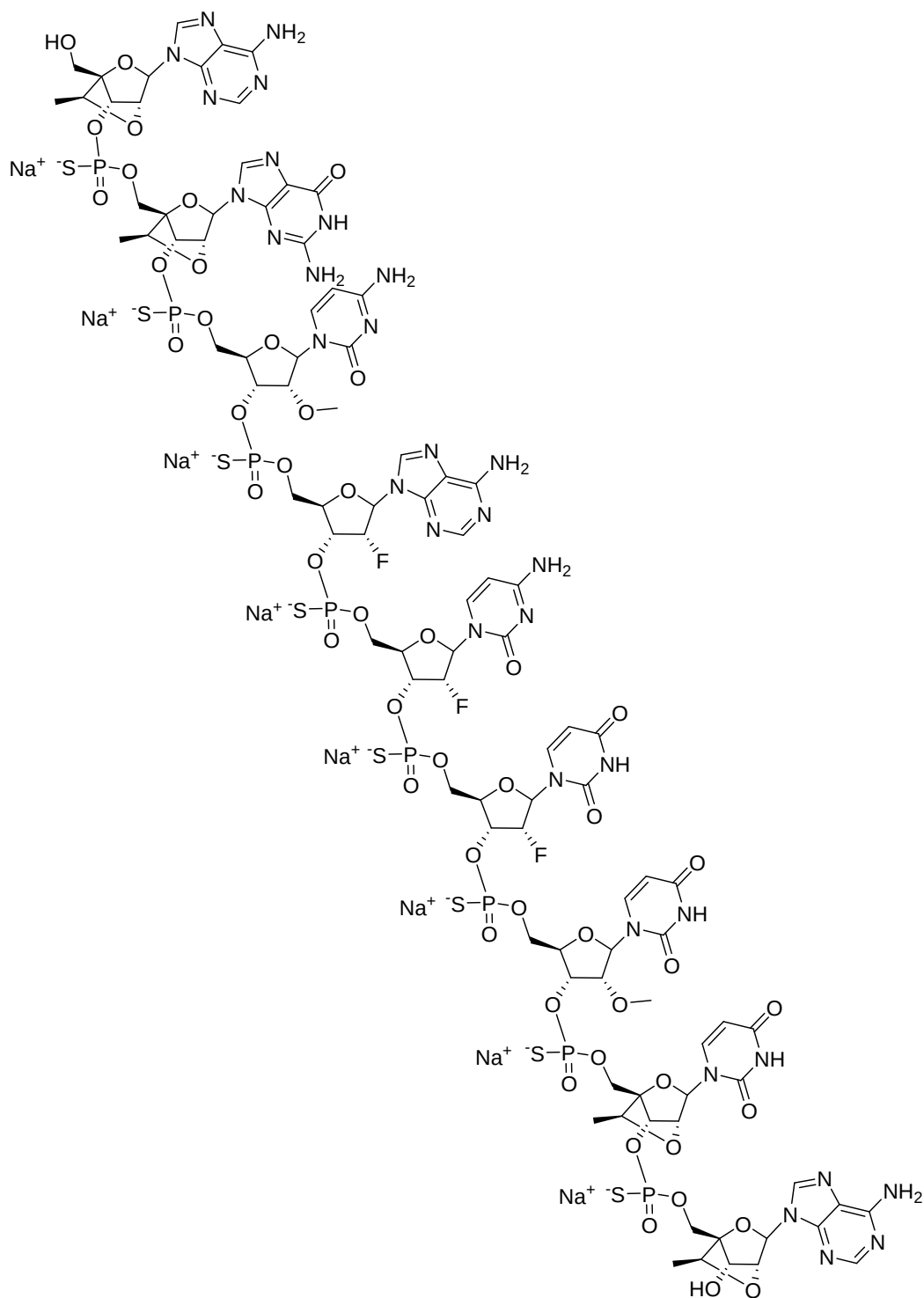
27. Un oligonucleótido modificado que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

28. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 27, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

29. Un oligonucleótido modificado que tiene la estructura:



30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o un oligonucleótido modificado de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 29 y un diluyente farmacéuticamente aceptable.
31. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es una solución acuosa.
32. La composición farmacéutica de la reivindicación 31, en donde la solución acuosa es una solución salina.
33. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o un oligonucleótido modificado de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 29, que es una composición liofilizada.
34. Una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o un oligonucleótido modificado de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 29 en una solución salina.
35. Un método para inhibir la actividad de uno o más miembros de la familia miR-17 en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o un oligonucleótido modificado de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 29.
36. Un método para inhibir la actividad de uno o más miembros de la familia miR-17 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, un oligonucleótido modificado de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 29, o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34.
37. El método de la reivindicación 36, en donde el sujeto tiene una enfermedad asociada con miR-17.
38. Un método para tratar la enfermedad renal poliquística que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado, en donde el oligonucleótido modificado tiene la siguiente estructura en la orientación 5' a 3':

$$(N'')_p-(N)_r-(N')_q$$
en donde cada N'' es, independientemente, un nucleósido modificado o no modificado;
 p es de 0 a 14; en donde si p no es 0, la secuencia de nucleobases de $(N'')_p$ es complementaria a una porción de igual longitud de la secuencia de nucleobases de miR-17;
cada N de $(N)_r$ es, independientemente, un nucleótido modificado o no modificado, y la

secuencia de nucleobases de $(N)_r$ es 5'-AGCACUUU-3';

N' es un nucleósido que comprende un resto de azúcar modificado;

q es 0 o 1; en donde si q es 1, la nucleobase de N' es una nucleobase de uridina, una nucleobase de citosina o una nucleobase de purina, siempre que la nucleobase de purina no tenga un

5 aceptor de enlace H en la posición 6; y

cada citosina se selecciona independientemente de una citosina no metilada y una 5-metilcitosina; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

39. El método de la reivindicación 38, en donde la estructura de $(N)_r$ es:

$A_S G_S C_M A_F C_F U_F U_M U_S$

10 en donde los nucleósidos seguidos del subíndice "M" son nucleósidos de 2'-O-metilo;

los nucleósidos seguidos del subíndice "F" son nucleósidos de 2'-fluoro; y los nucleósidos seguidos del subíndice "S" son nucleósidos S-cEt.

40. El método de la reivindicación 38 o 39, en donde al menos un enlace internucleósido es un enlace internucleósido fosforotioato.

15 41. El método de cualquiera de las modalidades 38 a 40, en donde cada enlace internucleósido es un enlace internucleósido fosforotioato.

42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41, en donde q es 1.

43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41, en donde q es 0.

44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 43, en donde p es 0.

20 45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 43, en donde p se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14.

46. El método de la reivindicación 45, en donde la secuencia de nucleobases de $(N'')_p$ no tiene más de un desajuste con la secuencia de nucleobases de miR-17 (SEQ ID NO: 1).

25 47. El compuesto de la reivindicación 45, en donde la secuencia de nucleobases de $(N'')_p$ no tiene desajustes con la secuencia de nucleobases de miR-17 (SEQ ID NO: 1).

48. El compuesto de la reivindicación 47, en donde la secuencia de nucleobases de $(N'')_p$ se selecciona de CUACCUGCACUGUA (SEQ ID NO: 7), CUACCUGCACUGU (SEQ ID NO: 8), CUACCUGCACUG (SEQ ID NO: 9), CUACCUGCACU (SEQ ID NO: 10), CUACCUGCAC (SEQ ID NO: 11), CUACCUGCA, CUACCUGC, CUACCUG, CUACCU, CUACC, CUAC, CUA, CU, y

30 C.

49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 42 o 44 a 48, en donde la

nucleobase de N' es una nucleobase de purina que no tiene un aceptor de enlaces de hidrógeno en la posición 6.

50. El método de la reivindicación 49, en donde la nucleobase de N' se selecciona de adenosina, 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina e isoguanosina.

5 51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 50, en donde el resto de azúcar de N' no es un azúcar 2'-O-metilo.

52. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 51, en donde el resto de azúcar de N' es un azúcar 2'-O-metoxietilo o un azúcar S-cEt.

10 53. El método de la reivindicación 39, en donde la estructura del oligonucleótido modificado es 5'-A_SG_SC_MA_FC_FU_FU_MU_SA_S-3', y cada citosina es una citosina no metilada.

54. El método de la reivindicación 39, en donde la estructura del oligonucleótido modificado es 5'-A_SG_SC_MA_FC_FU_FU_MU_SU_S-3', en donde cada citosina es una citosina no metilada.

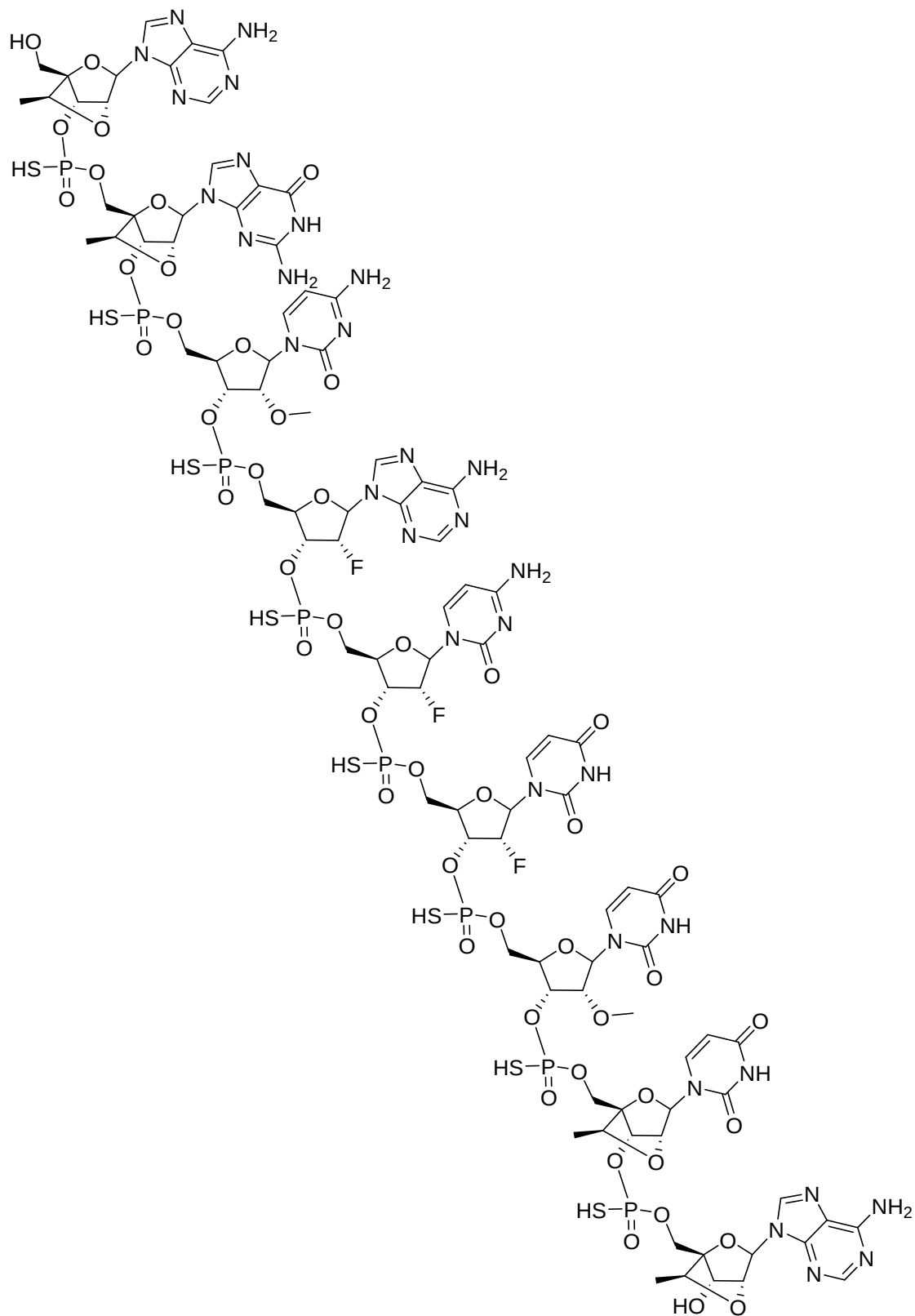
55. El método de la reivindicación 39, en donde la estructura del oligonucleótido modificado es 5'-A_SG_SC_MA_FC_FU_FU_MU_SC_S-3', en donde cada citosina es una citosina no metilada.

15 56. El método de la reivindicación 39, en donde la estructura del oligonucleótido modificado es 5'-A_SG_SC_MA_FC_FU_FU_MU_S-3', en donde cada citosina es una citosina no metilada.

57. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 56, en donde el compuesto consiste en el oligonucleótido modificado.

20 58. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 57, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

59. Un método para tratar la enfermedad renal poliquística que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un oligonucleótido modificado que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

60. El método de la reivindicación 59, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una

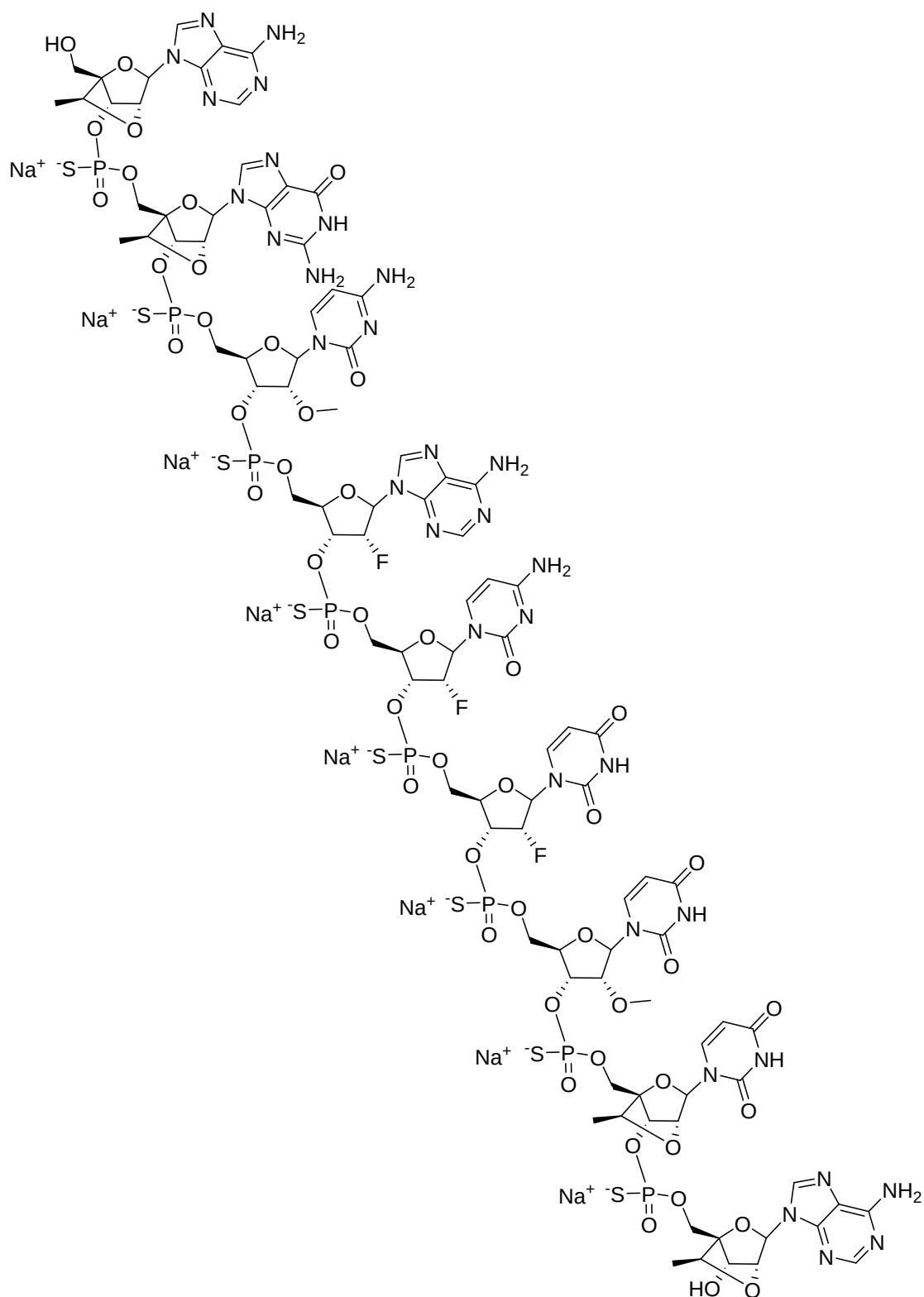
sal de sodio.

61. El método de la reivindicación 60, en donde el oligonucleótido modificado está presente en una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 62. El método de la reivindicación 61, en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es una solución acuosa estéril.

63. El método de la reivindicación 62, en donde la solución acuosa estéril es una solución salina.

64. Un método para tratar la enfermedad renal poliquística que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un oligonucleótido modificado que tiene la estructura:



65. El método de la reivindicación 64, en donde el oligonucleótido modificado está presente en una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable.

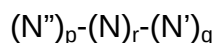
66. El método de la reivindicación 65, en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es una solución acuosa estéril.
67. El método de la reivindicación 66, en donde la solución acuosa estéril es una solución salina.
- 5 68. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 67, en donde el sujeto tiene enfermedad renal poliquística.
69. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 67, en donde se sospecha que el sujeto tiene enfermedad renal poliquística.
70. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 68, en donde se ha diagnosticado
10 que el sujeto tiene enfermedad renal poliquística mediante criterios clínicos, histopatológicos, y/o genéticos.
71. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 70, en donde se determinó que el sujeto, antes de la administración del compuesto, el oligonucleótido modificado o la composición farmacéutica, tenía un nivel reducido de policistina 1 (PC1) y/o policistina 2 (PC2) en el riñón,
15 la orina o la sangre del sujeto.
72. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 71, en donde la enfermedad renal poliquística es una enfermedad renal poliquística autosómica recesiva.
73. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 71, en donde la enfermedad renal poliquística es una enfermedad renal poliquística autosómica dominante.
- 20 74. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 73, en donde el sujeto tiene una mutación seleccionada de una mutación en el gen *PKD1* o una mutación en el gen *PKD2*.
75. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 74, en donde el sujeto tiene un volumen renal total aumentado.
76. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 75, en donde el sujeto tiene
25 hipertensión.
77. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 76, en donde el sujeto tiene función renal deteriorada.
78. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 77, en donde la administración reduce el volumen renal total en el sujeto.
- 30 79. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 78, en donde la administración ralentiza la tasa de aumento del volumen renal total en el sujeto.

80. El método de la reivindicación 78 o la reivindicación 79, en donde el volumen renal total es el volumen renal total ajustado a la altura.
81. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 80, en donde la administración ralentiza la tasa de disminución de la tasa de filtración glomerular en el sujeto.
- 5 82. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 81, en donde la administración aumenta la tasa de filtración glomerular en el sujeto.
83. El método de la reivindicación 81 u 82, en donde la tasa de filtración glomerular es la tasa de filtración glomerular estimada.
84. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 83, en donde la administración
10 ralentiza el aumento del crecimiento de quistes en el riñón y/o el hígado del sujeto.
85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 84, en donde la administración:
- a) mejora la función renal en el sujeto;
 - b) retrasa el empeoramiento de la función renal en el sujeto;
 - c) reduce el dolor de riñón en el sujeto;
 - 15 d) ralentiza el aumento del dolor renal en el sujeto;
 - e) retrasa el inicio del dolor renal en el sujeto;
 - f) reduce la hipertensión en el sujeto;
 - g) ralentiza el empeoramiento de la hipertensión en el sujeto;
 - h) retrasa el inicio de hipertensión en el sujeto;
 - 20 i) reduce la fibrosis en el riñón del sujeto;
 - j) ralentiza el empeoramiento de la fibrosis en el riñón del sujeto;
 - k) retrasa el inicio de la enfermedad renal en etapa terminal en el sujeto;
 - l) retrasa el tiempo hasta la diálisis del sujeto;
 - m) retrasa el tiempo hasta el trasplante renal para el sujeto; y/o
 - 25 n) mejora la esperanza de vida del sujeto.
86. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 85, en donde la administración:
- a) reduce la albuminuria en el sujeto;
 - b) ralentiza el empeoramiento de la albuminuria en el sujeto;
 - c) retrasa el inicio de albuminuria en el sujeto;
 - 30 d) reduce la hematuria en el sujeto;
 - e) ralentiza el empeoramiento de la hematuria en el sujeto;

- f) retrasa el inicio de la hematuria en el sujeto;
 - g) reduce el nivel de nitrógeno ureico en sangre en el sujeto;
 - h) reduce el nivel de creatinina en suero en el sujeto;
 - i) mejora el aclaramiento de creatinina en el sujeto;
 - 5 j) reduce la proporción albúmina:creatinina en el sujeto;
 - k) aumenta la policistina 1 (PC1) en la orina del sujeto;
 - l) aumenta la policistina 2 (PC2) en la orina del sujeto;
 - m) reduce la proteína lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL, por sus siglas en inglés) en la orina del sujeto; y/o
 - 10 n) reduce la proteína de la molécula de daño renal 1 (KIM-1) en la orina del sujeto.
87. El método de una de las reivindicaciones 38 a 86, que comprende:
- a) medir el volumen renal total en el sujeto;
 - b) medir la hipertensión en el sujeto;
 - c) medir el dolor renal en el sujeto;
 - 15 d) medir la policistina 1 (PC1) en la orina del sujeto;
 - e) medir la policistina 2 (PC2) en la orina del sujeto;
 - f) medir la fibrosis en el riñón del sujeto;
 - g) medir el nivel de nitrógeno ureico en sangre en el sujeto;
 - h) medir el nivel de creatinina en suero en el sujeto;
 - 20 i) medir el aclaramiento de creatinina en el sujeto;
 - j) medir la albuminuria en el sujeto;
 - k) medir la proporción albúmina:creatinina en el sujeto;
 - l) medir la tasa de filtración glomerular en el sujeto;
 - m) medir la proteína lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en la orina del
 - 25 sujeto; y/o
 - n) medir la proteína de la molécula de lesión renal 1 (KIM-1) en la orina del sujeto.
88. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 87, que comprende administrar al menos una terapia adicional, en donde al menos una terapia adicional es un agente antihipertensivo.
- 30 89. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 87, que comprende administrar al menos una terapia adicional seleccionada de un inhibidor de la enzima convertidora de

- angiotensina II (ACE), un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB), un diurético, un bloqueador de los canales de calcio, un inhibidor de quinasa, un antagonista de los receptores adrenérgicos, un vasodilatador, una benzodiazepina, un inhibidor de la renina, un antagonista de los receptores de aldosterona, un bloqueador de los receptores de endotelina, un inhibidor de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), un análogo hormonal, un antagonista del receptor de vasopresina 2, un antagonista del receptor de aldosterona, un inhibidor de la glucosilceramida sintasa, un agente antihiperglicémico, diálisis y trasplante de riñón.
- 5 90. El método de la reivindicación 89, en donde el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE) se selecciona de captopril, enalapril, lisinopril, benazepril, quinapril, fosinopril y ramipril.
- 10 91. El método de la reivindicación 89, en donde el bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB) se selecciona de candesartán, irbesartán, olmesartán, losartán, valsartán, telmisartán y eprosartán.
- 15 92. El método de la reivindicación 89, en donde el antagonista del receptor 2 de vasopresina es tolvaptán.
93. El método de la reivindicación 89, en donde el antagonista del receptor de aldosterona es espironolactona.
94. El método de la reivindicación 89, en donde el inhibidor de quinasa se selecciona de bosutinib y KD019.
- 20 95. El método de la reivindicación 89, en donde el inhibidor de mTOR se selecciona de everolimus, rapamicina y sirolimus.
96. El método de la reivindicación 89, en donde el análogo hormonal se selecciona de somatostatina y hormona adrenocorticotrófica.
97. El método de la reivindicación 89, en donde el inhibidor de la glucosilceramida sintasa es venglustat.
- 25 98. El método de la reivindicación 89, en donde el agente antihiper glucémico es metformina.
99. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 96, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.
100. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 99, en donde el sujeto es un sujeto humano.
- 30 101. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado, en donde el

oligonucleótido modificado tiene la siguiente estructura en la orientación 5' a 3':



en donde cada N'' es, independientemente, un nucleósido modificado o no modificado;

p es de 0 a 14; en donde si p no es 0, la secuencia de nucleobases de (N'')_p es complementaria a una porción de igual longitud de la secuencia de nucleobases de miR-17;

cada N de (N)_r es, independientemente, un nucleótido modificado o no modificado, y la secuencia de nucleobases de (N)_r es 5'-AGCACUUU-3';

N' es un nucleósido que comprende un resto de azúcar modificado;

q es 0 o 1; en donde si q es 1, la nucleobase de N' es una nucleobase de uridina, una nucleobase de citosina o una nucleobase de purina, siempre que la nucleobase de purina no tenga un aceptor de enlace H en la posición 6; y

cada citosina se selecciona independientemente de una citosina no metilada y una 5-metilcitosina; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en terapia.

102. El compuesto de la reivindicación 101, en donde la terapia es el tratamiento de la enfermedad renal poliquística.

103. El compuesto de la reivindicación 102, en donde la enfermedad renal poliquística es enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD).

104. El compuesto de la reivindicación 102, en donde la enfermedad renal poliquística es enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD).

105. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, un oligonucleótido modificado de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29, o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 30 a 33, para su uso en terapia.