

COMPOSICIONES MODULADORAS DE PRECALICREÍNA Y MÉTODOS DE USO DE ESTAS REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 63/251,571, presentada el 1 de octubre de 2021; de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 63/252,554, presentada el 5 de octubre de 2021; de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 63/270,504, presentada el 21 de octubre de 2021; de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 63/283,175, presentada el 24 de noviembre de 2021; y de la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 63/287,969, presentada el 9 de diciembre de 2021. La divulgación de cada una de las solicitudes anteriores se considera parte y se incorpora mediante referencia en su totalidad en la divulgación de esta solicitud.

ANTECEDENTES

[0002] La precalicreína plasmática (PKK) es una glicoproteína que participa en la activación dependiente de la superficie de la coagulación sanguínea, la fibrinólisis, la generación de cininas y la inflamación. La PKK, que es codificada por el gen KLKB1, es la precursora de la calicreína plasmática (PK). La PKK está presente en el plasma como factor de contacto que forma complejos no covalentes con cininógeno de alto peso molecular. La PKK se convierte en PK mediante el Factor XIIa mediante la escisión de un enlace peptídico interno Arg-Ile. La PK es miembro de la vía cinina-calicreína, que consiste en varias proteínas que desempeñan un papel en la inflamación, el control de la presión arterial, la coagulación y el dolor. La PK libera cininas a partir de cininógenos y también genera plasmina a partir de plasminógeno. Por ejemplo, la calicreína plasmática escinde el cininógeno de alto peso molecular (HMWK, por sus siglas en inglés) para generar bradisinina. Las cininas, especialmente la bradisinina, inducen efectos posteriores que incluyen vasodilatación y edema (ver, por ejemplo, Schmaier. J. Thromb. Haemost 14: 28-39, 2016).

[0003] Determinadas mutaciones en PKK causan la deficiencia de PKK, también conocida como deficiencia del factor Fletcher, una rara deficiencia de la coagulación caracterizada por un tiempo de tromboplastina parcial activado (PTT) prolongado. La deficiencia de PKK se ha relacionado con trastornos inflamatorios y trombóticos.

[0004] Las mutaciones en PKK previenen la liberación de plasmina y cininas (p. ej., bradisinina) y/o reducen la fibrinólisis. Esto da como resultado una vasodilatación reducida y una mayor formación de coágulos sanguíneos, lo que a su vez aumenta la probabilidad de contraer enfermedades inflamatorias o trombóticas. Las personas con deficiencia de PKK suelen ser asintomáticas, pero aún presentan un PTT activado prolongado y corren el riesgo de desarrollar este tipo de enfermedades.

[0005] Un trastorno inflamatorio ocurre cuando el sistema inmunológico ataca por error a las células o tejidos del propio cuerpo. Esto provoca una inflamación anormal que puede provocar dolor crónico, enrojecimiento, hinchazón, rigidez y daño a tejidos corporales que de otro modo estarían sanos. Las enfermedades inflamatorias incluyen una amplia gama de trastornos y afecciones que se caracterizan por la inflamación. Los ejemplos incluyen artritis reumatoide, alergia, asma, enfermedades autoinmunes, enfermedad celíaca, glomerulonefritis, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión previa a la

perfusión y rechazo de trasplantes. Se estima que más de 1,36 millones de adultos en Estados Unidos padecen artritis reumatoide y 3 millones padecen enfermedad inflamatoria intestinal.

5 **[0006]** La trombosis es la formación de un coágulo de sangre dentro de un vaso sanguíneo, que obstruye el flujo de sangre a través del sistema circulatorio. Cuando se lesiona un vaso sanguíneo, el cuerpo utiliza plaquetas y fibrina para formar un coágulo de sangre para evitar la pérdida de sangre. Incluso cuando un vaso sanguíneo no está lesionado, se pueden formar coágulos de sangre en el cuerpo bajo determinadas condiciones. En personas sanas, existe un equilibrio homeostático entre las fuerzas procoagulantes (coagulantes) y las fuerzas anticoagulantes y fibrinolíticas. Numerosos factores genéticos, adquiridos y ambientales pueden inclinar la balanza a favor de la coagulación, lo que lleva a la formación patológica de trombos en venas (p. ej., trombosis venosa profunda), arterias (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico) o cámaras cardíacas. Los trombos pueden obstruir el flujo sanguíneo en el sitio de formación o desprenderse y embolizarse para bloquear un vaso sanguíneo distante (p. ej., embolia pulmonar, accidente cerebrovascular embólico). Sólo en Estados Unidos, alrededor de 900 000 personas se ven afectadas por coágulos de sangre cada año, y alrededor de 100 000 de esas personas morirán por complicaciones relacionadas con los coágulos de sangre.

10 **[0007]** El angioedema hereditario (HAE, por sus siglas en inglés) es una enfermedad inflamatoria rara caracterizada por episodios recurrentes de hinchazón alrededor de la cabeza y las extremidades (Zuraw, B. L. N. Engl. J. Med. 359: 1027-36, 2008). Los ataques de angioedema ocurren con una frecuencia impredecible y típicamente se concentran en la piel y las mucosas gástrica, orofaríngea y laríngea. La asfixia debida a la inflamación laríngea puede provocar la mortalidad. El HAE es causado por una deficiencia o mal funcionamiento del inhibidor de la serina proteasa C1-INH (Kaplan, A.P. et al. J. Allergy Clin. Immunol. 109: 195-209, 2002). El C1-INH es el inhibidor principal de los factores de coagulación 12 y 11 (Factor 11) de la vía de coagulación intrínseca así como de la calicreína plasmática (Gigli, I. et al. J. Immunol. 104:574-581, 1970). La inhibición mediada por C1-INH de la calicreína plasmática y el factor 12 da como resultado la inactivación de la vía de la calicreína y una disminución de los niveles de bradicinina (BK). La deficiencia o disfunción de C1-INH da como resultado una sobreproducción de BK, que es el mecanismo por el cual se cree que ocurren los ataques de HAE. El HAE tipo III se ha relacionado con mutaciones en el gen del Factor 12, que codifica la proteína de coagulación Factor 12 (Cichon, S. et al. Am. J. Hum. Genet. 79: 1098-1104, 2006).

20 **[0008]** Actualmente no existe cura para determinadas afecciones inflamatorias, como el HAE, o afecciones trombóticas asociadas con la desregulación de la PKK u otros miembros de la vía de la calicreína. En consecuencia, existe la necesidad de encontrar tratamientos eficaces para las enfermedades relacionadas con PKK.

COMPENDIO

35 **[0009]** La presente divulgación proporciona compuestos, composiciones y métodos para modular la expresión o actividad de PKK. En determinadas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos

se pueden usar para reducir la expresión de ARNm de PKK en una célula o animal. En determinadas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos se pueden usar para reducir la cantidad de proteína PKK en una célula o animal.

5 [0010] En determinadas modalidades, el animal tiene una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta. En determinadas modalidades, la enfermedad es angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. Determinados compuestos, composiciones y métodos proporcionados en el presente están dirigidos a reducir una enfermedad, 10 trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de este o angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto en un animal. En determinadas modalidades, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente son potentes y tolerables e inhiben la 15 expresión de PKK, que se pueden usar para tratar, prevenir, mejorar o retardar la progresión de una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta o angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto.

20 [0011] En determinadas modalidades, los compuestos y composiciones comprenden una o más características que son eficaces para aumentar la potencia. En determinadas modalidades, los compuestos y composiciones comprenden una o más características que son eficaces para aumentar la tolerabilidad. En determinadas modalidades, los compuestos y composiciones comprenden una o más características que son eficaces para dirigir el compuesto o la composición a una célula o tejido. En 25 determinadas modalidades, los compuestos y composiciones son más potentes o tienen mayor valor terapéutico que los compuestos divulgados públicamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0012] Se ha de comprender que tanto el compendio que antecede como la descripción detallada que sigue tienen únicamente fines ilustrativos y explicativos y no limitan las modalidades, tal como se 30 reivindica. Los títulos de las secciones que se usan en el presente tienen únicamente fines de organización y no se ha de interpretar que limiten la materia descrita.

[0013] Todos los documentos o las partes de documentos que se citan en la presente solicitud, lo cual incluye, entre otros, patentes, solicitudes de patente, artículos, libros, tratados y GenBank, NCBI y otros registros de referencia de secuencias se incorporan a la presente de manera expresa mediante referencia, 35 en lo que respecta tanto a las partes del documento que se comentan en la presente como a su totalidad a la fecha de la presentación de la presente solicitud.

[0014] Se comprende que la secuencia que se indica en cada SEQ ID NO incluidos en la presente es independiente de cualquier modificación de un resto de azúcar, un enlace entre nucleósidos o una nucleobase incluso si se muestran en contexto con un compuesto modificado. Así, los compuestos definidos por un SEQ ID NO pueden comprender, de manera independiente, una o más modificaciones de un resto azúcar, un enlace entre nucleósidos o una nucleobase. Los compuestos oligoméricos a los que se hace referencia mediante el número de compuesto o el Red ID NO indican una combinación de secuencia de nucleobases, modificación química y motivo.

[0015] En el presente, el uso de la forma singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Por ejemplo, los artículos "un" y "uno" se usan en el presente para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento, p. ej., una pluralidad de elementos. Tal como se usa en el presente, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido/a" no es limitativo y se usa de manera intercambiable con la frase "incluye, entre otros."

Definiciones

[0016] A menos que se indique lo contrario, las siguientes expresiones tienen los siguientes significados:

[0017] "Precalicroína plasmática" o "calicroína B1", utilizadas indistintamente con el término "PKK", se refiere a cualquier ácido nucleico o proteína de PKK. Se pueden encontrar secuencias de nucleótidos y aminoácidos ilustrativos de PKK, por ejemplo, en el número de acceso de GenBank NM_000892.5 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 1), NG_012095.2 truncado de 23529..54493 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 2), XM_017008181.1 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 3), NC_000004.12 truncado de 186215714 a 186258477 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 4), NM_001318394.2 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 5) y NM_001318396.2 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 6). Hay ejemplos adicionales de secuencias de PKK disponibles a través de bases de datos disponibles públicamente, por ejemplo, GenBank, UniProt y OMIM. Puede encontrar más información sobre el PKK, por ejemplo, en ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=PKK. PKK, como se usa en el presente, también se refiere a variaciones del gen PKK que incluyen variantes proporcionadas en la base de datos de SNP. Se han identificado numerosas variaciones de secuencia dentro del gen PKK y se pueden encontrar, por ejemplo, en NCBI dbSNP y UniProt (ver, por ejemplo, ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=PKK). "ARNm de PKK" significa un ARNm que codifica una proteína PKK. Se puede hacer referencia al PKK en mayúsculas o minúsculas.

[0018] "Inhibidor específico de PKK" hace referencia a cualquier agente capaz de inhibir específicamente la actividad o expresión de la proteína de PKK y/o ARN de PKK a nivel molecular. Por ejemplo, los inhibidores específicos de PKK incluyen ácidos nucleicos (lo cual incluye compuestos oligonucleótidos), péptidos, anticuerpos, moléculas pequeñas y otros agentes capaces de inhibir la expresión de ARN de PKK y/o la proteína de PKK.

[0019] "2'-O-metoxietilo" o "2'-MOE" significa una modificación 2'-O(CH₂)₂-OCH₃. Un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilo es un azúcar modificado con 2'-O(CH₂)₂-OCH₃ en lugar del grupo 2'-OH de un anillo ribosilo.

[0020] "Sitio de inicio 5'" significa el nucleótido de la región o ácido nucleico diana que está alineado con el nucleósido más 3' de un oligonucleótido antisentido.

[0021] "Sitio de detención 3'" significa el nucleótido de la región o ácido nucleico diana que está alineado con el nucleósido más 5' de un oligonucleótido antisentido.

[0022] "Aproximadamente" significa dentro de ± 10 % de un valor. Por ejemplo, de establecerse que "un compuesto logró aproximadamente 70 % de la inhibición de PKK", se quiere decir que los niveles de PKK se inhiben en un intervalo de entre 60 % y 80 %. Cuando aproximadamente está presente antes de una serie de números o un rango, se entiende que "aproximadamente" puede modificar cada uno de los números de la serie o rango.

[0023] "Administrar" o "administrando" hace referencia a vías mediante las cuales se introduce un compuesto o composición que se proporciona en el presente en un individuo para que lleve a cabo su función prevista. Un ejemplo de vías de administración que pueden usarse incluye, entre otras, administración parenteral, tal como inyección o infusión subcutánea, intravenosa o intramuscular.

[0024] "Mitigar" hace referencia a una mejora o disminución de al menos un indicador, un signo o un síntoma de una enfermedad, un trastorno o una afección asociados. En determinadas modalidades, la mejora incluye un retraso o un enlentecimiento del avance o gravedad de uno o más indicadores de una afección o enfermedad. La progresión o gravedad de los indicadores puede determinarse mediante mediciones subjetivas u objetivas, conocidas por los expertos en la técnica.

[0025] "Animal" hace referencia a un ser humano o a un animal no humano lo cual incluye, entre otros, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, cerdos y primates no humanos, lo cual incluye, entre otros, monos y chimpancés.

[0026] "Oligonucleótido antisentido" o "cadena antisentido" significa un oligonucleótido que incluye una región que es complementaria a un ácido nucleico diana, por ejemplo, un ARN de PKK o una región de este.

[0027] "Complementariedad" en referencia a un oligonucleótido significa la secuencia de nucleobases de dicho oligonucleótido o una o más regiones de este que es complementaria a la secuencia de nucleobases de otro oligonucleótido o ácido nucleico o una o más regiones de este cuando las dos secuencias de nucleobases están alineadas en direcciones opuestas. Las nucleobases complementarias, como se describe en el presente, se limitan a los siguientes pares: adenina (A) y timina (T), adenina (A) y uracilo (U), y citosina (C) y guanina (G), a menos que se especifique lo contrario. Los oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos complementarios no necesitan tener complementariedad de nucleobases en cada nucleósido y pueden incluir uno o más desajustes de nucleobases. Por el contrario, "totalmente complementario" o "100 % complementario" en referencia a los oligonucleótidos significa que dichos oligonucleótidos tienen

coincidencias de nucleobase en cada nucleósido sin ninguna asimetría de nucleobase.

[0028] "Composición" o "composición farmacéutica" significa una mezcla de sustancias adecuadas para administrar a un individuo. Por ejemplo, una composición puede comprender uno o más compuestos o una sal de estos y una solución acuosa estéril.

5 **[0029]** "Coadministración" significa la administración de dos o más compuestos de cualquier manera en la que los efectos farmacológicos de ambos se manifiesten en el paciente. La coadministración no requiere que ambos compuestos se administren en una única composición farmacéutica, en la misma forma farmacéutica, por la misma vía de administración o al mismo tiempo. No es necesario que los efectos de ambos compuestos se manifiesten al mismo tiempo. Sólo es necesario que los efectos se superpongan
10 durante un período de tiempo y no es necesario que sean coextensivos. La coadministración incluye la administración paralela o secuencial de uno o más compuestos.

[0030] "Grupo conjugado" significa un grupo de átomos que está unido a un oligonucleótido. Opcionalmente, un grupo conjugado está unido a un oligonucleótido a través de un enlazador conjugado. Un grupo conjugado puede, por ejemplo, alterar la distribución, el direccionamiento o la vida media de un
15 compuesto al que se incorpora. Los grupos conjugados incluyen restos direccionados.

[0031] "Enlazador conjugado" significa un grupo de átomos que comprende al menos un enlace que conecta un resto unido a un oligonucleótido.

[0032] "Identidad" en referencia a un oligonucleótido significa la secuencia de nucleobases de dicho oligonucleótido o una o más regiones de este que coincide con la secuencia de nucleobases de otro
20 oligonucleótido o ácido nucleico o una o más regiones de este. La identidad de un oligonucleótido con otro oligonucleótido o ácido nucleico no necesita necesariamente que cada nucleobase coincida y puede incluir una o más nucleobases diferentes. Por el contrario, "completamente idéntica" o "identidad del 100%" en referencia a los oligonucleótidos significa que dichos oligonucleótidos tienen la misma nucleobase en cada posición relativa a lo largo de su longitud que el otro oligonucleótido o ácido nucleico.

25 **[0033]** "Individuo" hace referencia a un animal humano o no humano seleccionado para el tratamiento o la terapia.

[0034] "Inhibir la expresión o actividad" con referencia a un ácido nucleico o proteína diana significa reducir o bloquear la expresión o actividad de dicha diana en relación con la expresión o actividad en una muestra no tratada o de control y no necesariamente indica una eliminación total de la expresión o actividad.

30 **[0035]** Como se usa en el presente, el término "enlace internucleósido" es el enlace covalente entre nucleósidos adyacentes en un oligonucleótido. Como se usa en el presente, "enlace internucleósido modificado" significa cualquier enlace internucleósido distinto de un enlace internucleósido fosfodiéster. El "enlace internucleósido de fosforotioato" es un enlace internucleósido modificado en el que uno de los átomos de oxígeno no puente de un enlace internucleósido de fosfodiéster se reemplaza por un átomo de
35 azufre.

[0036] Los enlaces internucleósidos representativos que tienen un centro quiral incluyen, entre otros,

alquilfosfonatos y fosforotioatos. Los oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces internucleósidos que tienen un centro quiral se pueden preparar como poblaciones de oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces internucleósidos estereoaleatorios, o como poblaciones de oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces fosforotioato en configuraciones estereoquímicas particulares como se describe adicionalmente más adelante. A menos que se indique lo contrario, los enlaces internucleósidos quirales de los oligonucleótidos modificados descritos en el presente pueden ser estereoaleatorios o tener una configuración estereoquímica particular.

[0037] Los compuestos de la presente divulgación también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, ya sean radiactivas o no, están abarcadas dentro del alcance de la presente divulgación.

[0038] El término "variante isotópica" se refiere a un agente terapéutico (por ejemplo, un compuesto y/u oligonucleótido modificado descrito en la presente) que contiene una proporción no natural de un isótopo en uno o más de los átomos que constituyen dicho agente terapéutico. En determinadas modalidades, una "variante isotópica" de un agente terapéutico contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, que incluyen, entre otros, hidrógeno (H), deuterio (^2H), tritio (^3H), carbono-11 (^{11}C), carbono-12 (^{12}C), carbono-13 (^{13}C), carbono-14 (^{14}C), nitrógeno-13 (^{13}N), nitrógeno-14 (^{14}N), nitrógeno-15 (^{15}N), oxígeno-14 (^{14}O), oxígeno-15 (^{15}O), oxígeno-16 (^{16}O), oxígeno-17 (^{17}O), oxígeno-18 (^{18}O), flúor-17 (^{17}F), flúor-18 (^{18}F), fósforo-31 (^{31}P), fósforo-32 (^{32}P), fósforo-33 (^{33}P), azufre-32 (^{32}S), azufre-33 (^{33}S), azufre-34 (^{34}S), azufre-35 (^{35}S), azufre-36 (^{36}S), cloro-35 (^{35}Cl), cloro-36 (^{36}Cl), cloro-37 (^{37}Cl), bromo-79 (^{79}Br), bromo-81 (^{81}Br), yodo-123 (^{123}I), yodo-125 (^{125}I), yodo-127 (^{127}I), yodo-129 (^{129}I) y yodo-131 (^{131}I). En determinadas modalidades, una "variante isotópica" de un agente terapéutico contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, que incluyen, entre otros, hidrógeno (H), deuterio (^2H), tritio (^3H), carbono-11 (^{11}C), carbono-12 (^{12}C), carbono-13 (^{13}C), carbono-14 (^{14}C), nitrógeno-13 (^{13}N), nitrógeno-14 (^{14}N), nitrógeno-15 (^{15}N), oxígeno-14 (^{14}O), oxígeno-15 (^{15}O), oxígeno-16 (^{16}O), oxígeno-17 (^{17}O), oxígeno-18 (^{18}O), flúor-17 (^{17}F), flúor-18 (^{18}F), fósforo-31 (^{31}P), fósforo-32 (^{32}P), fósforo-33 (^{33}P), azufre-32 (^{32}S), azufre-33 (^{33}S), azufre-34 (^{34}S), azufre-35 (^{35}S), azufre-36 (^{36}S), cloro-35 (^{35}Cl), cloro-36 (^{36}Cl), cloro-37 (^{37}Cl), bromo-79 (^{79}Br), bromo-81 (^{81}Br), yodo-123 (^{123}I), yodo-125 (^{125}I), yodo-127 (^{127}I), yodo-129 (^{129}I) y yodo-131 (^{131}I).

[0039] Se entenderá que, en un agente terapéutico (por ejemplo, un compuesto y/u oligonucleótido modificado divulgado en el presente), cualquier hidrógeno puede ser ^2H , por ejemplo, o cualquier carbono puede ser ^{13}C , por ejemplo, o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N , por ejemplo, o cualquier oxígeno puede ser ^{18}O , por ejemplo, cuando sea posible según el criterio de un experto. En determinadas modalidades, una "variante isotópica" de un agente terapéutico contiene proporciones no naturales de deuterio (D).

[0040] "No coincidente" o "no complementario" significa una nucleobase de un primer oligonucleótido o

- ácido nucleico que no es complementaria a la nucleobase correspondiente de un segundo oligonucleótido o ácido nucleico cuando el primer oligonucleótido/ácido nucleico y el segundo oligonucleótido/ácido nucleico están alineados en una orientación antiparalela. Por ejemplo, las nucleobases que incluyen, entre otras, una nucleobase universal, inosina e hipoxantina, son capaces de hibridarse con al menos una nucleobase pero aún no coinciden o no son complementarias con respecto a la nucleobase con la que se hibridan. Como otro ejemplo, una nucleobase de un primer oligonucleótido/ácido nucleico que no es capaz de hibridarse con la nucleobase correspondiente de un segundo oligonucleótido/ácido nucleico cuando el primer y el segundo oligonucleótidos están alineados en una orientación antiparalela es una nucleobase no complementaria o no coincidente.
- 5 [0041] "Oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido en donde al menos un azúcar, nucleobase o enlace internucleósido está modificado.
- [0042] "Modular" hace referencia al cambio o ajuste de una característica en una célula, un tejido, un órgano o un organismo. Por ejemplo, modular el ARN de PKK puede significar aumentar o disminuir el nivel de ARN de PKK y/o la proteína de PKK en una célula, un tejido, un órgano o un organismo. Un
- 15 "modulador" efectúa el cambio en la célula, el tejido, el órgano o el organismo. Por ejemplo, un compuesto PKK puede ser un modulador que disminuya la cantidad de ARN de PKK y/o la proteína de PKK en una célula, un tejido, un órgano o un organismo.
- [0043] "Motivo" significa el patrón de restos de azúcar, nucleobases y/o enlaces internucleósidos modificados y no modificados, en un oligonucleótido.
- 20 [0044] "Ácido nucleico" hace referencia a moléculas compuestas por nucleótidos monoméricos. Un ácido nucleico incluye, entre otros, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ácidos nucleicos monocatenarios y ácidos nucleicos bicatenarios.
- [0045] "Nucleobase" significa un resto heterocíclico capaz de emparejarse con una base de otro ácido nucleico. Como se usa en el presente, una "nucleobase natural" es adenina (A), timina (T), citosina (C), uracilo (U) y guanina (G). Una "nucleobase modificada" es una nucleobase de origen natural que está modificada químicamente. Una "base universal" o "nucleobase universal" es una nucleobase distinta de una nucleobase de origen natural y una nucleobase modificada y es capaz de emparejarse con cualquier nucleobase.
- 25 [0046] "Secuencia de nucleobases" significa el orden de nucleobases contiguas en un ácido nucleico u oligonucleótido independiente de cualquier azúcar o enlace internucleósido.
- [0047] "Nucléosido" significa un compuesto que comprende una nucleobase y un resto de azúcar. La nucleobase y el resto de azúcar están cada uno, independientemente, modificados o sin modificar. "Nucléosido modificado" hace referencia a un nucleósido que comprende una nucleobase y/o un resto de azúcar modificado. Los nucleósidos modificados incluyen nucleósidos abásicos, que carecen de
- 35 nucleobase.
- [0048] "Compuesto oligomérico" significa un compuesto que comprende uno o más oligonucleótidos y

opcionalmente una o más características adicionales, tales como un grupo conjugado o un grupo terminal. Los ejemplos de compuestos oligoméricos incluyen compuestos monocatenarios y bicatenarios, tales como oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, compuestos de ARN de interferencia (compuestos de ARNi), oligonucleótidos dirigidos a microARN, compuestos basados en ocupación (p. ej., compuestos 5 bloqueadores de procesamiento o traducción de ARNm y compuestos de empalme). Los compuestos de ARNi incluyen compuestos bicatenarios (p. ej., ARN de interferencia corta (ARNip) y ARN bicatenario (ARNbc)) y compuestos monocatenarios (p. ej., ARNip monocatenario (ARNss), ARNi monocatenario (ARNss), ARN de horquilla corta (ARNsh) e imitadores de microARN) que funcionan al menos en parte a través de la vía del complejo silenciador inducido por ARN (RISC), lo que resulta en una degradación y/o 10 secuestro específico de secuencia de un ácido nucleico objetivo a través de un proceso conocido como interferencia de ARN (ARNi). Se pretende que el término "compuesto de ARNi" sea equivalente a otros términos utilizados para describir compuestos de ácido nucleico que sean capaces de mediar interferencia de ARN específico de la secuencia específica, por ejemplo, ARN de interferencia (iARN), agente de iARN, agente de ARNi, oligonucleótido de interferencia pequeño, ácido nucleico de interferencia pequeño, 15 oligonucleótido modificado de interferencia pequeño, ARNip químicamente modificado, y otros. Además, el término "ARNi" está destinado a ser equivalente a otros términos utilizados para describir la interferencia de ARN específico de la secuencia.

[0049] "Oligonucleótido" hace referencia a un polímero de nucleósidos enlazados, cada uno de los cuales puede encontrarse modificado o no modificado, con independencia entre sí.

20 **[0050]** El término "dúplex oligomérico" significa un dúplex formado por dos compuestos oligoméricos que tienen secuencias de nucleobases complementarias. Cada compuesto oligomérico de un dúplex oligomérico puede denominarse "compuesto oligomérico dúplex". Los oligonucleótidos de cada compuesto oligomérico de un dúplex oligomérico pueden incluir nucleósidos colgantes no complementarios. En algunas modalidades, los términos "compuesto oligomérico dúplex" y 25 "oligonucleótido modificado" se usan indistintamente. En otras modalidades, los términos "dúplex oligomérico" y "compuesto" se usan indistintamente.

[0051] "Administración parenteral" significa administración mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraarterial, administración intraperitoneal o administración intracraneal, por 30 ejemplo, administración intratecal o intracerebroventricular.

[0052] "Vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sustancia adecuada para su uso en la administración a un individuo. En determinadas modalidades, un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable ayuda a la administración de un compuesto y a su absorción por parte de un individuo y puede incluirse en las composiciones de la presente divulgación sin causar un efecto 35 toxicológico adverso significativo en el paciente. Ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales y similares. Por ejemplo, un vehículo

farmacéuticamente aceptable puede ser una solución acuosa estéril, tal como PBS o agua para inyección. Un experto en la técnica reconocerá que otros excipientes farmacéuticos son útiles en la presente divulgación.

[0053] "Sales farmacéuticamente aceptables" significa o hace referencia a sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables de compuestos, tales como compuestos oligoméricos u oligonucleótidos, es decir, sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto original y no provocan efectos toxicológicos no deseados en este.

[0054] Como se usa en el presente, una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal de un compuesto proporcionado en el presente que conserva sus propiedades biológicas y que no es tóxico o de otro modo indeseable para uso farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables de los agentes terapéuticos descritos en el presente incluyen sales que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos u oligonucleótidos modificados descritos en el presente documento.

[0055] Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado.

[0056] Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácidos se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado.

[0057] Por tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales, como por ejemplo con ácidos farmacéuticamente aceptables. Dichas sales pueden derivarse de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica. Dichas sales incluyen, entre otras: (1) sales de adición de ácidos formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, sulfámico, acético, trifluoroacético, tricloroacético, propiónico, hexanoico, ciclopentilpropiónico, glicólico, glutárico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, sórbico, ascórbico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, pícrico, cinámico, mandélico, ftálico, láurico, metanosulfónico, etanosulfónico, 1,2-etanodisulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico, 2-naftalenosulfónico, 4-toluenosulfónico, canfórico, canforsulfónico, 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, glucoheptónico, 3-fenilpropiónico, trimetilacético, *terc*-butilacético, laurilsulfúrico, glucónico, benzoico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, ciclohexilsulfámico, quínico, mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original (a) se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio, o hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tal como sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, litio, zinc e hidróxido de bario, amoníaco, o (b) coordina

con una base orgánica, tal como aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas, tales como amoníaco, metilamina, dimetilamina, dietilamina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, N-metilglucamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19).

[0058] Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen además, sólo a modo de ejemplo y sin limitación, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares, y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como hidrohaluros, por ejemplo clorhidrato y bromhidrato, sulfato, fosfato, sulfamato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, tricloroacetato, propionato, hexanoato, ciclopentilpropionato, glicolato, glutarato, piruvato, lactato, malonato, succinato, sorbato, ascorbato, malato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, benzoato, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoato, picrato, cinamato, mandelato, ftalato, laurato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato, 1,2-etanodisulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), 4-clorobencenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 4-toluenosulfonato, canforato, canforsulfonato, 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxilato, glucoheptonato, 3-fenilpropionato, trimetilacetato, terc-butilacetato, lauril sulfato, gluconato, benzoato, glutamato, hidroxinaftoato, salicilato, estearato, ciclohexilsulfamato, quinato, muconato y similares. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos y oligonucleótidos modificados descritos en el presente es una sal de sodio o potasio. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos y oligonucleótidos modificados descritos en el presente es una sal de sodio.

[0059] Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto puede diferir de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares. En modalidades, los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o ácidos. Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de una manera convencional. La forma original de los compuestos difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares, pero, a menos que se indique específicamente, las sales descritas en el presente son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente divulgación.

[0060] "Agente farmacéutico" significa un compuesto que proporciona un beneficio terapéutico cuando se administra a un individuo.

[0061] "Enlace de fosforotioato" significa un enlace de fosfato modificado en el que uno de los átomos de oxígeno no puente se reemplaza por un átomo de azufre.

- [0062] «Parte» hace referencia a una cantidad definida de nucleobases contiguas (es decir, enlazadas) de un ácido nucleico. En determinadas modalidades, una parte es una cantidad definida de nucleobases contiguas de un ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, una parte es una cantidad definida de nucleobases contiguas de un oligonucleótido.
- 5 [0063] «Prevenir» hace referencia al retraso o al hecho de impedir la aparición, el desarrollo o el avance de una enfermedad, un trastorno o una afección durante un período de tiempo.
- [0064] "Compuesto de interferencia de ARN" o "compuesto de ARNi" significa un compuesto que actúa, al menos en parte, a través de una vía del complejo silenciador inducido por ARN (RISC) o Ago2, pero no a través de la ARNasa H, para modular un ácido nucleico diana y/o Proteína codificada por un ácido
- 10 nucleico diana. Los compuestos de ARNi incluyen, entre otros, ARNip bicatenario, ARNip monocatenario y microARN, incluidos imitadores de microARN.
- [0065] "Oligonucleótido sentido" o "hebra sentido" significa la hebra de un compuesto bicatenario que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una región de la hebra antisentido del compuesto.
- 15 [0066] "Inhibir específicamente" con referencia a un ácido nucleico o proteína objetivo significa reducir o bloquear la expresión o actividad del ácido nucleico o proteína objetivo mientras se minimiza o elimina los efectos sobre ácidos nucleicos o proteínas no objetivo.
- [0067] "Subunidad" con referencia a un oligonucleótido significa un nucleótido, nucleósido, nucleobase o azúcar o un nucleótido, nucleósido, nucleobase o azúcar modificado según se proporciona en el presente.
- 20 [0068] "Ácido nucleico diana", "ARN diana" y "diana de ácido nucleico" hacen referencia todos a un ácido nucleico al que se puedan dirigir compuestos descritos en el presente.
- [0069] «Región diana» hace referencia a una parte de un ácido nucleico diana a la cual se dirigen uno o más compuestos.
- [0070] "Resto dirigido" significa un grupo conjugado que proporciona una afinidad mejorada por una diana
- 25 seleccionada, por ejemplo, molécula, célula o tipo de célula, compartimento, por ejemplo, un compartimento celular u orgánico, tejido, órgano o región del cuerpo, como, por ejemplo, en comparación con un compuesto sin dicho resto.
- [0071] "Grupo terminal" significa un grupo químico o grupo de átomos que está unido covalentemente a un extremo de un oligonucleótido.
- 30 [0072] "Cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto, agente farmacéutico o composición que proporciona un beneficio terapéutico a un individuo. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para que un compuesto logre un propósito establecido en relación con la ausencia del compuesto (por ejemplo, lograr el efecto para el cual se administra, tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o reducir uno o más síntomas de una enfermedad
- 35 o afección). Un ejemplo de una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención, mejora o reducción de un síntoma o síntomas de una

enfermedad. Una "reducción" de un síntoma o síntomas (y equivalentes gramaticales de esta frase) significa disminuir la gravedad o frecuencia de los síntomas, o eliminarlos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" de un fármaco es una cantidad de un fármaco que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico deseado, por ejemplo, prevenir o retrasar la aparición (o recurrencia) de una lesión, enfermedad, patología o afección, o reducir la probabilidad de aparición (o reaparición) de una lesión, enfermedad, patología o afección, o sus síntomas. El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente, se refiere a esa cantidad del agente terapéutico suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico a un individuo, tal como tratar, prevenir o mejorar la enfermedad o trastorno o síntoma de este, como se describió anteriormente. Por ejemplo, para el parámetro dado, una cantidad terapéuticamente eficaz mostrará un aumento o disminución de al menos el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % o al menos 100 %. La eficacia terapéutica también se puede expresar como un aumento o disminución de "veces". Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede tener al menos un efecto de 1,2 veces, 1,5 veces, 2 veces, 5 veces o más sobre un control.

[0073] Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en la terapia o mejora de una lesión, enfermedad, patología o afección, incluido cualquier parámetro objetivo o subjetivo como disminución; remisión; disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; ralentización de la tasa de degeneración o disminución; hacer que el punto final de la degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental del paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos, incluidos los resultados de un examen físico. El término "tratar" y conjugaciones de este pueden incluir la prevención de una lesión, patología, afección o enfermedad. En modalidades, tratar es prevenir. En modalidades, tratar no incluye prevenir.

[0074] "Tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente (y como se entiende bien en la técnica) también incluye ampliamente cualquier enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados en la afección de un sujeto, incluidos resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, entre otros, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución de la extensión de una enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, prevención de la transmisión de una enfermedad o propagación, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, disminución de la recurrencia de la enfermedad y remisión, ya sea parcial o total y ya sea detectable o indetectable. En otras palabras, "tratamiento" tal como se utiliza en el presente documento incluye cualquier cura, mejora o prevención de una enfermedad. El tratamiento puede prevenir que ocurra la enfermedad; inhibir la propagación de la enfermedad; aliviar los síntomas de la enfermedad, eliminar total o parcialmente la causa subyacente de la enfermedad, acortar la duración de una enfermedad o hacer una combinación de estas cosas.

[0075] "Tratar" y "tratamiento" como se utilizan en el presente documento incluyen tratamiento profiláctico. Los métodos de tratamiento incluyen administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto descrito en el presente. La etapa de administración puede consistir en una única administración o puede incluir una serie de administraciones. La duración del período de tratamiento depende de una variedad de factores, tales como la gravedad de la afección, la edad del paciente, la concentración del compuesto, la actividad de las composiciones utilizadas en el tratamiento o una combinación de estos.

5 También se apreciará que la dosis eficaz de un agente utilizado para el tratamiento o la profilaxis puede aumentar o disminuir durante el transcurso de un régimen de tratamiento o profilaxis particular. En algunos casos, puede ser necesaria una administración crónica. Por ejemplo, las composiciones se administran al sujeto en una cantidad y durante un tiempo suficiente para tratar al paciente.

[0076] "Tratar" hace referencia a la administración de un compuesto o composición farmacéutica a un
10 animal con el fin de efectuar una alteración o mejora de una enfermedad, un trastorno o una afección en el animal.

[0077] Determinados compuestos de la presente divulgación poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos o quirales) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica
15 absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos, y los isómeros individuales están incluidos dentro del alcance de la presente divulgación. Los compuestos de la presente divulgación no incluyen aquellos que se sabe en la técnica que son demasiado inestables para sintetizarlos y/o aislarlos. Se pretende que la presente divulgación incluya compuestos en formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (R)- y (S)- o (D)- y (L)- ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o
20 reactivos quirales o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z.

[0078] Como se usa en el presente, el término "isómeros" se refiere a compuestos que tienen el mismo
25 número y tipo de átomos, y por lo tanto el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición estructural o configuración de los átomos.

[0079] El término "tautómero", como se usa en el presente, se refiere a uno de los dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

[0080] Será evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos de esta divulgación pueden
30 existir en formas tautómeras, estando todas esas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la divulgación.

[0081] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura (es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas
35 enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la divulgación.

[0082] Como se usa en el presente, "población enriquecida quiralmente" significa una pluralidad de moléculas de fórmula molecular idéntica, en donde el número o porcentaje de moléculas dentro de la población que contienen una configuración estereoquímica particular en un centro quiral particular es mayor que el número o porcentaje de moléculas que se espera que contengan la misma configuración estereoquímica particular en el mismo centro quiral particular dentro de la población si el centro quiral particular fuera estereoaleatorio. Las poblaciones de moléculas enriquecidas quiralmente que tienen múltiples centros quirales dentro de cada molécula pueden contener uno o más centros quirales estereoaleatorios. En determinadas modalidades, las moléculas son oligonucleótidos modificados. En determinadas modalidades, las moléculas son compuestos que comprenden oligonucleótidos modificados.

[0083] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta divulgación.

[0084] Como se usa en el presente, "centro quiral estereoaleatorio" en el contexto de una población de moléculas de fórmula molecular idéntica significa un centro quiral que tiene una configuración estereoquímica aleatoria. Por ejemplo, en una población de moléculas que comprende un centro quiral estereoaleatorio, el número de moléculas que tienen la configuración (S) del centro quiral estereoaleatorio puede ser, pero no es necesariamente, el mismo que el número de moléculas que tienen la configuración (R) del centro quiral estereoaleatorio. La configuración estereoquímica de un centro quiral se considera aleatoria cuando es el resultado de un método sintético que no está diseñado para controlar la configuración estereoquímica. En determinadas modalidades, un centro quiral estereoaleatorio es un enlace internucleósido estereoaleatorio de fosforotioato.

Determinadas modalidades

[0085] En determinados aspectos, la divulgación se refiere a métodos, compuestos y composiciones para inhibir PKK. En determinadas modalidades, la PKK se inhibe específicamente. En determinadas modalidades, la PKK se degrada específicamente. En determinadas modalidades, se inhibe la expresión de PKK. En determinadas modalidades, se inhibe la traducción de PKK. En determinadas modalidades, se inhibe la actividad de PKK. En determinadas modalidades, la expresión, traducción o actividad de PKK se reduce en al menos un 10 % con respecto a la expresión, traducción o actividad en una muestra no tratada o de control. Por ejemplo, en determinadas modalidades, la expresión, traducción o actividad de PKK se reduce en al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, 10-50 %, 25-50 %, 25-75 %, 50-75 %, 50-99 % o 75-99 % en relación con la expresión, traducción o actividad en una muestra no tratada o de control. En determinadas modalidades, la expresión, traducción o actividad

- de PKK se reduce según se mide mediante cualquier ensayo adecuado, incluido, entre otros, un inmunoensayo, un ensayo basado en hibridación o un ensayo basado en secuenciación (p. ej., ARN-Seq).
- 5 **[0086]** En determinados aspectos, la divulgación se refiere a compuestos dirigidos a un ácido nucleico de PKK. En determinadas modalidades, el ácido nucleico de PKK tiene la secuencia descrita en el número de acceso de GENBANK NM_000892.5 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 1), NG_012095.2 truncado de 23529..54493 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 2), XM_017008181.1 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 3), NC_000004.12 truncado de 186215714 a 186258477 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 4), NM_001318394.2 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 5) y NM_001318396.2 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 6).
- 10 **[0087]** En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto oligomérico. En determinadas modalidades, el compuesto es monocatenario. En determinadas modalidades, el compuesto es bicatenario.
- [0088]** Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que
- 15 tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628.
- [0089]** Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una
- 20 secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628.
- [0090]** Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628.
- 25 **[0091]** En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 % complementaria a la SEQ ID NO: 1, 3, 5 o 6. En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada entre un enlace internucleósido modificado, un azúcar modificado y una nucleobase modificada. En determinadas modalidades, el compuesto es bicatenario.
- 30 **[0092]** Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido
- 35 modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0093] En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de la secuencia de nucleobases proporcionadas en las Tablas 2-4, 6 y 8, y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0094] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobase de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0095] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0096] En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, 312 o 626. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, 611, 616, 619 o 629. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 312 y SEQ ID NO: 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 619 y SEQ ID NO: 629. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 312 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 619. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 626 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de

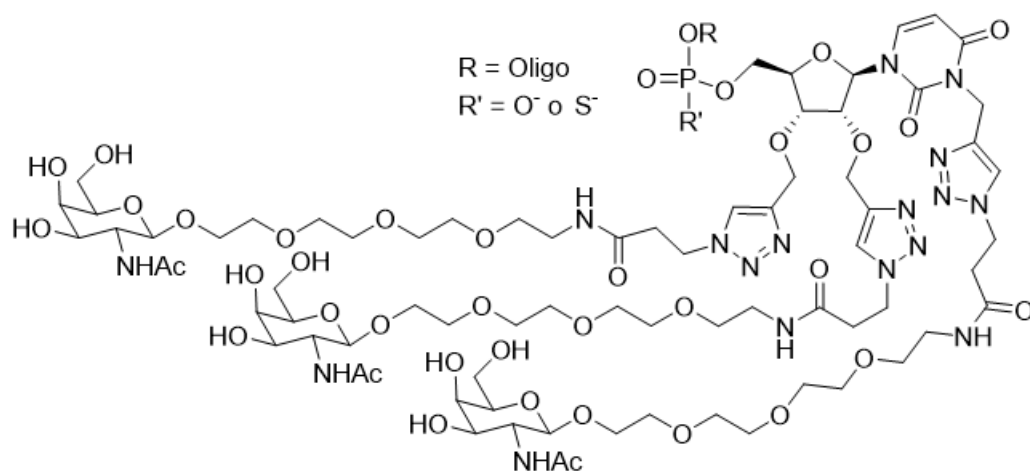
SEQ ID NO: 629.

[0097] En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado o el primer oligonucleótido modificado de cualquier compuesto anterior tiene al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 % de complementariedad o identidad con las SEQ ID NO: 1, 3, 5 o 6 en su longitud. En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado o el primer oligonucleótido modificado tiene al menos 1, al menos 2, al menos 3 desapareamientos con una región de SEQ ID NO: 1, 3, 5 o 6. En determinadas modalidades, la región de complementariedad entre el primer oligonucleótido modificado o la primera hebra y el segundo oligonucleótido modificado o la segunda hebra tienen una longitud de 14 a 30 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, la región de complementariedad entre el primer oligonucleótido modificado o la primera hebra y el segundo oligonucleótido modificado o la segunda hebra tiene una longitud de 14 a 23 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, la región de complementariedad entre el primer oligonucleótido modificado o la primera hebra y el segundo oligonucleótido modificado o la segunda hebra tiene una longitud de 19 a 23 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, la región de complementariedad entre el primer oligonucleótido modificado o la primera hebra y el segundo oligonucleótido modificado o la segunda hebra tiene una longitud de 21 a 23 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado es completamente complementario al segundo oligonucleótido modificado.

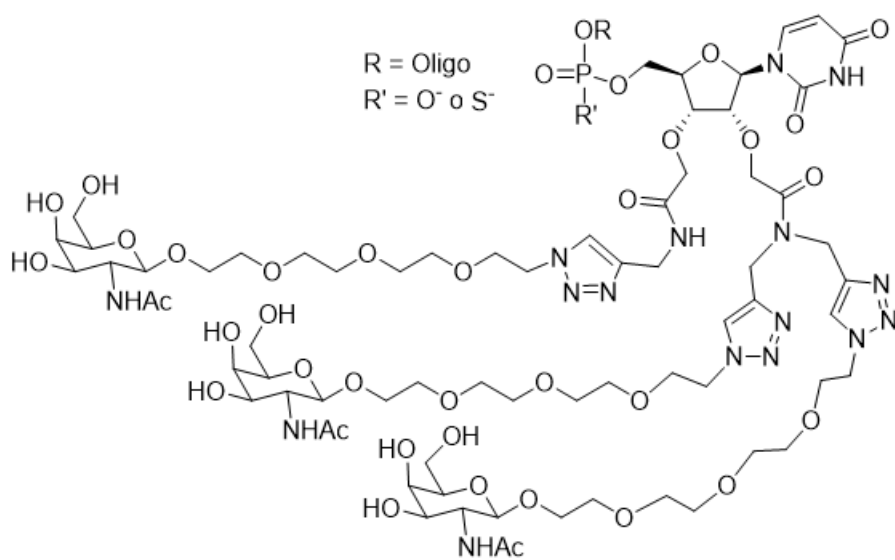
[0098] En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado o el primer oligonucleótido modificado de cualquier compuesto anterior comprende al menos una modificación seleccionada entre un enlace internucleósido modificado, un azúcar modificado y una nucleobase modificada. En determinadas modalidades, el segundo oligonucleótido modificado de cualquier compuesto anterior comprende al menos una modificación seleccionada del grupo que consiste en un enlace internucleósido modificado, un azúcar modificado y una nucleobase modificada. En determinadas modalidades, el enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido de fosforotioato o un enlace internucleósido de metilfosfonato. En determinadas modalidades, el enlace internucleósido de fosforotioato o el enlace internucleósido de metilfosfonato está en el extremo 3' del primer o segundo oligonucleótido modificado o en el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada del grupo que consiste en un halógeno, un grupo alcoxi y un azúcar bicíclico. En determinadas modalidades, el azúcar modificado comprende una modificación 2'-F. En determinadas modalidades, el azúcar modificado comprende una modificación 2'-OMe. En determinadas modalidades, cada nucleósido del primer oligonucleótido modificado comprende un azúcar modificado. En determinadas modalidades, cada nucleósido del segundo oligonucleótido modificado comprende un azúcar modificado. En determinadas modalidades, el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada del grupo que consiste en un halógeno, un grupo alcoxi y un azúcar bicíclico o una combinación de estos. En determinadas modalidades, el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-MOE, 2'-F y 2'-OMe o una combinación de estos. En

determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado comprende no más de diez modificaciones de azúcar 2'-F. En determinadas modalidades, el segundo oligonucleótido modificado comprende no más de cinco modificaciones de azúcar 2'-F.

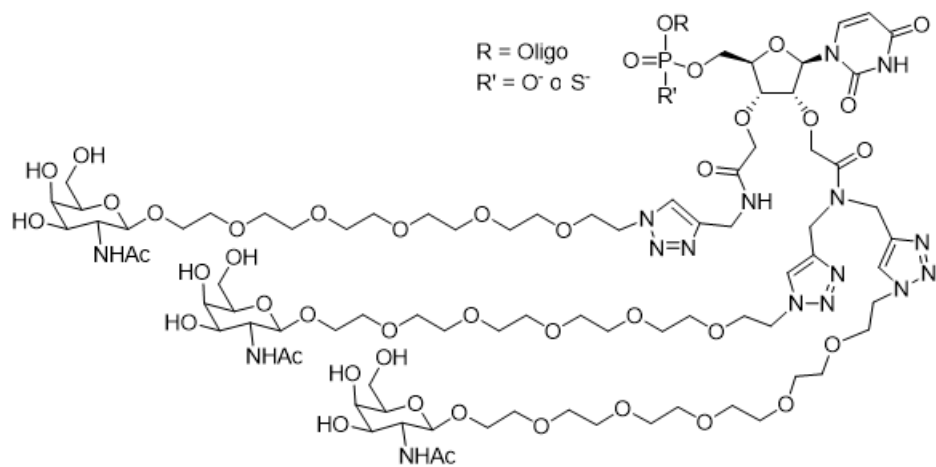
- [0099]** En determinadas modalidades, el compuesto de cualquier modalidad anterior comprende un grupo conjugado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al extremo 5' del oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado es un resto diana. En determinadas modalidades, el resto de direccionamiento comprende una o más GalNAc. En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado es el segundo oligonucleótido modificado u oligonucleótido sentido. En determinadas modalidades, una o más GalNAc están unidas a la posición 2' o 3' del anillo de ribosilo. En determinadas modalidades, una o más GalNAc están unidas al nucleósido 5' del oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' de un oligonucleótido modificado se selecciona de las siguientes Fórmulas o una sal, solvato o hidrato de este, en donde R es la porción del oligonucleótido modificado distinta del nucleósido 5':



Fórmula I

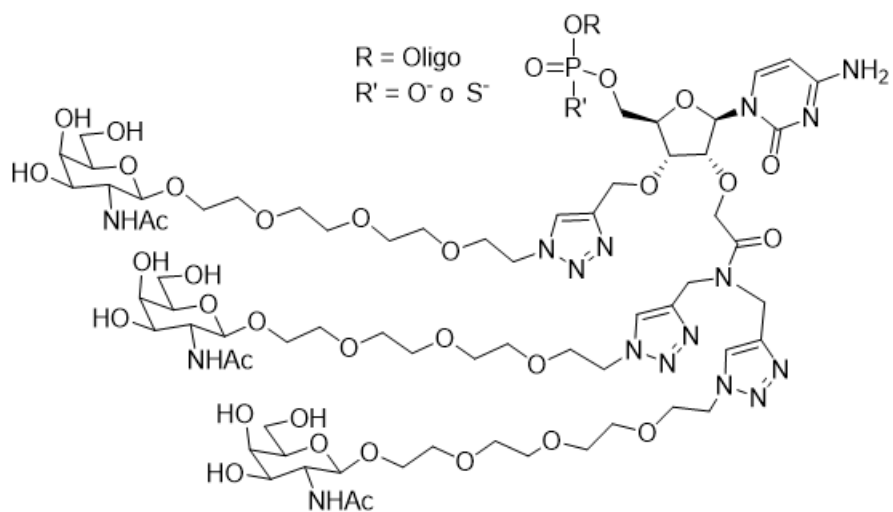


Fórmula II

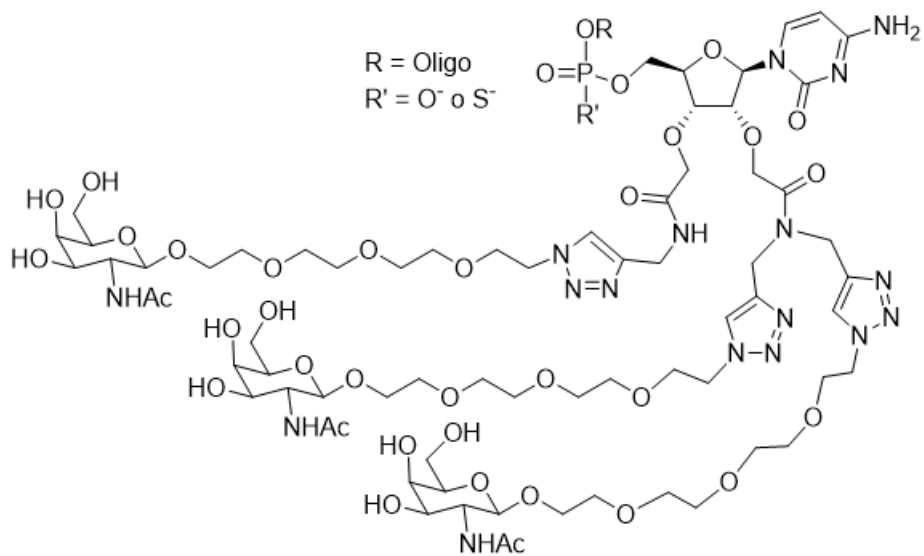


5

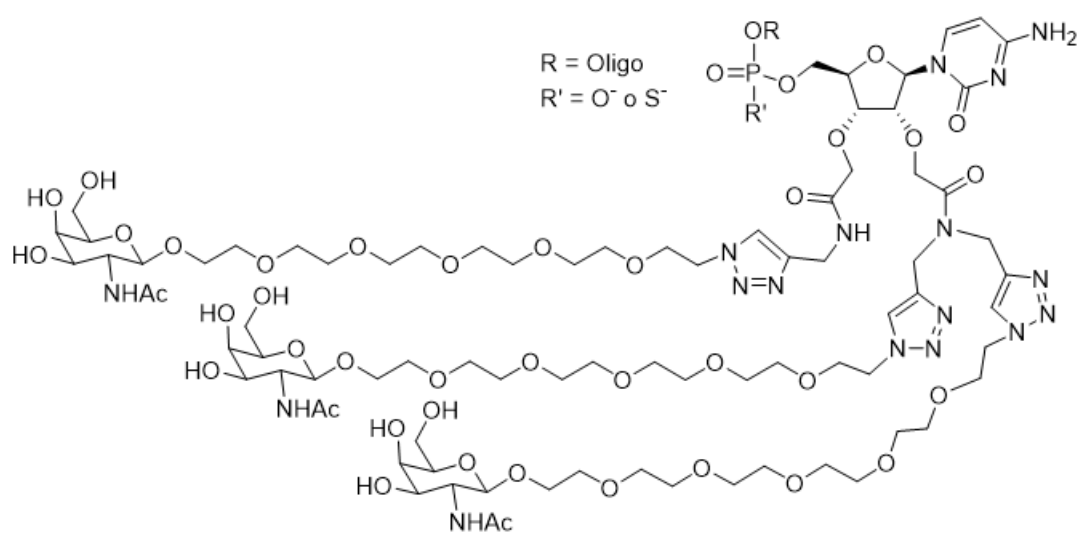
Fórmula III



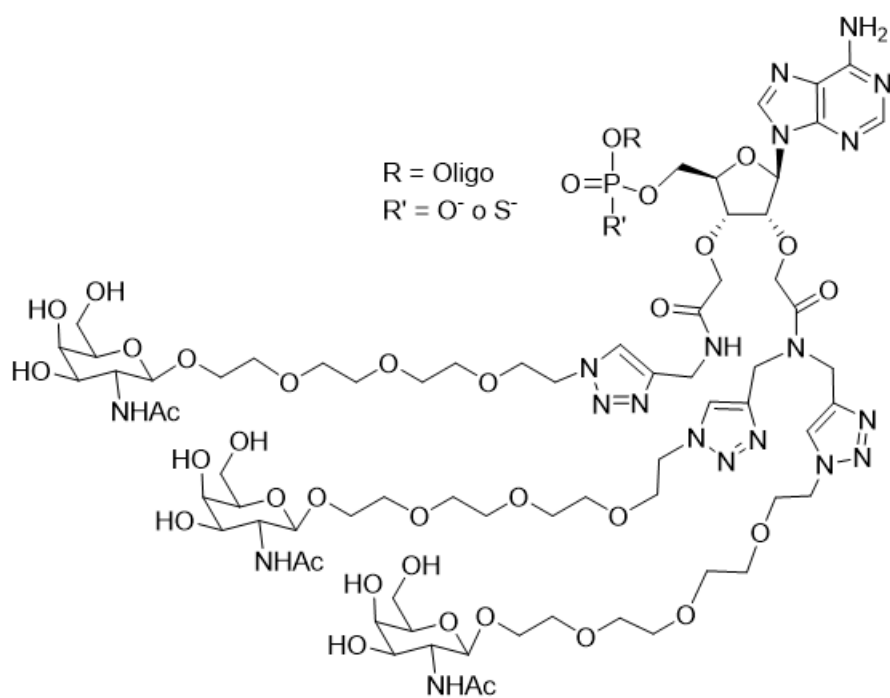
Fórmula IV



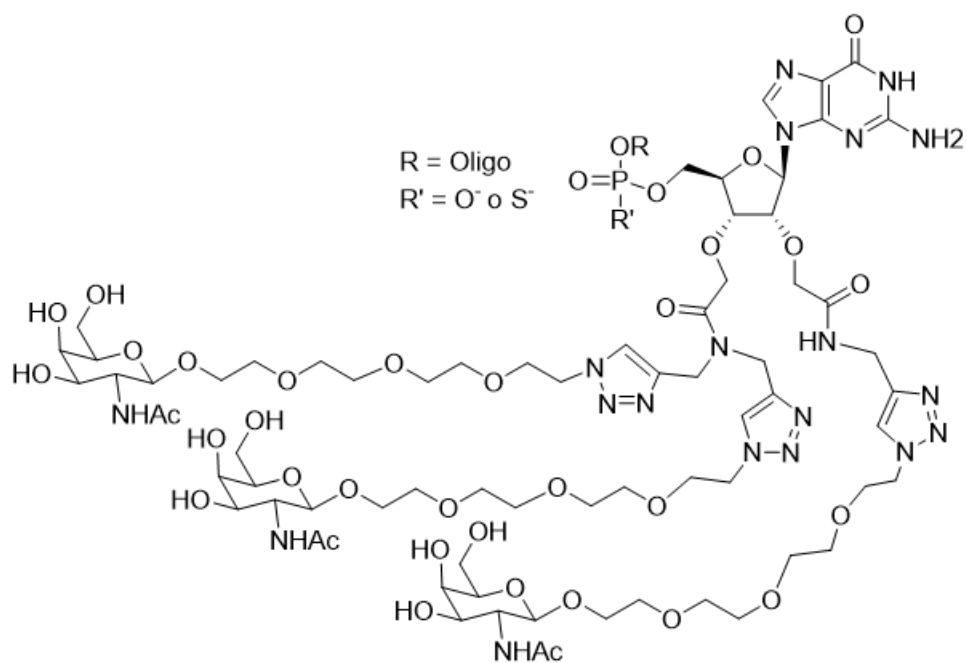
Fórmula V



Fórmula VI



Fórmula VII

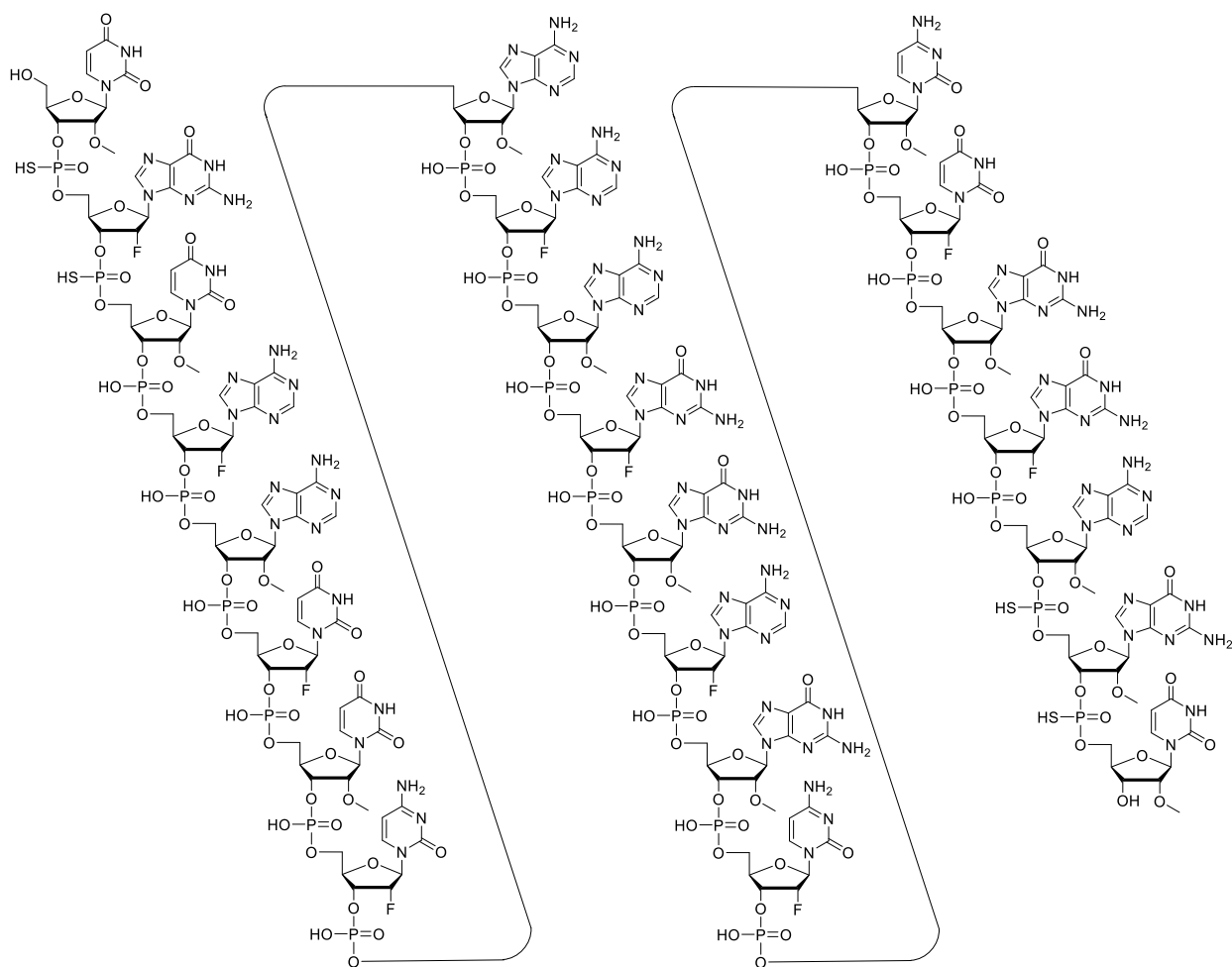


Fórmula VIII

5

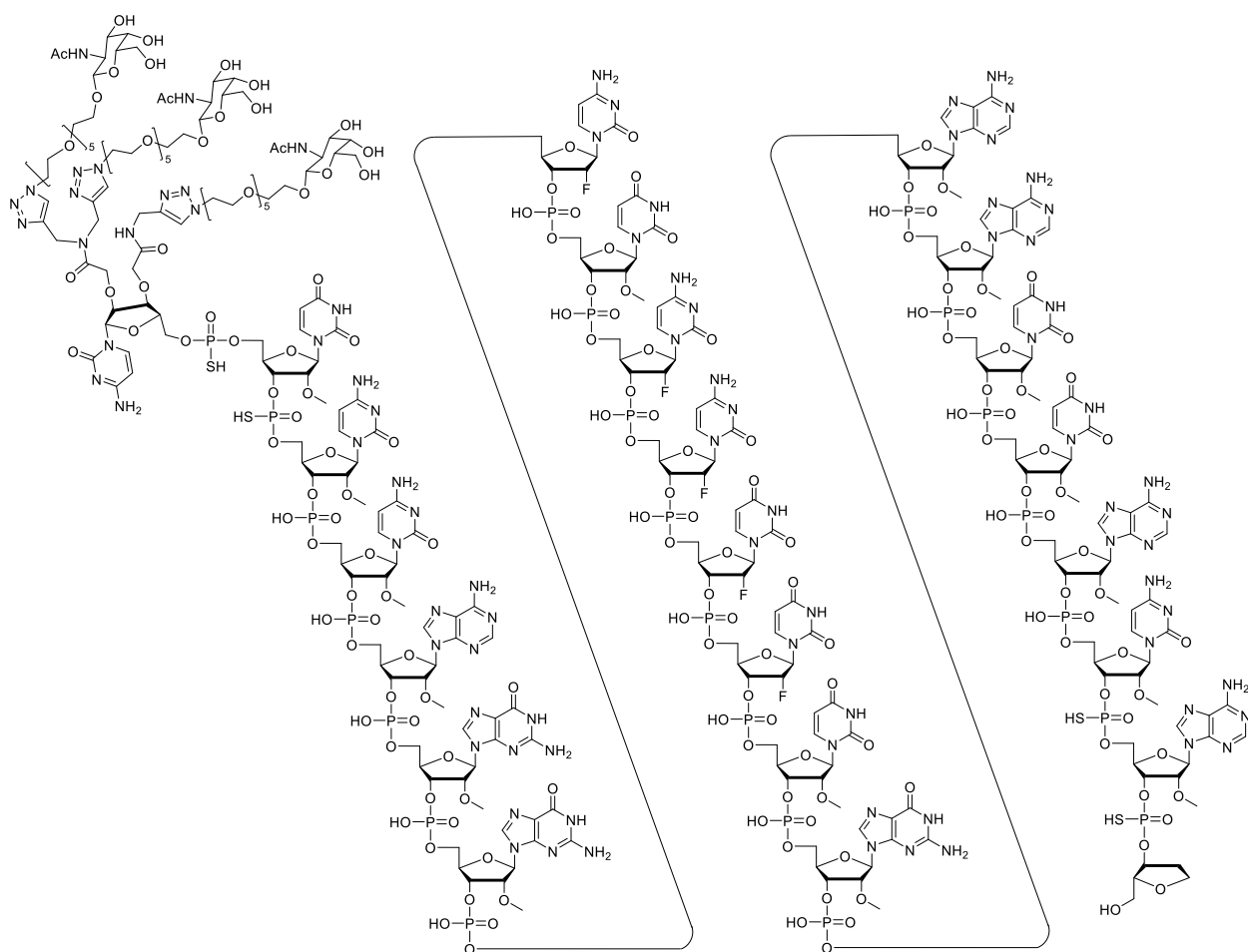
[0100] En determinadas modalidades, R' es O. En determinadas modalidades, R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula I y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula I y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula II y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula II y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula III y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula III y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula IV y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula IV y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula V y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula V y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VI y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VI y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VII y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VII y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VIII y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VIII y R' es S.

- [0101] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de cualquiera de los Ref ID NO: IA0812-821 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 21 nucleósidos enlazados en longitud completamente complementario al primer oligonucleótido modificado.
- 5 [0102] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0813 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1002.
- [0103] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0818 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1007.
- [0104] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0818 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1068.
- 10 [0105] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de cualquiera de Ref ID NO: IA0864-866 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 21 nucleósidos enlazados en longitud completamente complementario al primer oligonucleótido modificado.
- 15 [0106] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de Ref ID NO: IA0818 e IA0864 y un segundo oligonucleótido modificado seleccionado de Ref ID NO: IS1058 e IS1059.
- [0107] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0864 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1059.
- 20 Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0818 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1058.
- [0108] En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0864 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1059. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0818 y un
- 25 segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1058.
- [0109] En determinadas modalidades, el compuesto de cualquier modalidad anterior está en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio. En determinadas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio.
- [0110] En un aspecto proporcionado en el presente, es un oligonucleótido modificado según la siguiente
- 30 estructura química:



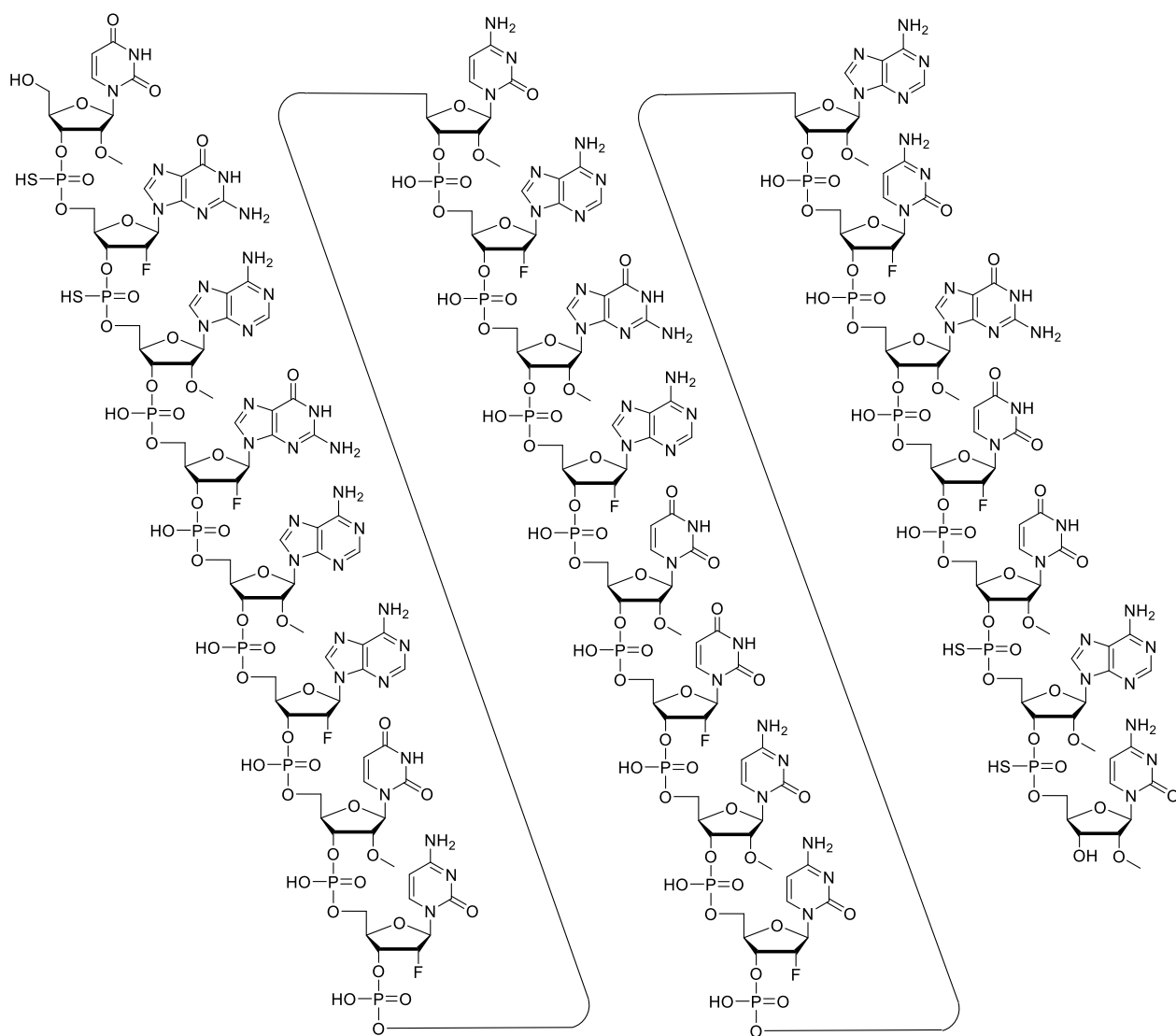
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IA0818 es un oligonucleótido modificado, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

- 5 **[0111]** En un aspecto proporcionado en el presente, es un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



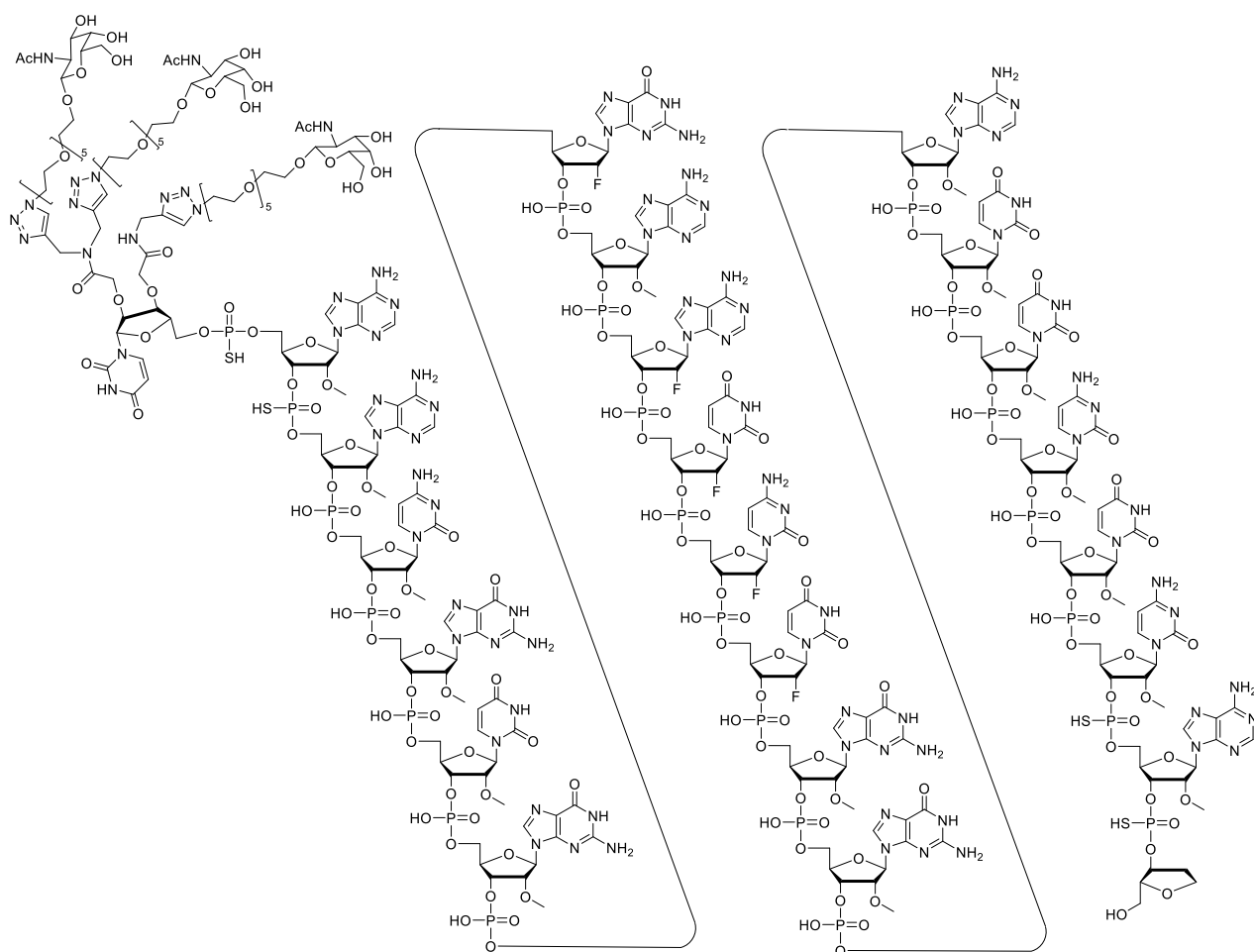
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IS1058 es un oligonucleótido modificado, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

- 5 **[0112]** En un aspecto proporcionado en el presente, es un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IA0864 es un oligonucleótido modificado, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

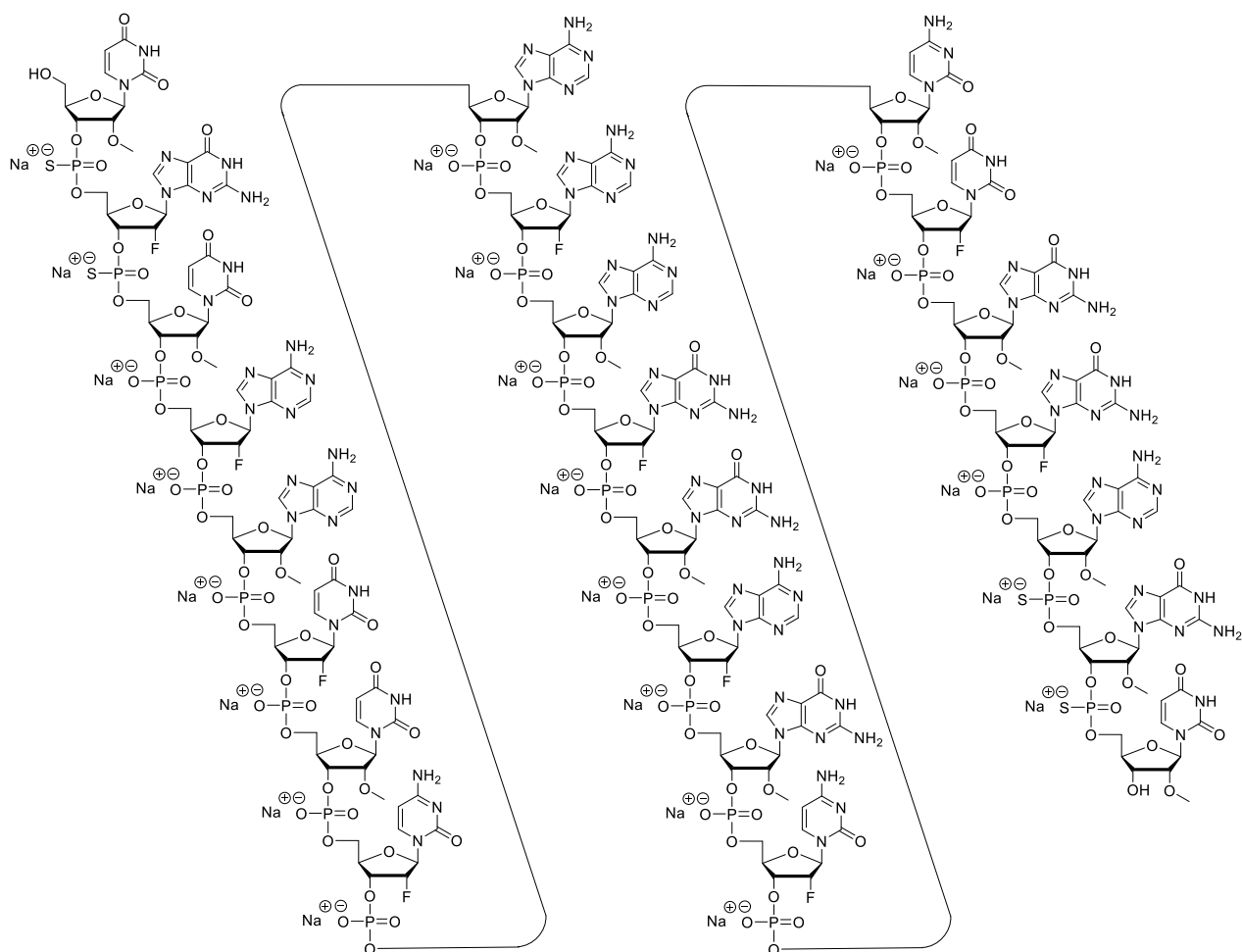
- 5 **[0113]** En un aspecto proporcionado en el presente, es un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IS1059 es un oligonucleótido modificado, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

- 5 **[0114]** En determinadas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de los oligonucleótidos modificados proporcionados en el presente es una sal de sodio o una sal de potasio.

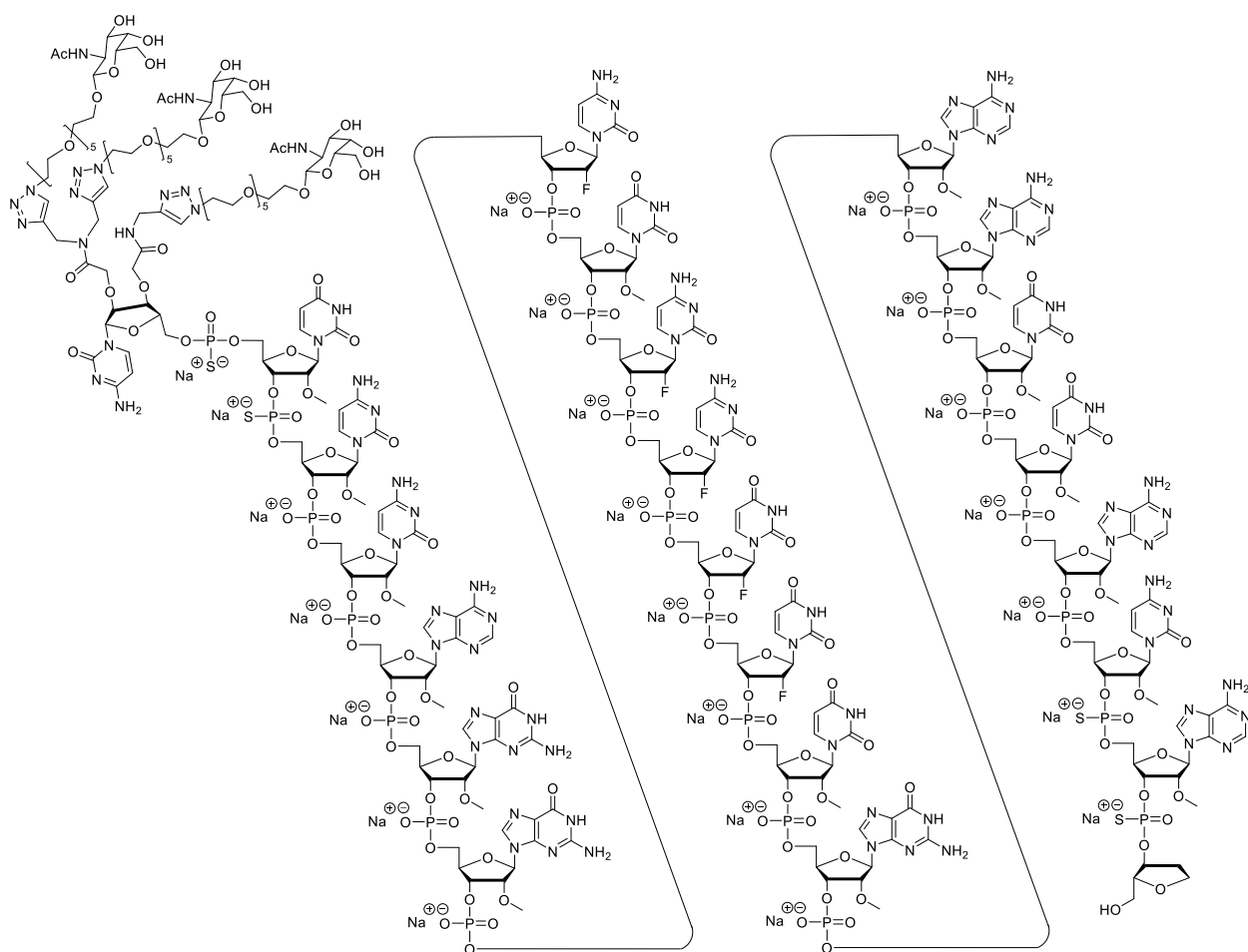
[0115] En un aspecto proporcionado en el presente, es una sal de sodio de un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IA0818 es un oligonucleótido modificado o un estereoisómero de este, según la estructura química anterior.

[0116] En un aspecto proporcionado en el presente, es una sal de sodio de un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:

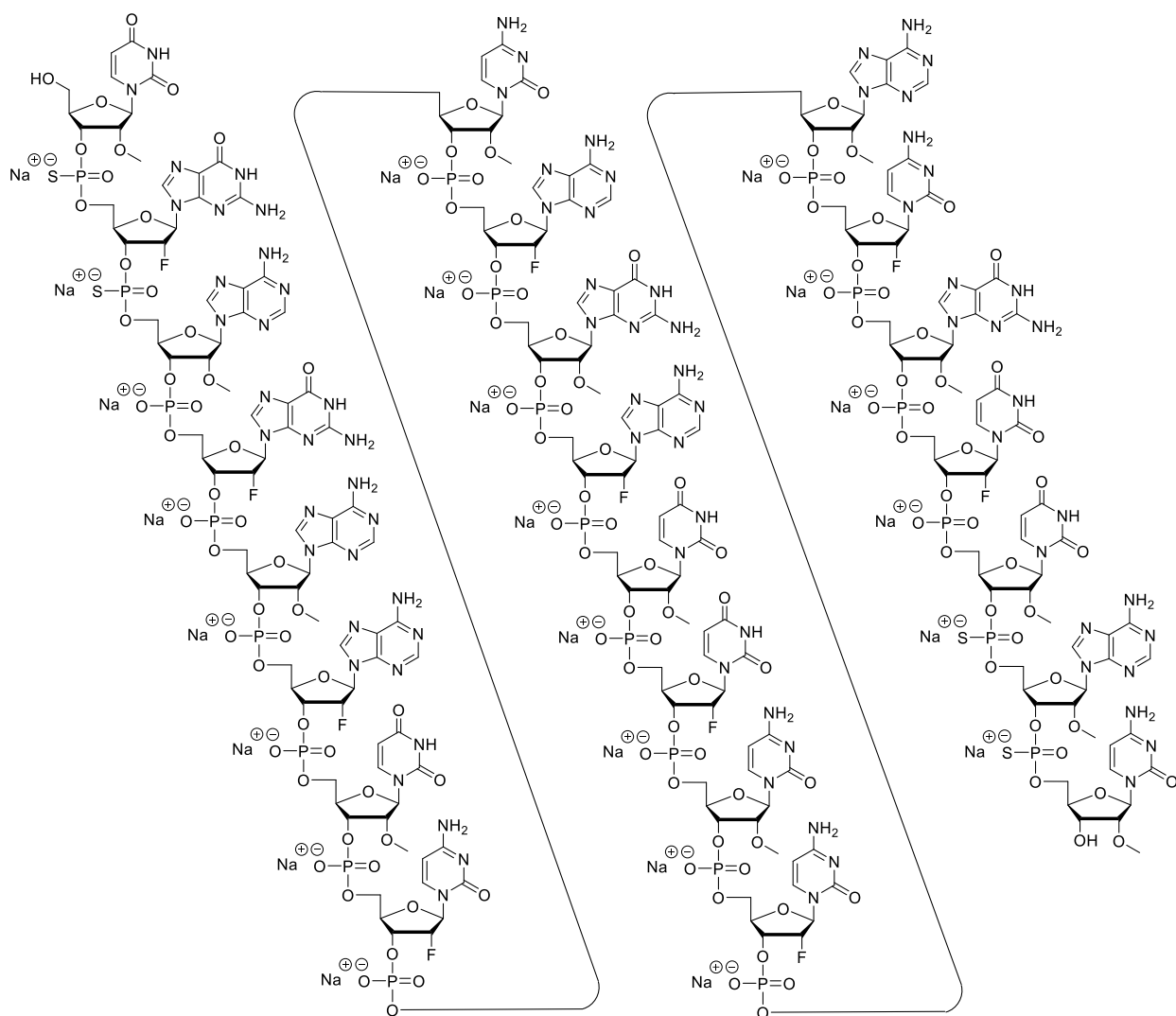
5



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IS1058 es un oligonucleótido modificado o un estereoisómero de este, según la estructura química anterior.

[0117] En un aspecto proporcionado en el presente, es una sal de sodio de un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:

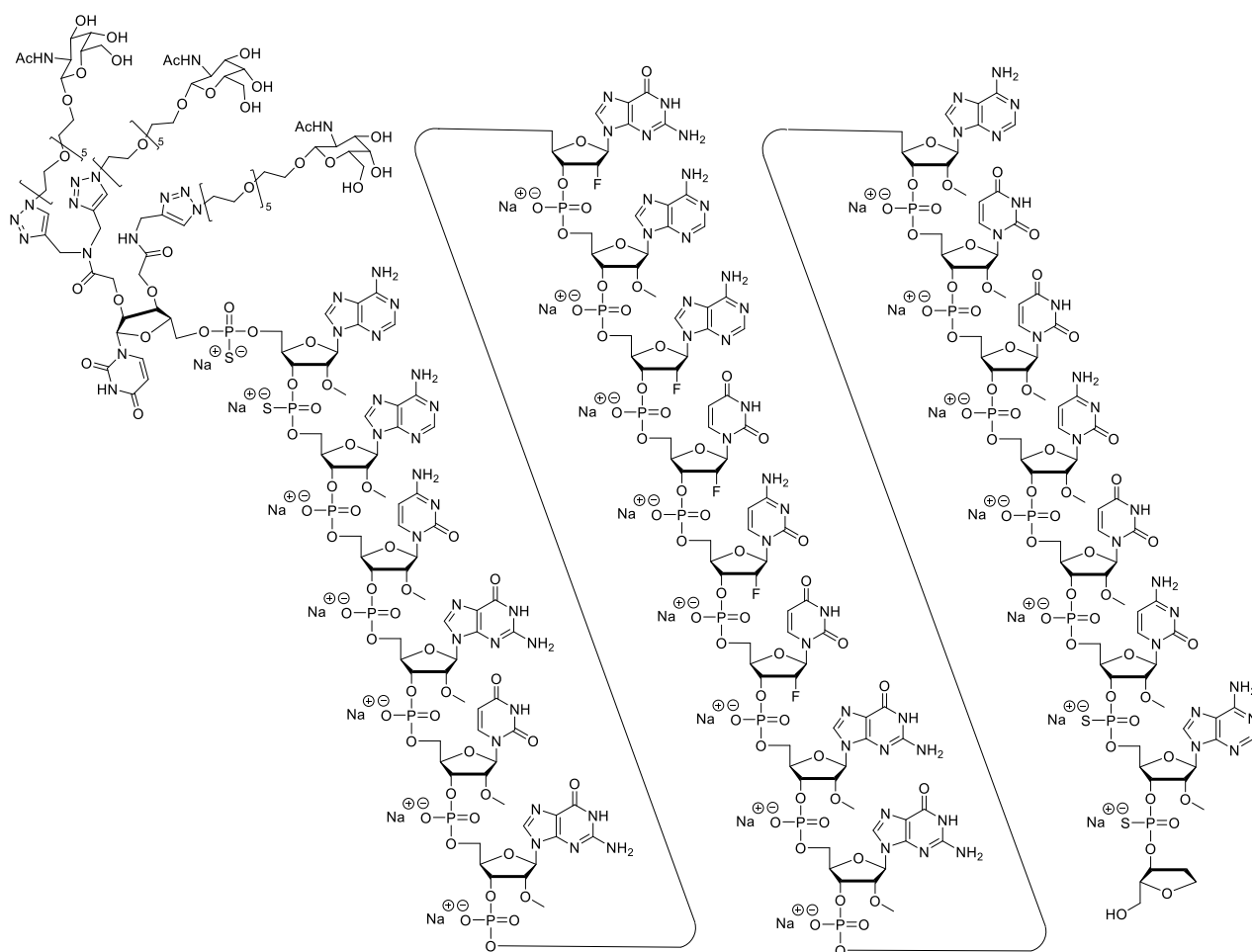
5



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IA0864 es un oligonucleótido modificado o un estereoisómero de este, según la estructura química anterior.

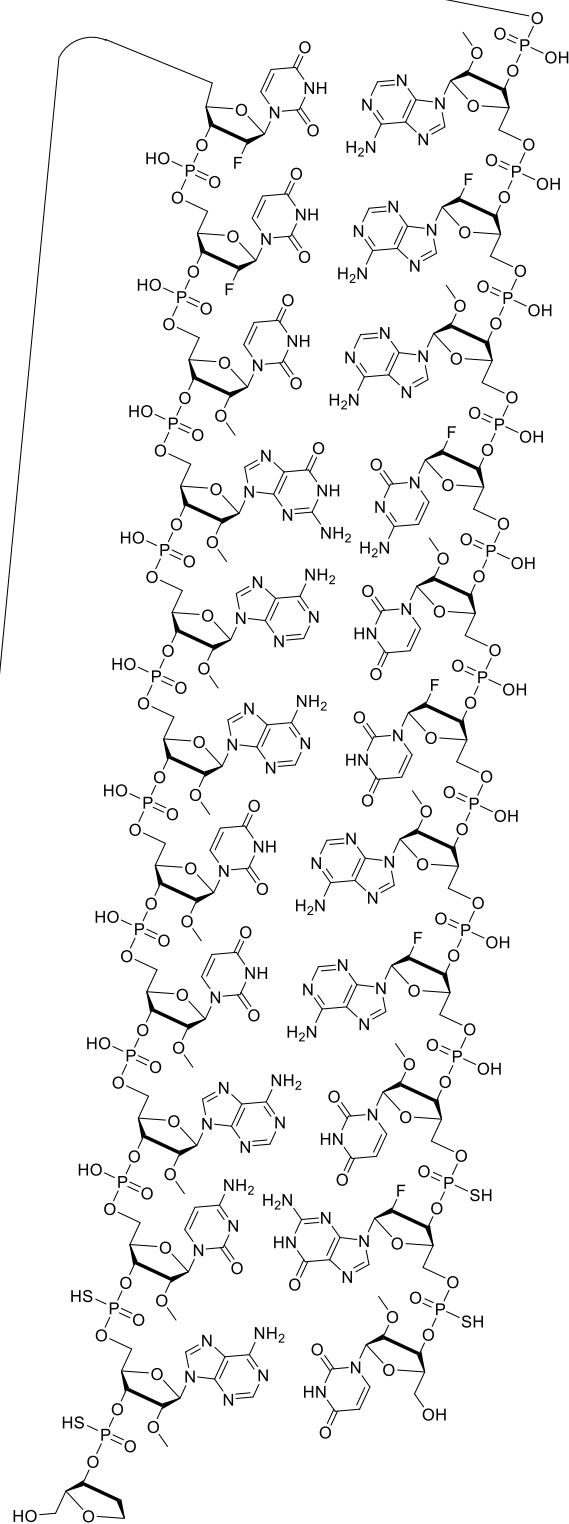
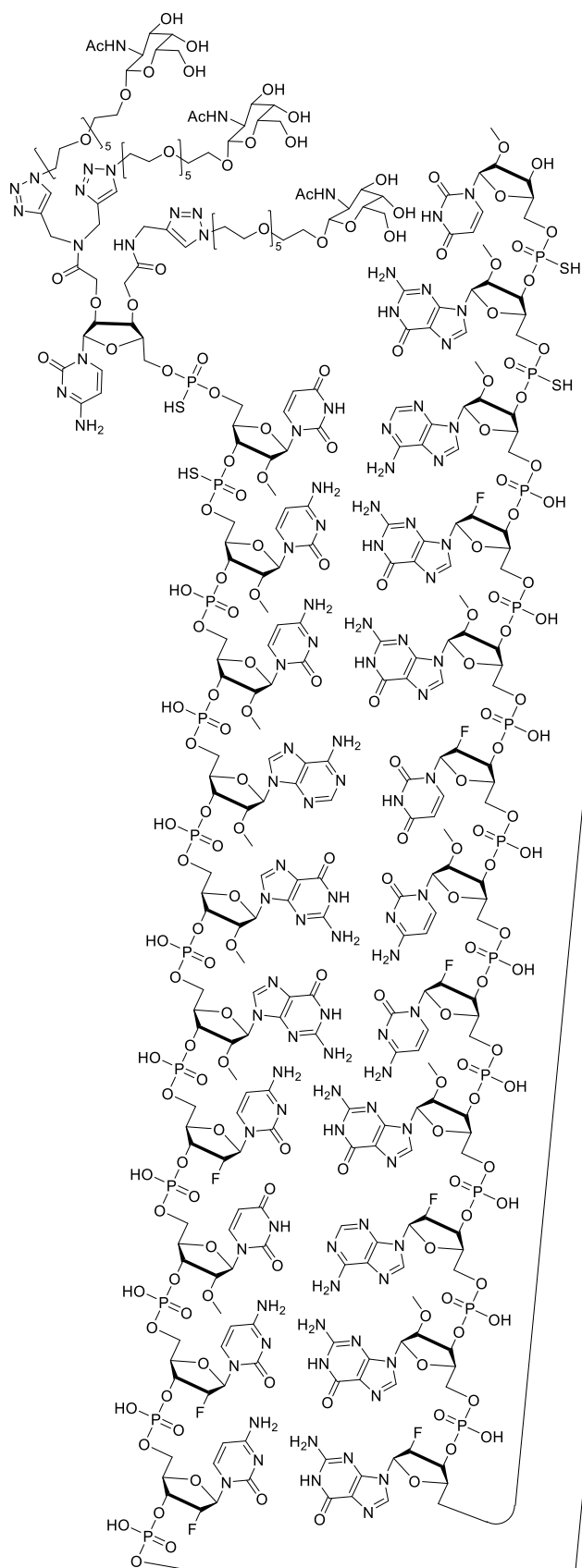
[0118] En un aspecto proporcionado en el presente, es una sal de sodio de un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:

5



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IS1059 es un oligonucleótido modificado o un estereoisómero de este, según la estructura química anterior.

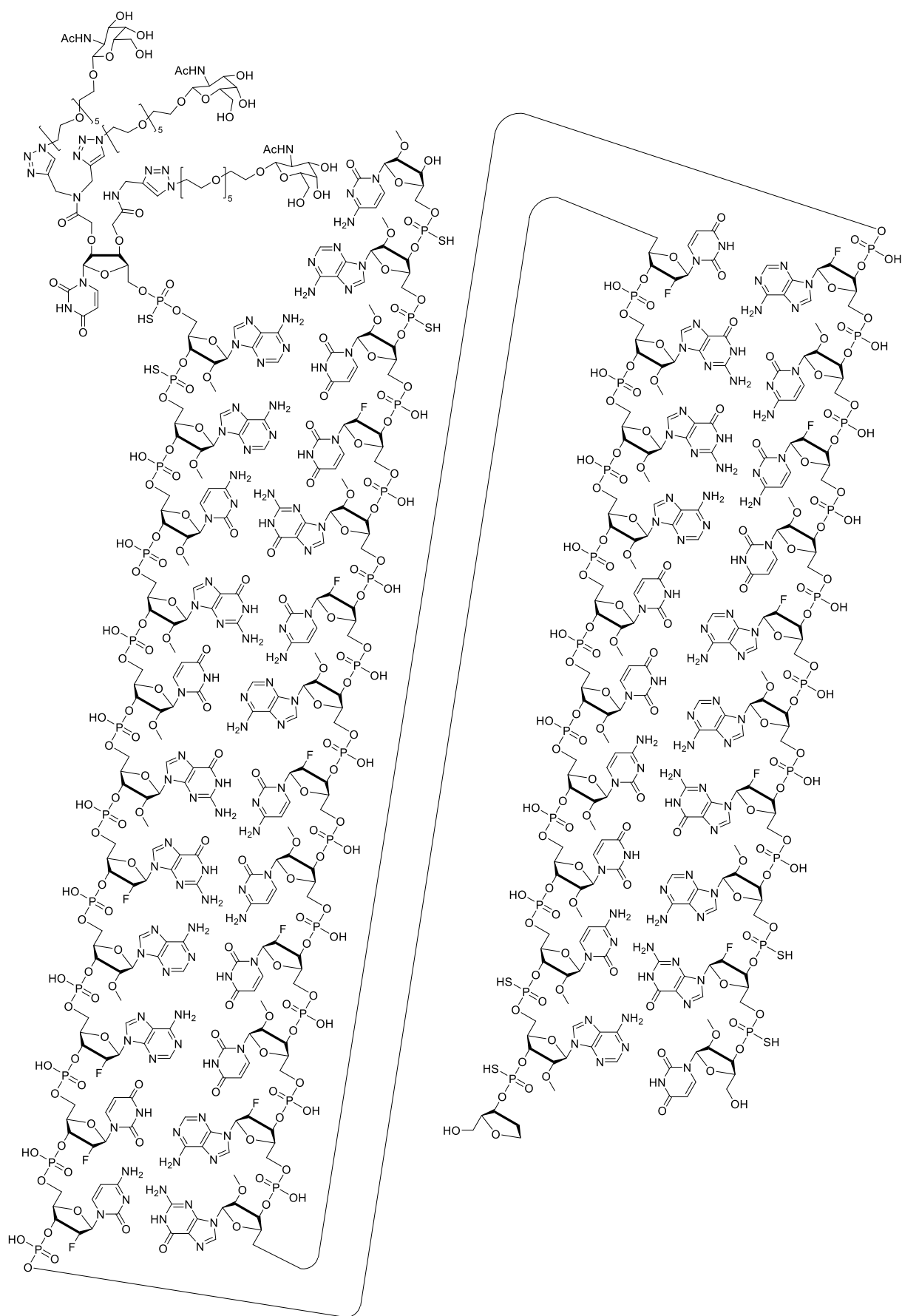
[0119] En un aspecto proporcionado en el presente, es un compuesto según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, el Compuesto número RD2423 es un compuesto, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

[0120] En un aspecto proporcionado en el presente, es un compuesto según la siguiente estructura química:

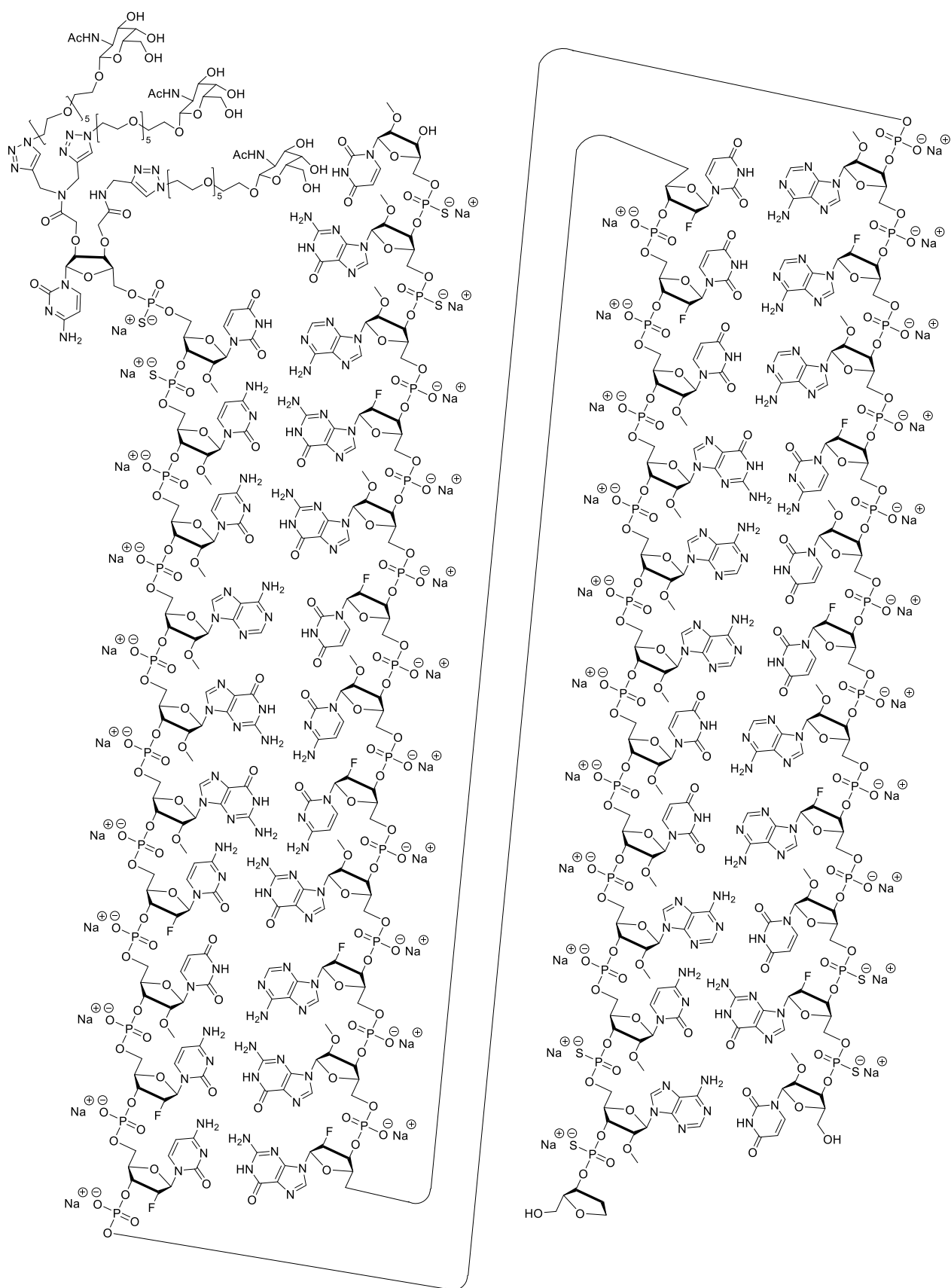
5



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, el Compuesto número RD2424 es un compuesto, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

5 **[0121]** En determinadas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos proporcionados en el presente es una sal de sodio o una sal de potasio.

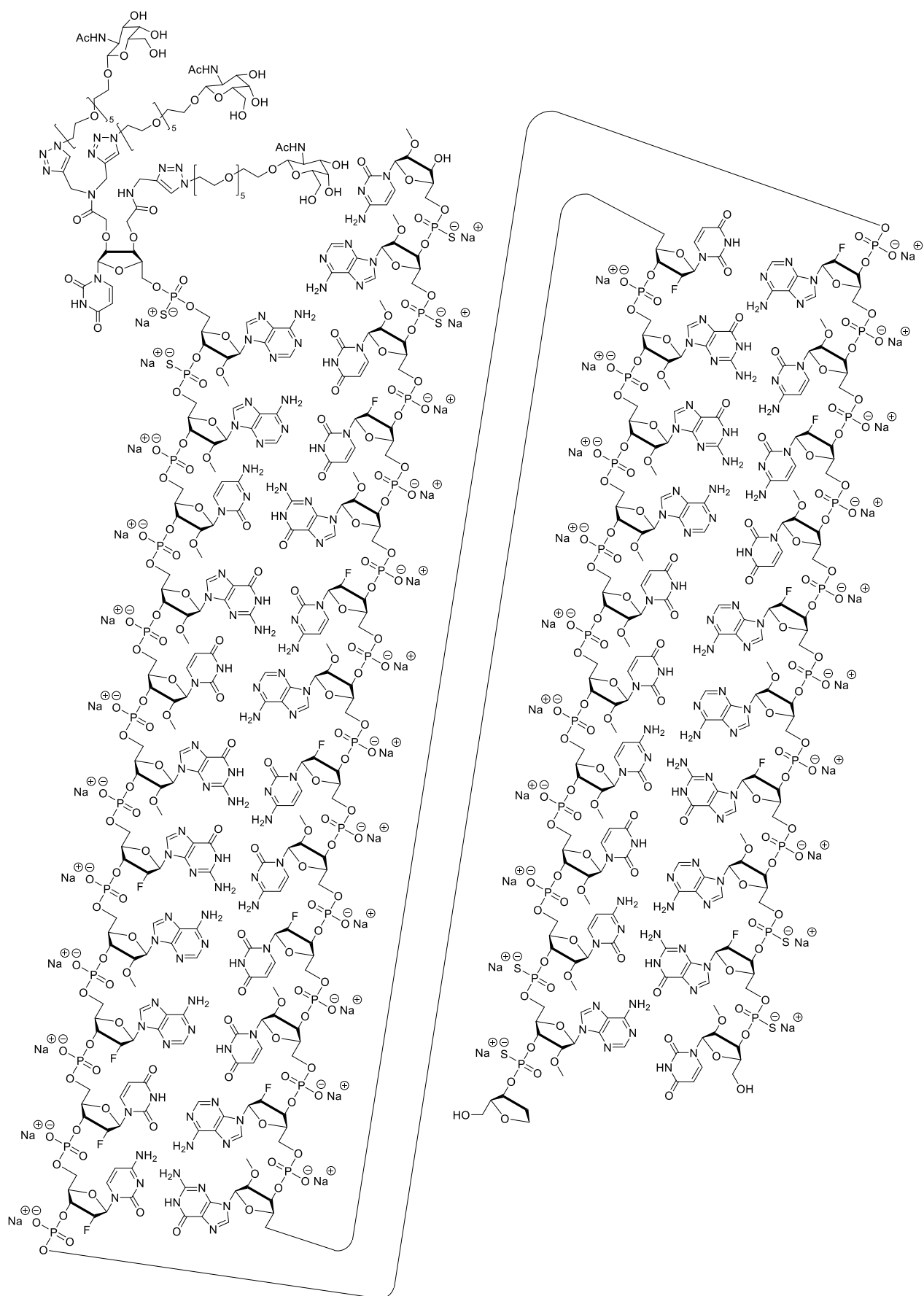
[0122] En un aspecto proporcionado en el presente, es una sal de sodio de un compuesto según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, el Compuesto número RD2423 es un

compuesto, o un estereoisómero de este, según la estructura química anterior.

[0123] En un aspecto proporcionado en el presente, es una sal de sodio de un compuesto según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, el Compuesto número RD2424 es un compuesto, o un estereoisómero de este, según la estructura química anterior.

[0124] En determinadas modalidades, en el presente documento se proporciona una población de oligonucleótidos modificados, en donde todos los enlaces internucleótidos fosforotioato del oligonucleótido modificado son estereoaleatorios. En determinadas modalidades, en el presente documento se proporciona una población de compuestos, en donde todos los enlaces internucleósidos fosforotioato del oligonucleótido modificado son estereoaleatorios.

[0125] Determinadas modalidades proporcionan una composición que comprende el compuesto de una cualquiera de las modalidades anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0126] Determinadas modalidades proporcionan una composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior, para uso en terapia.

[0127] Determinadas modalidades proporcionan un método para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK y/o una vía de calicreína desregulada en un individuo que comprende administrar al individuo un compuesto dirigido a PKK, tratando, previniendo o mejorando así la enfermedad, trastorno o afección. En determinadas modalidades, el compuesto o composición de cualquier modalidad anterior se administra a un individuo. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. En determinadas modalidades, la administración del compuesto inhibe, reduce o mejora una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta. En determinadas modalidades, administrar el compuesto inhibe o reduce o mejora el angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto o un síntoma de este.

[0128] En determinadas modalidades, un compuesto o composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior se administra a un individuo en una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas modalidades, una composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior se administra a un individuo a un nivel de dosificación suficiente para administrar aproximadamente de 1 a 100 mg/kg de peso corporal del individuo. En determinadas modalidades, un compuesto o composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior se administra a un individuo en una dosis fija de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg. En determinadas modalidades, el compuesto o composición se administra al individuo una o más veces al día hasta el nivel de dosificación o dosis fija.

- [0129]** En determinadas modalidades, una composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior se administra a un individuo diariamente, semanalmente, mensualmente, trimestralmente o anualmente. En determinadas modalidades, un compuesto o composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior se administra a un individuo aproximadamente una vez por trimestre (es decir, una vez cada tres meses) hasta aproximadamente una vez por año. En determinadas modalidades, un compuesto o composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior se administra a un individuo aproximadamente una vez por trimestre, aproximadamente una vez cada seis meses o aproximadamente una vez por año hasta aproximadamente una vez por año.
- 10 **[0130]** Determinadas modalidades proporcionan un método para inhibir la expresión de PKK en una célula que comprende poner en contacto la célula con un compuesto dirigido a PKK, inhibiendo así la expresión de PKK en la célula. En determinadas modalidades, la célula está en el hígado de un individuo. En determinadas modalidades, el individuo tiene, o corre riesgo de tener, una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta. En determinadas modalidades, el individuo tiene,
- 15 o está en riesgo de tener, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto.
- [0131]** Determinadas modalidades proporcionan un método para reducir o inhibir una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta en un individuo, que comprende
- 20 administrar un compuesto dirigido a PKK al individuo, reduciendo o inhibiendo así una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta en el individuo. En determinadas modalidades, el individuo tiene, o está en riesgo de tener, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de
- 25 miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto dirigido a PKK. En determinadas modalidades, el compuesto es cualquiera de los compuestos anteriores. En determinadas modalidades, el compuesto o composición se administra por vía parenteral.
- [0132]** Determinadas modalidades proporcionan el uso de un compuesto dirigido a la PKK para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK. En determinadas
- 30 modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto dirigido a PKK. En determinadas modalidades, el compuesto
- 35 es cualquiera de los compuestos anteriores.
- [0133]** Determinadas modalidades proporcionan el uso de un compuesto dirigido a la PKK en la

fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto dirigido a PKK. En determinadas modalidades, el compuesto es cualquiera de los compuestos anteriores.

Algunas indicaciones

[0134] En determinados aspectos, la divulgación se refiere a métodos para inhibir la expresión de PKK, que pueden ser útiles para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK en un individuo, mediante la administración de un compuesto que se dirige a PKK. En determinadas modalidades, el compuesto puede ser un inhibidor específico de PKK. En determinadas modalidades, el compuesto puede ser un oligonucleótido antisentido, un compuesto oligomérico o un oligonucleótido dirigido a PKK.

[0135] En determinados aspectos, la divulgación se refiere al tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK. En determinadas modalidades, las enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con PKK tratable, prevenible y/o mejorable con los métodos proporcionados en el presente incluyen una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. Determinados compuestos proporcionados en el presente se dirigen a compuestos y composiciones que reducen una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto en un animal.

[0136] En determinadas modalidades, un método para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK en un individuo comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de PKK, tratando, previniendo o mejorando así la enfermedad, trastorno o afección. En determinadas modalidades, se identifica que el individuo tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad inflamatoria o una enfermedad trombótica. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a PKK. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PKK. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados) en longitud que tiene una secuencia de nucleobases que

comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 o 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado con una secuencia de nucleobases que consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626.

[0137] En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En determinadas modalidades, un compuesto monocatenario puede tener de 14 a 30, de 14 a 23, de 14 a 20, de 16 a 20 o de 14 a 16 nucleósidos enlazados en longitud. En determinadas modalidades, un compuesto monocatenario puede tener 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleósidos enlazados en longitud. En determinadas modalidades, un compuesto bicatenario puede comprender dos oligonucleótidos de longitudes iguales o diferentes, como se describe en otra parte del presente. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, 312 o 626. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, 611, 616, 619 o 629. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 312 y SEQ ID NO: 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 619 y SEQ ID NO: 629. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 312 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 619. En determinadas

modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 626 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 629.

5 **[0138]** En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser un oligonucleótido antisentido o un compuesto oligomérico. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23
10 nucleobases contiguas de cualquiera de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobase de cualquiera de las SEQ ID NO:
15 10-313, 626, 627 y 628 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados de
20 longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el compuesto se administra al individuo por vía parenteral. En determinadas modalidades, administrar el compuesto mejora, preserva o previene una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo,
25 trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto en un animal.

[0139] En determinadas modalidades, un método para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia,
30 tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto en un animal comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de PKK, tratando, previniendo o mejorando así una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo,
35 trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a PKK. En

determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PKK. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 o 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado con una secuencia de nucleobases que se selecciona de cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, 312 o 626. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, 611, 616, 619 o 629. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 312 y SEQ ID NO: 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 619 y SEQ ID NO: 629. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 312 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 619. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 626 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 629. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el

compuesto puede ser un oligonucleótido antisentido o un compuesto oligmérico. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobase de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados de longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, administrar el compuesto mejora, preserva o previene una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto en un animal. En determinadas modalidades, el individuo se identifica porque tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con PKK.

[0140] En determinadas modalidades, un método para inhibir la expresión de PKK en un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de PKK, inhibiendo así la expresión de PKK en el individuo. En determinadas modalidades, la administración del compuesto inhibe la expresión de PKK en el hígado. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad inflamatoria o una enfermedad trombótica. En determinadas modalidades, el individuo tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a PKK. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PKK. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos

15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 o 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una
5 secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases seleccionadas de cualquiera de las SEQ ID
10 NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado con una secuencia de nucleobases que se selecciona de cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia
15 de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, 312 o 626. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos
20 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, 611, 616, 619 o 629. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 312 y SEQ ID NO: 626. En determinadas modalidades, un compuesto
25 comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 619 y SEQ ID NO: 629. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 312 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 619. En determinadas modalidades,
30 el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 626 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 629. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser un oligonucleótido antisentido o un compuesto oligmérico. En determinadas modalidades un compuesto
35 comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos

14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobase de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados de longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el compuesto se administra al individuo por vía parenteral. En determinadas modalidades, administrar el compuesto mejora, preserva o previene una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto.

[0141] En determinadas modalidades un método para inhibir la expresión de PKK en una célula comprende poner en contacto la célula con un compuesto que comprende un inhibidor específico de PKK, inhibiendo así la expresión de PKK en la célula. En determinadas modalidades, la célula es un hepatocito. En determinadas modalidades, la célula se encuentra en el hígado. En determinadas modalidades, la célula está en el hígado de un el individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a PKK. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PKK. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 o 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades,

un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado con una secuencia de nucleobases que se selecciona de cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, 312 o 626. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, 611, 616, 619 o 629. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 312 y SEQ ID NO: 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 619 y SEQ ID NO: 629. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 312 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 619. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 626 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 629.

[0142] En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser un oligonucleótido antisentido o un compuesto oligmérico. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado

(por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobase de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados de longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0143] En determinadas modalidades, un método para reducir o inhibir una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombotica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto en un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con PKK comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de PKK, reduciendo o inhibiendo así una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombotica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto en el individuo. En determinadas modalidades, el individuo tiene, o corre riesgo de tener, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombotica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a PKK. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PKK. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 o 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado seleccionado de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades,

un compuesto comprende un oligonucleótido modificado con una secuencia de nucleobases que se selecciona de cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, 312 o 626. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, 611, 616, 619 o 629. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 312 y SEQ ID NO: 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 619 y SEQ ID NO: 629. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 312 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 619. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 626 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 629. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser un oligonucleótido antisentido o un compuesto oligomérico. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobase de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de

nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados de longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el compuesto se administra al individuo por vía parenteral. En determinadas modalidades, se identifica que el individuo tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK.

[0144] Determinadas modalidades se refieren a un compuesto que comprende un inhibidor específico de PKK para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a PKK. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PKK. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 o 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado seleccionado de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado con una secuencia de nucleobases que se selecciona de cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, 312 o 626. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, 611, 616, 619 o 629. En

determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 312 y SEQ ID NO: 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 619 y SEQ ID NO: 629. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 312 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 619. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 626 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 629. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser un oligonucleótido antisentido o un compuesto oligomérico. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobase de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados de longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el compuesto se administra al individuo por vía parenteral.

[0145] Determinadas modalidades se refieren a un compuesto que comprende un inhibidor específico de PKK para su uso en reducir o inhibir una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a PKK. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PKK. En determinadas modalidades

un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 o 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado seleccionado de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado con una secuencia de nucleobases que se selecciona de cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, 312 o 626. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, 611, 616, 619 o 629. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 312 y SEQ ID NO: 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 619 y SEQ ID NO: 629. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 312 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 619. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 626 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 629. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser un oligonucleótido antisentido o un compuesto oligomérico. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado

(por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobase de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados de longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0146] Determinadas modalidades se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de PKK para la fabricación o preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK. Determinadas modalidades se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de PKK para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK. En determinadas modalidades, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria o trombótica. En determinadas modalidades, la enfermedad es angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a PKK. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PKK. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 o 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas

modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado con una secuencia de nucleobases que se selecciona de cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, 312 o 626. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, 611, 616, 619 o 629. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 312 y SEQ ID NO: 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 619 y SEQ ID NO: 629. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 312 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 619. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 626 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 629. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser un oligonucleótido antisentido o un compuesto oligomérico. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobase de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30,

por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados de longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0147] Determinadas modalidades se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de PKK para la fabricación o preparación de un medicamento para reducir o inhibir una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica en un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad trombótica asociada con PKK. En determinadas modalidades, la enfermedad inflamatoria o la enfermedad trombótica es angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. Determinadas modalidades se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de PKK para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con PKK. En determinadas modalidades, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad trombótica, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a PKK. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a PKK. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 o 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado seleccionado de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado con una secuencia de nucleobases que se selecciona de cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 312 y 626. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos

enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, 312 o 626. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, 611, 616, 619 o 629. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 312 y SEQ ID NO: 626. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 619 y SEQ ID NO: 629. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 312 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 619. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 626 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 629. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser un oligonucleótido antisentido o un compuesto oligomérico. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud), que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobase de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados en longitud) que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades un compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados de longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0148] En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto puede ser un compuesto oligomérico. En cualquiera de los métodos o usos que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto puede dirigirse a PKK. En determinadas modalidades, el compuesto comprende o consiste de un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el compuesto comprende uno o más oligonucleótidos modificados. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado y un segundo oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado tiene de 8 a 80 nucleósidos enlazados de longitud, de 10 a 30 nucleósidos enlazados de longitud, de 14 a 30 nucleósidos enlazados de longitud, de 14 a 23 nucleósidos enlazados de longitud o de 19 a 23 nucleósidos enlazados de longitud. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o 100 % complementario con cualquier secuencia de nucleobase enumerada en las SEQ ID NO: 1, 3, 5 o 6 en su longitud. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado comprende al menos un enlace entre nucleósidos modificado, al menos un azúcar modificado y/o al menos una nucleobase modificada. En determinadas modalidades, el enlace entre nucleósidos modificados es un enlace fosforotioato internucleósido. En determinadas modalidades, el azúcar modificado es un azúcar bicíclico, 2'-MOE, 2'-F o 2'-OMe. En determinadas modalidades, la nucleobase modificada es una 5-metilcitosina. En cualquiera de las modalidades anteriores, cada oligonucleótido modificado es independientemente 12 a 30, 14 a 30, 14 a 25, 14 a 24, 14 a 23, 16 a 23, 17 a 23, 18 a 23, 19 a 23, 19 a 22, o 19 a 20 nucleósidos enlazados de longitud. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado tiene al menos 1, al menos 2, al menos 3 coincidencias erróneas con una región de SEQ ID NO: 1, 3, 5 o 6.

[0149] En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el compuesto comprende un primer y un segundo oligonucleótido modificado, en donde existe una región de complementariedad entre un primer oligonucleótido modificado y un segundo oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, la región de complementariedad entre el primer oligonucleótido y el segundo oligonucleótido tiene una longitud de 14 a 23, 19 a 23 o 21 a 23 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado es completamente complementario al segundo oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada entre un enlace internucleósido modificado, un azúcar modificado y una nucleobase modificada. En determinadas modalidades, el segundo oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada del grupo que consiste en un enlace internucleósido modificado, un azúcar modificado y una nucleobase modificada. En determinadas modalidades, el enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido de fosforotioato o un enlace internucleósido de metilfosfonato. En determinadas modalidades, el enlace internucleósido modificado está en el extremo 3' del primer o segundo oligonucleótido modificado o en el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades del segundo oligonucleótido modificado comprende uno o más azúcares

modificados. En determinadas modalidades, cada nucleósido del primer o segundo oligonucleótido modificado comprende un azúcar modificado. En determinadas modalidades, el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada del grupo que consiste en un halógeno, un grupo alcoxi y un azúcar bicíclico. En determinadas modalidades, el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-MOE, 2'-F y 2'-OMe o una combinación de estos. En determinadas modalidades, el primer o segundo oligonucleótido modificado comprende no más de diez modificaciones de azúcar 2'-F. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado comprende no más de cinco modificaciones de azúcar 2'-F.

[0150] En cualquiera de los métodos o usos anteriores, un compuesto comprende un grupo conjugado.

En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al extremo 5' de un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado es un resto diana. En determinadas modalidades, el resto de direccionamiento comprende una o más GalNAc. En determinadas modalidades, una o más GalNAc están unidas a la posición 2' o 3' del anillo de ribosilo. En determinadas modalidades, una o más GalNAc están unidas al nucleósido 5' del oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' de un oligonucleótido modificado se selecciona de las Fórmulas I-VIII o una sal, solvato o hidrato de este, en donde R es el oligonucleótido modificado distinta del nucleósido 5'. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula I y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula I y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula II y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula II y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula III y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula III y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula IV y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula IV y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula V y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula V y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VI y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VI y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VII y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VII y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VIII y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VIII y R' es S.

[0151] En cualquiera de los métodos o usos, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de cualquiera de Ref ID NO: IA0812-821 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 21 nucleósidos enlazados en longitud completamente complementario al primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer

oligonucleótido modificado que consiste en IA0813 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1002. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0818 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1007. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0818 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1068.

[0152] En cualquiera de los métodos o usos, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de cualquiera de los Ref ID NO: IA0864-866 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 21 nucleósidos enlazados en longitud completamente complementario al primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0864 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1059. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de Ref ID NO: IA0818 e IA0864 y un segundo oligonucleótido modificado seleccionado de Ref ID NO: IS1058 e IS1059. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0864 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1059. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0818 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1058.

[0153] En determinadas modalidades el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de Ref ID NO: IA0818 e IA0864 y un segundo oligonucleótido modificado seleccionado de Ref ID NO: IS1058 e IS1059. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0864 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1059. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en IA0818 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en IS1058.

[0154] En determinadas modalidades, el compuesto está en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio. En determinadas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio. En determinadas modalidades, una composición comprende el compuesto de una cualquiera de las modalidades anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0155] En cualquiera de los métodos o usos anteriores, un compuesto o composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior se administra a un individuo en una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas modalidades, un compuesto o composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior se administra a un individuo a un nivel de dosificación suficiente para administrar aproximadamente de 1 a 100 mg/kg de peso corporal del individuo. En determinadas modalidades, un compuesto o composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior se administra a un individuo en una dosis fija de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg. En determinadas modalidades, la composición se administra al individuo una o más veces al día hasta el

nivel de dosificación o dosis fija.

[0156] En cualquiera de los métodos o usos anteriores, un compuesto o composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior se administra a un individuo diariamente, semanalmente, mensualmente, trimestralmente o anualmente. En determinadas modalidades, un compuesto o composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior se administra a un individuo aproximadamente una vez por trimestre (es decir, una vez cada tres meses) hasta aproximadamente una vez por año. En determinadas modalidades, un compuesto o composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior se administra a un individuo aproximadamente una vez por trimestre, aproximadamente una vez cada seis meses o aproximadamente una vez por año hasta aproximadamente una vez por año.

Ciertos compuestos

[0157] En determinados aspectos, la divulgación se refiere a un compuesto que comprende o consiste en un compuesto oligomérico. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico comprende una secuencia de nucleobases complementaria a la de un ácido nucleico diana.

[0158] En determinados aspectos, la divulgación se refiere a un compuesto que comprende o consiste en un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases complementaria a la de un ácido nucleico diana.

[0159] En determinados aspectos, la divulgación se refiere a un compuesto que comprende o consiste en un oligonucleótido antisentido. En determinadas modalidades, el oligonucleótido antisentido tiene una secuencia de nucleobases complementaria a la de un ácido nucleico diana.

[0160] En determinados aspectos, la divulgación se refiere a un compuesto que es un compuesto monocatenario. En determinadas modalidades, el compuesto monocatenario comprende o consiste en un compuesto oligomérico. En determinadas modalidades, dicho compuesto oligomérico comprende o consiste en un oligonucleótido y opcionalmente un grupo conjugado. En determinadas modalidades, el oligonucleótido es un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el oligonucleótido es un oligonucleótido antisentido. En determinadas modalidades, el oligonucleótido u oligonucleótido modificado de un compuesto monocatenario comprende una secuencia de nucleobases autocomplementaria.

[0161] En determinados aspectos, la divulgación se refiere a un compuesto que es un compuesto bicatenario. En determinadas modalidades, el compuesto bicatenario comprende o consiste en un compuesto oligomérico. En determinadas modalidades, el compuesto bicatenario comprende un primer oligonucleótido y un segundo oligonucleótido. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido tiene una región complementaria con un ácido nucleico diana y el segundo oligonucleótido tiene una región complementaria con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el compuesto bicatenario comprende un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado tiene una región complementaria con un ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, el compuesto bicatenario comprende un primer oligonucleótido modificado y un segundo oligonucleótido

modificado. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado tiene una región complementaria con un ácido nucleico diana y el segundo oligonucleótido modificado tiene una región complementaria con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, un oligonucleótido u oligonucleótido modificado de un compuesto bicatenario es un oligonucleótido de ARN.

5 En tales modalidades, la nucleobase de timina en el oligonucleótido modificado se reemplaza por una nucleobase de uracilo.

[0162] En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente comprende un grupo conjugado. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido o el primer oligonucleótido modificado de un compuesto bicatenario comprende un grupo conjugado. En determinadas modalidades, el segundo
10 oligonucleótido o el segundo oligonucleótido modificado de un compuesto bicatenario comprende un grupo conjugado. En determinadas modalidades, un primer oligonucleótido o un primer oligonucleótido modificado y un segundo oligonucleótido o un segundo oligonucleótido modificado de un compuesto bicatenario comprenden cada uno un grupo conjugado.

[0163] En determinadas modalidades, un compuesto tiene una longitud de 14 a 30 nucleósidos enlazados.
15 En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido o el primer oligonucleótido modificado de un compuesto bicatenario tiene una longitud de 14 a 30 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, el segundo oligonucleótido o el segundo oligonucleótido modificado tiene una longitud de 14 a 30 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos u oligonucleótidos modificados de un compuesto bicatenario tienen extremos romos en uno o ambos extremos del
20 compuesto. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos u oligonucleótidos modificados de un compuesto bicatenario incluyen nucleósidos colgantes no complementarios en uno o ambos extremos del compuesto.

[0164] En determinadas modalidades, un compuesto tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14 nucleobases contiguas de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En
25 determinadas modalidades, uno de los oligonucleótidos u oligonucleótidos modificados de un compuesto bicatenario tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14 nucleobases contiguas de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628.

[0165] Los ejemplos de compuestos monocatenarios y bicatenarios incluyen, entre otros, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, ARNip, oligonucleótidos dirigidos a microARN, compuestos
30 basados en ocupación (por ejemplo, compuestos bloqueantes del procesamiento o de la traducción de ARNm y compuestos de empalme) y compuestos monocatenarios y bicatenarios de ARNi monocatenario (por ejemplo, ARN en forma de horquilla pequeña (ARNsh), ARNip monocatenario (ARNss) e imitadores de microARN).

[0166] En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente tiene una secuencia de
35 nucleobases que, cuando se escribe en la dirección 5' a 3', comprende el complemento inverso de la región diana de un ácido nucleico diana al que está dirigido.

oligonucleótido de 21 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 22 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 23 subunidades unidas de longitud. En otras modalidades, un compuesto descrito en el presente comprende un oligonucleótido de 8 a 80, de 12 a 50, de 13 a 30, de 13 a 50, de 14 a 30, de 14 a 50, de 15 a 30, de 15 a 50, de 16 a 30, de 16 a 50, de 17 a 30, de 17 a 50, de 18 a 23, de 18 a 24, de 18 a 25, de 18 a 50, de 19 a 23, de 19 a 30, de 19 a 50, 20 a 23 o de 20 a 30 subunidades unidas. En determinadas modalidades de este tipo, el compuesto descrito en el presente comprende un oligonucleótido 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 subunidades unidas de longitud, o un rango definido por dos cualesquiera de los valores anteriores.

[0168] En determinadas modalidades, el compuesto puede comprender además un resto adicional, tal como un grupo conjugado o un resto de administración. En determinadas modalidades, dichos compuestos son compuestos oligoméricos y el resto adicional está unido a un oligonucleótido. En determinadas modalidades, un grupo conjugado está unido a un nucleósido de un oligonucleótido.

[0169] En determinadas modalidades, los compuestos pueden acortarse o truncarse. Por ejemplo, puede eliminarse una o más subunidades del extremo 5' (truncamiento en 5') o, de manera alternativa, del extremo 3' (truncamiento en 3') de un oligonucleótido.

[0170] En determinadas modalidades, los compuestos pueden alargarse. Por ejemplo, se pueden unir una o más subunidades al extremo 3' o al extremo 5' de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, al menos una subunidad (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 o más subunidades) está unida al extremo 5' de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, al menos una subunidad (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 o más subunidades) está unida al extremo 3' de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, al menos una o más subunidades pueden unirse al extremo 3' o al extremo 5' de un oligonucleótido de un compuesto bicatenario creando un saliente del extremo 3' y/o 5'. En determinadas modalidades, al menos una subunidad (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 o más subunidades) está unida al extremo 5' de ambos oligonucleótidos de un compuesto bicatenario. En determinadas modalidades, al menos una subunidad (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 o más subunidades) está unida al extremo 3' de ambos oligonucleótidos de un compuesto bicatenario. En determinadas modalidades, las subunidades están unidas a ambos oligonucleótidos de un compuesto bicatenario en el mismo extremo (por ejemplo, que las subunidades están unidas al extremo 3' de uno de los oligonucleótidos y las subunidades están unidas al extremo 5'

del otro oligonucleótido). En determinadas modalidades, cuando las subunidades están unidas a ambos oligonucleótidos de un compuesto bicatenario en el mismo extremo, el número de subunidades unidas a cada oligonucleótido es diferente. En determinadas modalidades, cuando las subunidades están unidas a ambos oligonucleótidos de un compuesto bicatenario en el mismo extremo, el número de subunidades unidas a cada oligonucleótido puede ser el mismo o puede ser igual. En determinadas modalidades, cuando las subunidades están unidas a ambos oligonucleótidos de un compuesto bicatenario en el mismo extremo, el número de subunidades unidas a cada oligonucleótido puede ser el mismo o puede ser diferente. Este escenario, donde las subunidades están unidas a ambos oligonucleótidos de un compuesto bicatenario en el mismo extremo, puede ocurrir en uno o ambos extremos de un compuesto bicatenario.

En determinadas modalidades, las subunidades unidas al extremo 3' y/o 5' se modifican.

[0171] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente son oligonucleótidos. En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente son oligonucleótidos modificados. En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente son oligonucleótidos antisentido. En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente son compuestos oligoméricos. En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente son compuestos de ARNi. En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente son compuestos de ARNip.

[0172] En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente puede comprender cualquiera de las secuencias de oligonucleótidos dirigidas a la PKK descritas en el presente. En determinadas modalidades, el compuesto puede ser bicatenario.

[0173] En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido que comprende al menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido que comprende al menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 de las SEQ ID NO: 307, 312 o 626. En determinadas modalidades, el compuesto comprende o un segundo oligonucleótido. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido que comprende al menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 de las SEQ ID NO: 468, 611, 616, 619 o 629. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido que comprende al menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleobases contiguas de las SEQ ID NO: 312 y un segundo oligonucleótido que comprende al menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 de nucleobase contiguas de SEQ ID NO: 619. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido que comprende al menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleobases contiguas de las SEQ ID NO: 626 y un segundo oligonucleótido que comprende al menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 de nucleobase contiguas de SEQ ID NO: 629.

[0174] En determinadas modalidades, el compuesto comprende ribonucleótidos en los que el

oligonucleótido tiene uracilo (U) en lugar de timina (T) para cualquiera de las secuencias proporcionadas aquí. En determinadas modalidades, el compuesto comprende deoxiribonucleótidos en los que el oligonucleótido tiene timina (T) en lugar de uracilo (U) para cualquiera de las secuencias proporcionadas aquí.

5 **Ciertos mecanismos**

[0175] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente comprenden o consisten en oligonucleótidos modificados. En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente comprenden o consisten en oligonucleótidos antisentido. En determinadas modalidades, los compuestos comprenden o consisten en compuestos oligoméricos. En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente son capaces de hibridarse con un ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente afectan selectivamente a uno o más ácidos nucleicos diana. Dichos compuestos comprenden una secuencia de nucleobases que se hibrida con uno o más ácidos nucleicos diana, dando como resultado una o más actividades deseadas y no se hibrida con uno o más ácidos nucleicos no diana o no se hibrida con uno o más ácidos nucleicos no diana en de tal manera que resulte en una importante actividad no deseada.

[0176] En determinadas modalidades, la hibridación de un compuesto descrito en el presente con un ácido nucleico diana da como resultado el reclutamiento de una o más proteínas que provocan la escisión del ácido nucleico diana. Por ejemplo, determinados compuestos descritos en el presente o una porción del compuesto se cargan en un complejo silenciador inducido por ARN (RISC), lo que finalmente resulta en la escisión del ácido nucleico objetivo. Por ejemplo, determinados compuestos descritos en el presente dan como resultado la escisión del ácido nucleico diana por parte de Argonaute. Los compuestos que se cargan en RISC son compuestos de ARNi. Los compuestos de ARNi pueden ser bicatenarios (ARNip) o monocatenarios (ARNss).

[0177] En determinadas modalidades, la hibridación de los compuestos descritos en el presente con un ácido nucleico diana no da como resultado el reclutamiento de una proteína que escinde ese ácido nucleico diana. En dichas determinadas modalidades, la hibridación del compuesto con el ácido nucleico diana produce resulta en la alteración de separar el ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, la hibridación del compuesto con un ácido nucleico diana da como resultado la inhibición de una interacción de unión entre el ácido nucleico diana y una proteína u otro ácido nucleico. En determinadas modalidades de este tipo, la hibridación del compuesto con el ácido nucleico diana da como resultado la alteración del procesamiento del ARN. En dichas determinadas modalidades, la hibridación del compuesto con un ácido nucleico diana produce resulta en la alteración de la traducción del ácido nucleico diana.

[0178] Las actividades resultantes de la hibridación de un compuesto con un ácido nucleico diana se pueden observar directa o indirectamente. En determinadas modalidades, la observación o detección de una actividad implica la observación o detección de un cambio en una cantidad de un ácido nucleico o proteína diana codificada por dicho ácido nucleico diana, un cambio en la proporción de variantes de corte

y empalme de un ácido nucleico o proteína, y/o un cambio fenotípico en una célula o animal.

Determinadas modificaciones

[0179] En determinados aspectos, la divulgación se refiere a compuestos que comprenden o consisten en oligonucleótidos. Los oligonucleótidos consisten en nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos pueden ser ARN o ADN no modificados o pueden estar modificados. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos son oligonucleótidos modificados. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos comprenden al menos un azúcar modificado, una nucleobase modificada o un enlace internucleósido modificado relacionados con un ARN o ADN no modificado. En determinadas modalidades, un oligonucleótido tiene un nucleósido modificado. Un nucleósido modificado puede comprender un azúcar modificado, una nucleobase modificada o tanto un azúcar modificado como una nucleobase modificada. Los oligonucleótidos modificados también pueden incluir modificaciones en los extremos, por ejemplo, modificaciones en el extremo 5' y modificaciones en el extremo 3'.

Modificaciones y motivos del azúcar.

[0180] En determinadas modalidades, un azúcar modificado es un azúcar furanosilo sustituido o un azúcar modificado no bicíclico. En determinadas modalidades, un azúcar modificado es un azúcar modificado bicíclico o tricíclico. En determinadas modalidades, un azúcar modificado es un sustituto del azúcar. Un sustituto de azúcar puede comprender una o más sustituciones descritas en el presente.

[0181] En determinadas modalidades, un azúcar modificado es un furanosilo sustituido o un azúcar modificado no bicíclico. En determinadas modalidades, el azúcar furanosilo es un azúcar ribosilo. En determinadas modalidades, el azúcar furanosilo comprende uno o más grupos sustituyentes, incluidos, entre otros, grupos sustituyentes en las posiciones 2', 3', 4' y 5'.

[0182] En determinadas modalidades, los sustituyentes en la posición 2' incluyen, entre otros, F y OCH₃ ("OMe", "O-metilo" o "metoxi"). En determinadas modalidades, los grupos sustituyentes en la posición 2' adecuados para azúcares modificados no bicíclicos incluyen, entre otros, halo, alilo, amino, azido, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, SCH₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃ y NH₂. En determinadas modalidades, los grupos sustituyentes en la posición 2' incluyen, entre otros, O-alcoxi (C₁-C₁₀), alcoxialquilo, O-alquilo, S-alquilo, N-alquilo, O-alquenilo, S-alquenilo, N-alquenilo, O-alquinilo, S-alquinilo, N-alquinilo, O-alquil-O-alquilo, alquinilo, en donde el alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser alquilo C₁ a C₁₀ sustituido o no sustituido o alquilo C₂ a alquenilo C₁₀ y alquinilo. En determinadas modalidades, los grupos sustituyentes en la posición 2' incluyen, entre otros, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo y O-aralquilo. En determinadas modalidades, estos grupos sustituyentes 2' pueden estar además sustituidos con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro (NO₂), tiol, tioalcoxi, tioalquilo, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo. En determinadas modalidades, los grupos sustituyentes en la posición 2' incluyen, entre otros, O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nSCH₃, y O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂, donde n y m son independientemente de 1 a aproximadamente 10. En determinadas modalidades, los

grupos sustituyentes en la posición 2' incluyen, entre otros, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ("MOE"), $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{ON}(\text{CH}_3)_2$ ("DMAOE"), $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ("DMAEOE") y $\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{CH}_3$ ("NMA").

[0183] En determinadas modalidades, los grupos sustituyentes en la posición 4' adecuados para azúcares modificados no bicíclicos incluyen, entre otros, alcoxi (p. ej., metoxi), alquilo y los descritos en Manoharan et al., WO 2015/106128. En determinadas modalidades, los grupos sustituyentes en la posición 5' adecuados para azúcares modificados no bicíclicos incluyen, entre otros, metilo ("Me") (R o S), vinilo y metoxi. En determinadas modalidades, los sustituyentes descritos en el presente para las posiciones 2', 4' y 5' se pueden agregar a otras posiciones específicas del azúcar. En determinadas modalidades, dichos sustituyentes se pueden agregar a la posición 3' del azúcar en el nucleósido terminal 3' o a la posición 5' del nucleósido terminal 5'. En determinadas modalidades, un azúcar modificado no bicíclico puede comprender más de un sustituyente de azúcar sin puente. En determinadas modalidades de este tipo, los sustituyentes de azúcares modificados no bicíclicos incluyen, entre otros, 5'-Me-2'-F, 5'-Me-2'-OMe (incluidos los isómeros R y S). En determinadas modalidades, los sustituyentes de azúcar modificados incluyen los descritos en Migawa et al., WO 2008/101157 y Rajeev et al., US2013/0203836.

[0184] En determinadas modalidades, un azúcar modificado es un azúcar bicíclico. Un azúcar bicíclico es un azúcar modificado que comprende dos anillos, en donde el segundo anillo se forma mediante un puente que conecta dos de los átomos del primer anillo formando así una estructura bicíclica. En determinadas modalidades, un azúcar bicíclico comprende un sustituyente puente que une dos átomos del anillo furanosilo para formar un segundo anillo. En determinadas modalidades, un azúcar bicíclico no comprende un resto furanosilo. Un "nucleósido bicíclico" ("BNA") es un nucleósido que tiene un azúcar bicíclico. En determinadas modalidades, el azúcar bicíclico comprende un puente entre los átomos del anillo de furanosa 4' y 2'. En determinadas modalidades, el azúcar bicíclico comprende un puente entre los átomos del anillo de furanosa 5' y 3'. En determinadas modalidades de este tipo, el anillo de furanosa es un anillo de ribosa. En determinadas modalidades, los sustituyentes de puente de 4' a 2' incluyen, entre otros, 4'- CH_2 -2', 4'-(CH_2)₂-2', 4'-(CH_2)₃-2', 4'- CH_2 -O-2' ("LNA"), 4'- CH_2 -S-2', 4'-(CH_2)₂-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH₃)-O-2' ("etilo restringido" o "cEt" cuando se encuentra en la configuración S), 4'- CH_2 -O- CH_2 -2', 4'- CH_2 -N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' ("MOE restringido" o "cMOE") y análogos de estos (por ejemplo, Patente estadounidense N.º 7,399,845), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' y análogos de estos (por ejemplo, Patente de EE.UU. N.º 8,278,283), 4'- CH_2 -N(OCH₃)-2' y análogos de estos (p. ej., Patente de EE.UU. No. 8,278,425), 4'- CH_2 -O-N(CH₃)-2' (p. ej., Publicación de Patente de EE.UU. No. 2004/0171570), 4'- CH_2 -N(R)-O-2', en donde R es H, alquilo C₁-C₁₂, o un grupo protector (p. ej., Patente de EE.UU. No. 7,427,672), 4'- CH_2 -C(H)(CH₃)-2' (p. ej., Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118- 134), y 4'- CH_2 -C(=CH₂)-2' y análogos de estos (por ejemplo, Patente de EE.UU. No. 8,278,426). El contenido completo de cada uno de los anteriores se incorpora al presente como referencia. Otras patentes estadounidenses representativas y publicaciones de patentes estadounidenses que enseñan la preparación de nucleótidos de ácido nucleico bicíclico incluyen, entre otras, las siguientes: patentes estadounidenses números 6,268,490; 6,525,191;

6,670,461; 6,770,748; 6,794,499; 6,998,484; 7,053,207; 7,034,133; 7,084,125; 7,399,845; 7,427,672; 7,569,686; 7,741,457; 8,022,193; 8,030,467; 8,278,425; 8,278,426; 8,278,283; US 2008/0039618; and US 2009/0012281, US 2013/0190383 y WO 2013/036868, cuyo contenido completo se incorpora al presente como referencia. Cualquiera de los nucleósidos bicíclicos anteriores puede prepararse con una o más configuraciones estereoquímicas de azúcar que incluyan, por ejemplo, la α -L-ribofuranosa y β -D-ribofuranosa (véase, p. ej., WO 99/14226). Los nucleósidos bicíclicos especificados en el presente están en la configuración β -D, a menos que se especifique lo contrario.

[0185] En determinadas modalidades, un azúcar modificado es un sustituto del azúcar. En determinadas modalidades, un sustituto de azúcar tiene el átomo de oxígeno reemplazado, por ejemplo, con un átomo de azufre, carbono o nitrógeno. En determinadas modalidades de este tipo, el sustituto de azúcar también puede comprender sustituyentes formadores de puente y/o no formadores de puente como se describe en el presente. En determinadas modalidades, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que no tienen 5 átomos. En determinadas dichas modalidades, el sustituto de azúcar comprende un resto ciclobutilo en lugar del azúcar pentofuranosilo. En determinadas modalidades, el sustituto de azúcar comprende un anillo de seis miembros en lugar del azúcar pentofuranosilo. En determinadas modalidades, el sustituto de azúcar comprende un tetrahidropiran ("THP") en lugar del azúcar pentofuranosilo. En determinadas modalidades, el sustituto de azúcar comprende un morfolino en lugar del azúcar pentofuranosilo. Las patentes estadounidenses representativas que enseñan la preparación de tales estructuras de azúcar modificadas incluyen, entre otras, las patentes estadounidenses números 4,981,957; 5,118,800; 5,166,315; 5,185,444; 5,319,080; 5,359,044; 5,393,878; 5,446,137; 5,466,786; 5,514,785; 5,519,134; 5,567,811; 5,576,427; 5,591,722; 5,597,909; 5,610,300; 5,627,053; 5,639,873; 5,646,265; 5,658,873; 5,670,633; 5,700,920; 7,875,733; 7,939,677; 8,088,904; 8,440,803 y 9,005,906, el contenido completo de cada uno de los anteriores se incorpora aquí como referencia.

[0186] En algunas modalidades, los sustitutos de azúcar comprenden restos acíclicos. En determinadas modalidades, el sustituto del azúcar es un ácido nucleico desbloqueado ("UNA"). Una UNA es ácido nucleico acíclico desbloqueado, en donde cualquiera de los enlaces del azúcar ha sido removido, formando un residuo de "azúcar" desbloqueado. En un ejemplo, UNA también abarca un monómero en el que se han eliminado los enlaces entre C1'-C4' (es decir, el enlace covalente carbono-oxígeno-carbono entre los carbonos C1' y C4'). En otro ejemplo, se ha eliminado el enlace C2'-C3' (es decir, el enlace covalente carbono-carbono entre los carbonos C2' y C3') del azúcar. Las publicaciones estadounidenses representativas que enseñan la preparación de UNA incluyen, entre otras, la patente estadounidense N.º 8,314,227; y publicaciones de patentes estadounidenses N.º 2013/0096289; 2013/0011922 y 2011/0313020, cuyo contenido completo se incorpora en el presente como referencia. En determinadas modalidades, los sustitutos de azúcar comprenden ácido peptídico nucleico ("PNA"), ácido butilnucleico acíclico (ver, por ejemplo, Kumar et al., Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 5853-5865) y nucleósidos. y oligonucleótidos descritos en Manoharan et al., US2013/130378, cuyo contenido completo se incorpora

en el presente como referencia. Se conocen en la técnica muchos otros sistemas de anillos sustitutos de azúcares y azúcares bicíclicos y tricíclicos que pueden usarse en nucleósidos modificados.

[0187] En determinados aspectos, la divulgación se refiere a compuestos que comprenden al menos un oligonucleótido en donde los nucleósidos de dicho oligonucleótido comprenden uno o más tipos de azúcares modificados y/o azúcares no modificados dispuestos a lo largo del oligonucleótido o región de este en un patrón definido o "motivo de azúcar". En determinados casos, dichos motivos de azúcar incluyen, entre otros, cualquiera de los patrones de modificaciones de azúcar descritos en el presente.

[0188] En determinadas modalidades, un oligonucleótido comprende un motivo de azúcar gapmer. Un oligonucleótido gapmer comprende o consiste en una región que tiene dos regiones "alares" externas y una región "brecha" central o interna. Las regiones de brecha y alares forman una secuencia contigua de nucleósidos, en donde la mayoría de los azúcares nucleósidos de cada una de las alas difieren de la mayoría de los azúcares nucleósidos del hueco. En determinadas modalidades, las regiones alares comprenden una mayoría de azúcares modificados y el espacio comprende una mayoría de azúcares no modificados. En determinadas modalidades, los nucleósidos de la brecha son desoxinucleósidos. Los compuestos con un motivo de azúcar gapmer se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense 8,790,919, cuyo contenido completo se incorpora en el presente como referencia.

[0189] En determinadas modalidades, uno o ambos oligonucleótidos de un compuesto bicatenario comprenden un motivo de azúcar triplete. Un oligonucleótido con un motivo de azúcar triplete comprende tres modificaciones de azúcar idénticas en tres nucleósidos consecutivos. En determinadas modalidades, el triplete está en o cerca del sitio de escisión del oligonucleótido. En determinadas modalidades, un oligonucleótido de un compuesto bicatenario puede contener más de un motivo de azúcar triplete. En determinadas modalidades, la modificación de azúcar idéntica del motivo de azúcar triplete es una modificación 2'-F. Los compuestos con un motivo de azúcar triplete se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense 10,668,170, cuyo contenido completo se incorpora al presente mediante referencia.

[0190] En determinadas modalidades, uno o ambos oligonucleótidos de un compuesto bicatenario comprenden un motivo de azúcar cuadruplete. Un oligonucleótido con un motivo de azúcar cuadruplete comprende cuatro modificaciones de azúcar idénticas en cuatro nucleósidos consecutivos. En determinadas modalidades, el cuadruplete está en o cerca del sitio de escisión. En determinadas modalidades, un oligonucleótido de un compuesto bicatenario puede contener más de un motivo de azúcar cuadruplete. En determinadas modalidades, la modificación de azúcar idéntica del motivo de azúcar cuadruplete es una modificación 2'-F. Para un compuesto bicatenario que tiene una región dúplex de 19 a 23 nucleótidos de longitud, el sitio de escisión del oligonucleótido antisentido suele estar alrededor de las posiciones 10, 11 y 12 desde el extremo 5'. En determinadas modalidades, el motivo de azúcar cuadruplete está en las posiciones 8, 9, 10, 11; las posiciones 9, 10, 11, 12; las posiciones 10, 11, 12, 13; las posiciones 11, 12, 13, 14; o las posiciones 12, 13, 14, 15 del oligonucleótido sentido, contando desde

el primer nucleósido del extremo 5' del oligonucleótido sentido, o el recuento comenzando desde el primer nucleótido apareado dentro de la región dúplex desde el extremo 5' del oligonucleótido sentido. En determinadas modalidades, el motivo de azúcar cuadruplete está en las posiciones 8, 9, 10, 11; las posiciones 9, 10, 11, 12; las posiciones 10, 11, 12, 13; las posiciones 11, 12, 13, 14; o las posiciones 12, 13, 14, 15 del oligonucleótido antisentido, contando desde el primer nucleósido del extremo 5' del oligonucleótido antisentido, o el recuento comenzando desde el primer nucleótido apareado dentro de la región dúplex desde el extremo 5' del oligonucleótido antisentido. El sitio de escisión puede cambiar según la longitud de la región dúplex del compuesto bicatenario y puede cambiar la posición del cuadruplete en consecuencia.

10 **[0191]** En determinadas modalidades, un oligonucleótido comprende un motivo de azúcar alternante. En determinadas modalidades, uno o ambos oligonucleótidos de un compuesto bicatenario comprenden un motivo de azúcar alternante. Un oligonucleótido con un motivo de azúcar alternante comprende al menos dos modificaciones de azúcar diferentes en donde uno o más nucleósidos consecutivos comprenden una primera modificación de azúcar alterna con uno o más nucleósidos consecutivos que comprenden una
15 segunda modificación de azúcar y uno o más nucleósidos consecutivos que comprenden una tercera modificación de azúcar, etc. Por ejemplo, si A, B y C representan cada uno un tipo de modificación del nucleósido, el motivo alterno puede ser “ABABABABABAB...,” “AABBAABBAABB...,” “AABAABAABAAB...,” “AAABAAABAAAB...,” “AAABBBAAABBB...,” o “ABCABCABCABC...” etc. En determinadas modalidades, el motivo de azúcar alterno se repite para al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,
20 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleobases contiguas a lo largo de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, el motivo de azúcar alternante se compone de dos modificaciones de azúcar diferentes. En determinadas modalidades, el motivo de azúcar alternante comprende modificaciones de azúcar 2'-OMe y 2'-F.

[0192] En determinadas modalidades, cada nucleósido de un oligonucleótido se modifica
25 independientemente con una o más modificaciones de azúcar proporcionadas en el presente. En determinadas modalidades, cada oligonucleótido de un compuesto bicatenario tiene de forma independiente uno o más motivos de azúcar proporcionados en el presente. En determinadas modalidades, un oligonucleótido que contiene un motivo de azúcar está completamente modificado en que cada nucleósido distinto de los nucleósidos que comprenden el motivo de azúcar comprende una
30 modificación de azúcar.

Modificaciones y motivos de la nucleobase.

[0193] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente comprenden oligonucleótidos modificados. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una nucleobase modificada. En determinadas
35 modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que no comprenden una nucleobase, denominado nucleósido abásico.

[0194] En determinadas modalidades, las nucleobases modificadas se seleccionan de: 5-pirimidinas sustituidas, 6-azapirimidinas, pirimidinas sustituidas con alquilo o alquinilo, purinas sustituidas con alquilo y purinas sustituidas con N-2, N-6 y O-6. En determinadas modalidades, las nucleobases modificadas se seleccionan entre: 2-aminopropiladenina, 5-hidroximetilcitosina, 5-metilcitosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-N-metilguanina, 6-N-metiladenina, 2-propiladenina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-propinil ($C\equiv C-CH_3$) uracilo, 5-propinilcitosina, 6-azouracilo, 6-azocitosina, 6-azotimina, 5-ribosiluracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo, 8-amino, 8-tiol, 8-tioalquilo, 8-hidroxilo, 8-aza y otras purinas 8-sustituidas, 5-halo, particularmente, 5-bromo, 5-trifluorometilo, 5-halouracilo y 5-halocitosina, 7-metilguanina, 7-metiladenina, 2-F-adenina, 2-aminoadenina, 7-desazaguanina, 7-desazaadenina, 3-desazaguanina, 3-desazaadenina, 6-N-benzoiladenina, 2-N-isobutirilguanina, 4-N-benzoilcitosina, 4-N-benzoiluracilo, 5-metil 4-N-benzoilcitosina, 5-metil 4-N-benzoiluracilo, bases universales, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases expandidas por tamaño y bases fluoradas. Otras nucleobases modificadas incluyen pirimidinas tricíclicas, tales como 1,3-diazafenoxazina-2-ona, 1,3-diazafenotiazina-2-ona y 9-(2-aminoetoxi)-1,3-diazafenoxazina-2-ona (G-clamp). Las nucleobases modificadas también pueden incluir aquellos en los cuales la base purina o pirimidina se reemplaza con otros heterociclos, por ejemplo, 7-deaza-adenina, 7-deazaguanosina, 2-aminopiridina y 2-piridona.

[0195] Otras nucleobases incluyen las descritas en la patente estadounidense 3,687,808; Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008; The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859; Kroschwitz, J.L., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Capítulo 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302; Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 and 442-443 (Capítulos 6 y 15), cada uno de los cuales se incorpora al presente mediante referencia.

[0196] Las publicaciones que enseñan la preparación de algunas de las nucleobases modificadas mencionadas anteriormente, así como otras nucleobases modificadas incluyen, entre otras, las solicitudes estadounidenses 2003/0158403 y 2003/0175906; Patentes estadounidenses, 4,845,205; 5,130,302; 5,134,066; 5,175,273; 5,367,066; 5,432,272; 5,434,257; 5,457,187; 5,459,255; 5,484,908; 5,502,177; 5,525,711; 5,552,540; 5,587,469; 5,594,121; 5,596,091; 5,614,617; 5,645,985; 5,681,941; 5,811,534; 5,750,692; 5,948,903; 5,587,470; 5,457,191; 5,763,588; 5,830,653; 5,808,027; 6,005,096. 6,015,886; 6,147,200; 6,166,197; 6,166,199; 6,222,025; 6,235,887; 6,380,368; 6,528,640; 6,639,062; 6,617,438; 7,045,610; 7,427,672 y 7,495,088, cuyo contenido completo se incorpora al presente mediante referencia.

[0197] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente comprenden oligonucleótidos. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos comprenden nucleobases modificadas y/o no modificadas dispuestas a lo largo del oligonucleótido o región de este en un patrón o motivo definido. En determinadas modalidades, cada nucleobase está modificada. En determinadas

modalidades, ninguna de las nucleobases está modificada. En determinadas modalidades, cada purina o cada pirimidina está modificada. En determinadas modalidades, cada adenina está modificada. En determinadas modalidades, cada guanina está modificada. En determinadas modalidades, cada timina está modificada. En determinadas modalidades, cada uracilo está modificado. En determinadas modalidades, cada citosina está modificada. En determinadas modalidades, algunas o todas las nucleobases de citosina en un oligonucleótido modificado son 5-metilcitosinas.

[0198] En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden un bloque de nucleobases modificadas. En dichas determinadas modalidades, el bloque está en el extremo 3' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, el bloque está dentro de 3 nucleósidos del extremo 3' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, el bloque está en el extremo 5' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, el bloque está dentro de 3 nucleósidos del extremo 5' del oligonucleótido.

Modificaciones y motivos del enlace internucleósido

[0199] Un enlace fosfodiéster de 3' a 5' es el enlace entre nucleósidos de origen natural de ARN y ADN. En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente tienen uno o más enlaces internucleósidos modificados, es decir, que no se producen de forma natural. Determinados enlaces internucleósidos que no se producen de forma natural pueden impartir propiedades deseables tales como, por ejemplo, una captación celular mejorada, una afinidad mejorada por los ácidos nucleicos diana y estabilidad aumentada en presencia de nucleasas. Los enlaces entre nucleósidos modificados representativos que contienen fósforo incluyen, entre otros, fosfotriésteres, alquilfosfonatos (p. ej., metilfosfonatos), fosforamidatos y fosforotioatos. ("P=S") y fosforoditioatos ("HS-P=S"). Los grupos de enlace internucleósidos representativos que no contienen fósforo incluyen, entre otros, metilenmetilimino (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂), tiodiéster, tionocarbamato (-O-C(=O)(NH)-S-); siloxano (-O-SiH₂-O-); y N,N'-dimetilhidrazina (-CH₂-N((CH₃)-N((CH₃)-). Los expertos en la técnica conocen bien los métodos de preparación de enlaces internucleósidos que contienen fósforo y que no contienen fósforo. Los enlaces internucleósidos neutros incluyen, entre otros, fosfotriésteres, metilfosfonatos, MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), amida-3 (3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'), amida-4 (3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'), formacetal (3'-O-CH₂-O-5'), metoxipropilo, y tioformacetal (3'-S-CH₂-O-5'). Otros enlaces internucleósidos neutros incluyen enlaces no iónicos que comprenden siloxano (dialquilsiloxano), éster de carboxilato, carboxamida, sulfuro, éster de sulfonato y amidas (Ver, por ejemplo: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Capítulos 3 y 4, 40-65). Otros enlaces internucleósidos neutros incluyen enlaces no iónicos que comprenden partes componentes mixtas de N, O, S y CH₂.

[0200] En determinadas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente comprenden al menos un enlace internucleósido modificado. Se puede colocar un enlace internucleósido modificado en cualquier posición de un oligonucleótido. Para compuestos bicatenarios, se puede colocar un enlace internucleósido modificado dentro del oligonucleótido sentido, oligonucleótido antisentido o ambos oligonucleótidos del compuesto bicatenario.

[0201] En determinadas modalidades, la modificación del enlace entre nucleósidos puede ocurrir en cada nucleósido de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, las modificaciones de los enlaces internucleósidos pueden ocurrir en un patrón alterno a lo largo de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, esencialmente cada grupo de enlace nucleósido de un compuesto antisentido es un enlace fosfato entre nucleósidos ($P=O$). En determinadas modalidades, cada grupo de enlace internucleósido de un oligonucleótido modificado es un fosforotioato ($P=S$). En determinadas modalidades, cada grupo de enlace nucleósido de un oligonucleótido modificado se selecciona independientemente de entre un fosforotioato y un enlace nucleósido de fosfato. En determinadas modalidades, el patrón de modificación del enlace internucleósido en cada oligonucleótido de un compuesto bicatenario es el mismo. En determinadas modalidades, el patrón de modificación del enlace internucleósido en cada oligonucleótido de un compuesto bicatenario es diferente. En determinadas modalidades, un compuesto bicatenario comprende de 6 a 8 enlaces internucleósidos modificados. En determinadas modalidades, los 6 a 8 enlaces internucleósidos modificados son enlaces internucleósidos de fosforotioato o enlaces internucleósidos de alquilfosfonato. En determinadas modalidades, el oligonucleótido sentido comprende al menos dos enlaces internucleósidos modificados en uno o ambos del extremo 5' y del extremo 3'. En dichas determinadas modalidades, los enlaces internucleósidos modificados son enlaces internucleósidos de fosforotioato o enlaces internucleósidos de alquilfosfonato. En determinadas modalidades, el oligonucleótido antisentido comprende al menos dos enlaces internucleósidos modificados en uno o ambos del extremo 5' y del extremo 3'. En dichas determinadas modalidades, los enlaces internucleósidos modificados son enlaces internucleósidos de fosforotioato o enlaces internucleósidos de alquilfosfonato.

[0202] En determinadas modalidades, un compuesto bicatenario comprende una región saliente. En determinadas modalidades, un compuesto bicatenario comprende una modificación del enlace internucleósido fosforotioato o alquilfosfonato en la región saliente. En determinadas modalidades, un compuesto bicatenario comprende un enlace internucleótido fosforotioato o alquilfosfonato que une el nucleótido saliente con un nucleótido emparejado que está al lado del nucleótido saliente. Por ejemplo, puede haber al menos dos enlaces internucleósidos de fosforotioato entre los tres nucleósidos terminales, en los que dos de los tres nucleósidos son nucleósidos salientes y el tercero es un nucleósido apareado junto al nucleósido saliente. Estos tres nucleósidos terminales pueden estar en el extremo 3' del oligonucleótido antisentido, el extremo 3' del oligonucleótido sentido, el extremo 5' del oligonucleótido antisentido o el extremo 5' del oligonucleótido antisentido.

[0203] En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más enlaces nucleósidos que tienen centros quirales. Los enlaces internucleósidos representativos quirales incluyen, entre otros, alquilfosfonatos y fosforotioatos. Los oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces internucleósidos que tienen centros quirales se pueden preparar como poblaciones de oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces internucleósidos estereoaleatorios, o como poblaciones de oligonucleótidos modificados comprenden enlaces fosforotioato en configuraciones estereoquímicas

particulares. En determinadas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados comprenden enlaces internucleósidos de fosforotioato en donde todos los enlaces internucleósidos de fosforotioato son estereoaleatorios. Dichos oligonucleótidos modificados se pueden generar usando métodos sintéticos que dan como resultado una selección aleatoria de la configuración estereoquímica de cada enlace fosforotioato. Como entienden bien los expertos en la técnica, cada fosforotioato individual de cada molécula de oligonucleótido individual tiene una estereoconfiguración definida. En determinadas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados se enriquecen con oligonucleótidos modificados que comprenden uno o más enlaces internucleósidos de fosforotioato particulares en una configuración estereoquímica particular seleccionada independientemente. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos el 65 % de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos el 70 % de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos el 80 % de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos el 90 % de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos el 99 % de las moléculas de la población. Dichas poblaciones enriquecidas de oligonucleótidos modificados se pueden generar usando métodos sintéticos conocidos en la técnica, por ejemplo, métodos descritos en Oka et al., JACS 125, 8307 (2003), Wan et al. Nuc. Acid. Res. 42, 13456 (2014) y WO 2017/015555. En determinadas modalidades, una población de oligonucleótidos modificados se enriquece con oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato indicado en la configuración (Sp). En determinadas modalidades, una población de oligonucleótidos modificados se enriquece con oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato en la configuración (Rp).

Grupos conjugados

[0204] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente comprenden o consisten de uno o más oligonucleótidos y, opcionalmente, uno o más grupos conjugados. Los grupos conjugados pueden unirse a uno o ambos extremos de un oligonucleótido y/o en cualquier posición interna. En dichas determinadas modalidades, los grupos terminales están unidos al extremo 3' de un oligonucleótido. En dichas determinadas modalidades, los grupos conjugados están unidos al extremo 5' de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos están unidos covalentemente a uno o más grupos conjugados.

[0205] En determinadas modalidades, los grupos conjugados son grupos terminales unidos a uno o ambos extremos de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al extremo 3' de un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, un grupo conjugado está unido al extremo 5' de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, los grupos terminales incluyen, entre otros, grupos de protección, restos de fosfato, grupos protectores, nucleósidos modificados o no

modificados y dos o más nucleósidos que están modificados o no modificados independientemente, tales como un saliente.

5 **[0206]** En determinadas modalidades, los grupos conjugados modifican una o más propiedades del oligonucleótido al que se unen, que incluyen, entre otros, la farmacodinámica, farmacocinética, estabilidad, actividad, vida media, unión, absorción, distribución tisular, distribución celular, absorción celular, carga y depuración. En determinadas modalidades, los grupos conjugados mejoran la afinidad de un compuesto por una diana seleccionada, por ejemplo, molécula, célula o tipo de célula, compartimento, por ejemplo, un compartimento celular u orgánico, tejido, órgano o región del cuerpo, como, por ejemplo, en comparación a un compuesto en el que no existe tal grupo conjugado. En determinadas modalidades, los
10 grupos conjugados imparten una nueva propiedad al oligonucleótido unido, por ejemplo, fluoróforos o grupos indicadores que permiten la detección del oligonucleótido.

[0207] En determinadas modalidades, los grupos conjugados incluyen, entre otros, intercaladores, moléculas indicadoras, poliaminas, poliamidas, péptidos, carbohidratos, restos de vitaminas, polietilenglicoles, tioéteres, poliéteres, colesterol, tiocolesterol, restos de ácido cólico, folato, lípidos, fosfolípidos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona, adamantano, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas, fluoróforos y tintes.
15

[0208] En determinadas modalidades, los grupos conjugados incluyen un principio farmacológico activo, por ejemplo, aspirina, warfarina, fenilbutazona, ibuprofeno, suprofeno, fen-bufeno, ketoprofeno, (S)-(+)-pranoprofeno, carprofeno, dansilsarcosina, 2,3,5-ácido triyodobenzoico, fingolimod, ácido flufenámico, ácido folínico, una benzotiadiazida, clorotiazida, una diazepina, indometicina, un barbitúrico, una cefalosporina, un fármaco sulfa, un antidiabético, un antibacteriano o un antibiótico.
20

[0209] En determinadas modalidades, los grupos conjugados son restos diana. En determinadas modalidades, un resto de direccionamiento incluye, entre otros, una lectina, glicoproteína, lípido, proteína, péptido, péptido mimético, ligando de receptor, anticuerpo, tiotropina, melanotropina, proteína tensioactiva A, carbohidrato, derivado de carbohidrato, carbohidrato modificado, grupo de carbohidratos, polisacárido, polisacárido modificado o derivado de polisacárido, carbohidrato de mucina, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina (GalNAc), N-acetilglucosamina manosa multivalente, fucosa multivalente, poliaminoácidos glicosilados, galactosa multivalente, transferrina, bisfosfonato, poliglutamato, poliaspartato, un lípido, colesterol, un esteroide, ácido biliar, folato, vitamina B12, vitamina A, biotina o un péptido RGD o mimético de péptido RGD.
25
30

[0210] En determinadas modalidades, los grupos conjugados pueden incluir, entre otros, los grupos conjugados descritos en las siguientes referencias tales como colesterol (p. ej., Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), ácido cólico (p. ej., Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Let., 1994, 4:1053-1060), tioéter, p. ej., hexil-S-tritiltiol (p. ej., Manoharan et al., Ann. NY. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765-2770), tiocolesterol (p. ej., Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538), cadenas alifáticas, p. ej., do-decan-diol o residuos undecilo (p. ej.,
35

Saison-Behmoaras et al., EMBO J, 1991, 10:1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259:327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75: 49-54), fosfolípidos, p. ej., di-hexadecil-rac-glicerol o 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-H-fosfonato de trietilamonio (p. ej., Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783), poliaminas o cadenas de polietilenglicol (p. ej., Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14 :969-973), ácido acético adamantano (p. ej., Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654), palmitilo (p. ej., Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237), resto octadecilamina o hexilamino-carboniloxicolesterol (p. ej., Crooke et al. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937), tocoferol (p. ej., Nishina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220 y Nishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16:734-740), GalNAc y otros carbohidratos (p. ej., Maier et al., Bioconjugate Chemistry, 2003, 14, 18-29; Rensen et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808; WO2009/073809 y patentes estadounidenses 8,106,022; 8,450,467 y 8,828,957; y WO2014/179445; WO2014/179620 y las patentes estadounidenses 9,127,276; 9,181,549 y 10,844,379), cada una de las cuales se incorpora en el presente mediante referencia en su totalidad.

[0211] Los grupos conjugados pueden unirse a oligonucleótidos a través de enlazadores conjugados. En determinadas modalidades, un enlazador conjugado comprende una estructura de cadena, tal como una cadena de hidrocarbilo, o un oligómero de unidades repetidas o una combinación de dichas unidades repetidas. En determinadas modalidades, un enlazador conjugado comprende uno o más grupos seleccionados entre alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamino. En determinadas modalidades, un enlazador conjugado comprende al menos un grupo fósforo. En determinadas modalidades, un enlazador conjugado comprende al menos un grupo fosfato. En determinadas modalidades, un enlazador conjugado incluye al menos un grupo conector neutro. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados incluyen, entre otros, pirrolidina, ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (ADO), 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato de succinimidilo (SMCC) y ácido 6-aminohexanoico (AHEx o AHA). Otros enlazadores conjugados incluyen, entre otros, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, o alquino C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, en los que se incluye una lista no limitante de grupos sustituyentes preferidos, incluye hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro, tiol, tioalcoxi, halógeno, alquilo, arilo, alqueno y alquino. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden de 1 a 10 enlazadores-nucleósidos. En determinadas modalidades, dichos nucleósidos enlazadores pueden ser nucleósidos modificados o no modificados. Normalmente es deseable que los nucleósidos enlazadores se escindan del compuesto después de que alcance un tejido diana. Por consiguiente, los nucleósidos enlazadores del presente pueden unirse entre sí y con el resto del compuesto a través de enlaces escindibles. En el presente, los nucleósidos enlazadores no se consideran parte del oligonucleótido. Por consiguiente, en modalidades en las que un compuesto comprende un oligonucleótido que consiste en un número o rango específico de nucleósidos enlazados y/o un porcentaje de complementariedad específico con un ácido nucleico de referencia y el compuesto también comprende un grupo conjugado que comprende un enlazador

conjugado que comprende enlazador-nucleósidos, esos enlazador-nucleósido no se cuentan para la longitud del oligonucleótido y no se usan para determinar el porcentaje de complementariedad del oligonucleótido para el ácido nucleico de referencia.

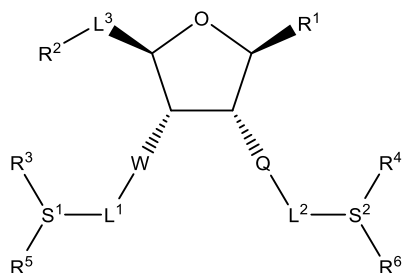
[0212] En determinadas modalidades, los grupos conjugados y los enlazadores conjugados, así como otras modificaciones, incluyen, entre otros, los descritos en las siguientes referencias: US 5,994,517; US 6,300,319; US 6,660,720; US 6,906,182; US 7,262,177; US 7,491,805; US 8,106,022; US 7,723,509; US 9,127,276; US 2006/0148740; US 2011/0123520; WO2013/033230; WO2012/037254, Biessen et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 1846-1852; Lee et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 2011,19, 2494-2500; Rensen et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 37577-37584; Rensen et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808; Sliedregt et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 609-618; Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770; Lee, Carbohydr Res, 1978, 67, 509-514; Connolly et al., J Biol Chem, 1982, 257, 939-945; Pavia et al., Int J Pep Protein Res, 1983, 22, 539-548; Lee et al., Biochem, 1984, 23, 4255-4261; Lee et al., Glycoconjugate J, 1987, 4, 317-328; Toyokuni et al., Tetrahedron Lett, 1990, 31, 2673-2676; Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770; Kim et al., Tetrahedron Lett, 1997, 38, 3487-3490; Lee et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 762-765; Kato et al., Glycohiol, 2001, 11, 821-829; Rensen et al., J Biol Chem, 2001, 276, 37577-37584; Lee et al., Methods Enzymol, 2003, 362, 38-43; Westerlind et al., Glycoconj J, 2004, 21, 227-241; Lee et al., Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(19), 5132-5135; Maierhofer et al., Bioorg Med Chem, 2007, 15, 7661-7676; Khorev et al., Bioorg Med Chem, 2008, 16, 5216-5231; Lee et al., Bioorg Med Chem, 2011, 19, 2494-2500; Kornilova et al., Analyt Biochem, 2012, 425, 43-46; Pujol et al., Angew Chemie Int Ed Engl, 2012, 51, 7445-7448; Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1846-1852; Sliedregt et al., J Med Chem, 1999, 42, 609-618; Rensen et al., J Med Chem, 2004, 47, 5798-5808; Rensen et al., Arterioscler Thromb Vase Biol, 2006, 26, 169-175; van Rossenberg et al., Gene Ther, 2004, 11, 457-464; Sato et al., JAm Chem Soc, 2004, 126, 14013-14022; Lee et al., J Org Chem, 2012, 77, 7564-7571; Biessen et al., FASEB J, 2000, 14, 1784-1792; Rajur et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 935-940; Duff et al., Methods Enzymol, 2000, 313, 297-321; Maier et al., Bioconjug Chem, 2003, 14, 18-29; Jayaprakash et al., Org Lett, 2010, 12, 5410-5413; Manoharan, Antisense Nucleic Acid Drug Dev, 2002, 12, 103-128; Merwin et al., Bioconjug Chem, 1994, 5, 612-620; Tomiya et al., Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281; las Solicitudes internacionales WO1998/013381; WO2011/038356; WO1997/046098; WO2008/098788; WO2004/101619; WO2012/037254; WO2011/120053; WO2011/100131; WO2011/163121; WO2012/177947; WO2013/033230; WO2013/075035; WO2012/083185; WO2012/083046; WO2009/082607; WO2009/134487; WO2010/144740; WO2010/148013; WO1997/020563; WO2010/088537; WO2002/043771; WO2010/129709; WO2012/068187; WO2009/126933; WO2004/024757; WO2010/054406; WO2012/089352; WO2012/089602; WO2013/166121; WO2013/165816; las Patentes estadounidenses 4,751,219; 7,582,744; 8,552,163; 8,137,695; 6,908,903; 6,383,812; 7,262,177; 6,525,031; 5,994,517; 6,660,720; 6,300,319; 7,723,509; 8,106,022; 7,491,805; 7,491,805; 8,541,548; 8,344,125; 8,313,772; 8,349,308;

8,450,467; 8,501,930; 8,158,601; 7,262,177; 6,906,182; 6,620,916; 8,435,491; 8,404,862; 7,851,615; las Solicitudes de patentes estadounidenses publicadas US2011/0097264; US2011/0097265; US2013/0004427; US2003/0119724; US2011/0207799; US2012/0035115; US2012/0230938; US2005/0164235; US2006/0183886; US2012/0136042; US2012/0095075; US2013/0109817; 5 US2006/0148740; US2008/0206869; US2012/0165393; US2012/0101148; US2013/0121954; US2011/0123520; US2003/0077829; US2008/0108801 y US2009/0203132; cada una de las cuales se incorpora al presente en su totalidad.

Determinados restos diana

[0213] En determinadas modalidades, un compuesto proporcionado en el presente comprende un grupo 10 conjugado. En determinadas modalidades, un oligonucleótido proporcionado en el presente comprende un grupo conjugado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado es un resto diana. En determinadas modalidades, el resto de direccionamiento comprende una o más GalNAc. En determinadas modalidades, una o más GalNAc están unidas a una o más posiciones en un anillo de furanosa. En determinadas modalidades, una o más GalNAc están unidas a la posición 2' o 3' anillo de furanosa. En 15 determinadas modalidades, el anillo de furanosa es una subunidad del oligonucleótido. En determinadas modalidades, el anillo de furanosa es el azúcar nucleósido 5' de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, el anillo de furanosa es el azúcar nucleósido 5' de un oligonucleótido sentido. En determinadas modalidades, un compuesto u oligonucleótido comprende una o más subunidades con la siguiente fórmula o una sal, solvato o hidrato de este:

20



Fórmula IX

en donde:

R¹ es H, adenina, guanina, timina, citosina, uracilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o un 25 isómero de nucleobase;
R² es la secuencia de oligonucleótidos;
L¹ es alquilo o alquil-C(=O)-NH-alquilo;
L² es alquilo o alquil-C(=O)-NH-alquilo;
L³ es un enlace, un enlace fosfodiéster, un enlace fosforotioato, un triazol, un tetrazol, una amida, 30 una amida inversa, un carbamato, un carbonato, urea, O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, grupo N sustituido, alquilo, alquenilo, dienilo, alquinilo, heteroalquilo, fosfato;

R^3 es H, $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$;

R^4 es H, $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_k-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$;

R^5 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$;

R^6 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$;

5 W y Q son cada uno independientemente O, NH,CH_2 o CH_2O ;

S^1 y S^2 son cada uno independientemente $C(R^7)$ o N, en donde cada caso de R^7 es independientemente H, alquilo, heteroalquilo o halógeno;

j es un número entero del 1 al 10, inclusive;

k es un número entero del 1 al 10, inclusive;

10 m es un número entero del 1 al 10, inclusive; y

n es un número entero del 1 al 10, inclusive.

[0214] En determinadas modalidades, R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son iguales. En determinadas modalidades, R^3 , R^5 , y R^6 son iguales. En determinadas modalidades, R^3 o R^4 es H.

[0215] En determinadas modalidades, L^1 y L^2 son iguales.

15 **[0216]** En determinadas modalidades, L^1 y L^2 son cada uno independientemente alquilo; R^3 es H, $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$; R^4 es H, $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_k-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$; R^5 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$; y R^6 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$.

20 **[0217]** En determinadas modalidades, L^1 y L^2 son cada uno independientemente alquilo- $C(=O)-NH$ -alquilo; R^3 es H, $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$; R^4 es H, $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_k-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$; R^5 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$; y R^6 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$.

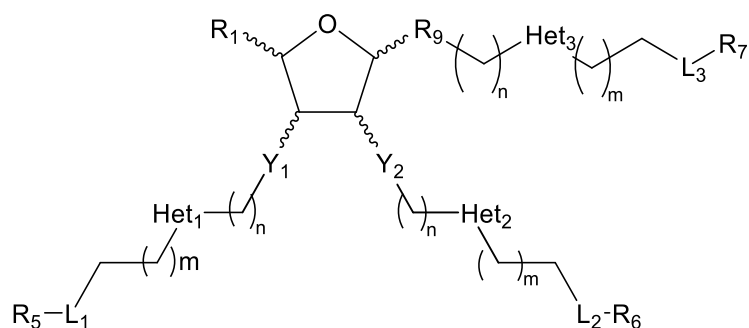
25

[0218] En determinadas modalidades, R^4 es H.

[0219] En determinadas modalidades, L^1 y L^2 son cada uno independientemente alquilo; R^3 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$; R^4 es H; R^5 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$; y R^6 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$.

[0220] En determinadas modalidades, L^1 y L^2 son cada uno independientemente alquil- $C(=O)-NH$ -alquilo; R^3 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$; R^4 es H; R^5 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$; y R^6 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$, o $-C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc$.

35 **[0221]** En determinadas modalidades, R^3 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$; R^4 es H; R^5 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$; y R^6 es $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$.



Fórmula XI

en donde:

cada n es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

cada m es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada o es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

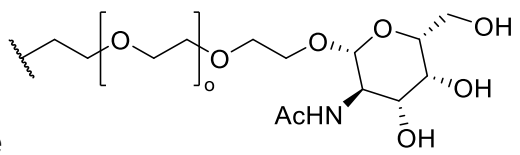
cada uno de L₁, L₂ y L₃ está independientemente ausente, C(=O), o C(=O)NH;

cada Y₁ es independientemente O, CH(R^a), S, S(=O), S(=O)₂, NH, grupo N sustituido, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)₂-O-, P(=O)(=S)-O, P(=S)₂-O, -O-P(=O)₂-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-P(=S)₂-O-, -O-P(=O)₂-
 , -O-P(=O)(=S)-, -O-P(=S)₂-;

cada Y₂ es independientemente O, CH(R^b), S, S(=O), S(=O)₂, NH, grupo N sustituido, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)₂-O-, P(=O)(=S)-O, P(=S)₂-O, -O-P(=O)₂-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-P(=S)₂-O-, -O-P(=O)₂-
 , -O-P(=O)(=S)-, -O-P(=S)₂-;

cada uno de Het₁, Het₂ y Het₃ es independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R¹ es la secuencia de oligonucleótidos unida por un enlace, un enlace fosfodiéster, un enlace fosforotioato, un triazol, un tetrazol, una amida, una amida inversa, un carbamato, un carbonato, urea, alquilo o heteroalquilo;



cada R₅, R₆ y R₇ es independientemente

R₉ es heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a es independientemente H, alquilo, halo, OR^c o SR^c;

cada R^b es independientemente H, alquilo, halo, OR^c o SR^c; y

cada R^c es independientemente H o alquilo.

[0225] En determinadas modalidades, la subunidad se selecciona de las Fórmulas I a VIII o una sal, solvato o hidrato de estas, en donde R es el oligonucleótido modificado distinta del nucleósido 5'. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es la Fórmula I y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósidos 5' del oligonucleótido modificado es la Fórmula I y R' es S. En

- determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula II y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula II y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula III y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula III y R' es S. En
- 5 determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula IV y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula IV y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula V y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula V y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VI y R' es O. En
- 10 determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VI y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VII y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VII y R' es S. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VIII y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VIII y R' es S.
- 15 ***Ácidos nucleicos diana y regiones diana***
- [0226]** En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente comprenden o consisten en un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a un ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, el ácido nucleico diana es una molécula de ARN endógeno. En determinadas modalidades, el ácido nucleico diana codifica una proteína. En determinadas modalidades, el ácido
- 20 nucleico diana es no codificante. En determinadas modalidades de este tipo, el ácido nucleico diana se selecciona de un ARNm y un pre-ARNm, incluidas regiones intrónicas, exónicas y no traducidas. En determinadas modalidades, el ARN diana es un ARNm. En determinadas modalidades, el ácido nucleico diana es un pre-ARNm. En dichas determinadas modalidades, la región diana está completamente dentro de un exón. En dichas determinadas modalidades, la región diana está completamente dentro de un intrón.
- 25 En determinadas modalidades, la región objetivo abarca una unión intrón/exón. En determinadas modalidades, la región diana está al menos 50 % dentro de un intrón.
- [0227]** En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente se hibridan con un ácido nucleico de PKK. El mecanismo más común de hibridación implica la formación de enlaces de hidrógeno entre nucleobases complementarias de las moléculas de ácido nucleico. La hibridación puede producirse
- 30 en condiciones variables. Las condiciones de hibridación dependen de la secuencia y se determinan según la naturaleza y la composición de las moléculas de ácido nucleico a hibridarse. Los métodos para determinar si una secuencia se hibrida específicamente con un ácido nucleico diana son bien conocidos en la técnica. En determinadas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente se hibridan específicamente con un ácido nucleico de PKK.
- 35 **[0228]** Las secuencias de nucleótidos que codifican PKK incluyen, entre otras, la siguiente: Número de acceso a GENBANK NM_000892.5 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 1), NG_012095.2

truncado de 23529..54493 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 2), XM_017008181.1 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 3), NC_000004.12 truncado de 186215714 a 186258477 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 4), NM_001318394.2 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 5) y NM_001318396.2 (incorporado en el presente como SEQ ID NO: 6).

5 **Complementariedad**

[0229] Los oligonucleótidos proporcionados en el presente pueden tener un porcentaje de complementariedad definido con un ácido nucleico particular, una región diana, un oligonucleótido o una porción de estos. Se pueden tolerar nucleobases no complementarias siempre que el oligonucleótido siga siendo capaz de hibridarse específicamente con el ácido nucleico, oligonucleótido o porción de este. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos que se proporcionan en la presente o una parte específica de estos, son al menos, o son hasta 70 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % complementarios con respecto a un ácido nucleico diana, una región diana, un oligonucleótido o una parte especificada de estos. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos proporcionados en el presente, o una porción especificada de estos, son del 70 % al 75 %, del 75 % al 80 %, del 80 % al 85 %, del 85 % al 90 %, del 90 % al 95 %, del 95 % al 100 %, o cualquier número entre estos rangos, complementario a un ácido nucleico diana, una región diana, un oligonucleótido o una porción especificada de este. El porcentaje de complementariedad de un oligonucleótido con un ácido nucleico diana, una región diana, un oligonucleótido o una porción específica de este se puede determinar usando métodos de rutina. Por ejemplo, un oligonucleótido en el que 18 de 20 nucleobases de oligonucleótido sean complementarias con respecto a una región diana y que, por lo tanto, se hibridaría de manera específica, representaría un 90 por ciento de complementariedad. En este ejemplo, las nucleobases no complementarias restantes pueden agruparse o intercalarse con nucleobases complementarias y no necesitan ser contiguas entre sí o con respecto a nucleobases complementarias. Así, un oligonucleótido con 18 nucleobases de longitud y cuatro nucleobases no complementarias flanqueadas por dos regiones de complementariedad total con respecto al ácido nucleico diana tendría en total un 77,8 % de complementariedad con respecto al ácido nucleico diana. El porcentaje de complementariedad de un oligonucleótido con una región de un ácido nucleico diana, una región diana, un oligonucleótido o una porción específica de este se puede determinar de forma rutinaria usando programas BLAST (herramientas básicas de búsqueda de alineamiento local, por sus siglas en inglés) conocidos en la técnica. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos descritos en el presente, o porciones específicas de estos, son completamente complementarios (es decir, 100 % complementarios) a un ácido nucleico diana, una región diana, un oligonucleótido o una porción específica de este. Por ejemplo, un oligonucleótido puede ser completamente complementario a un ácido nucleico diana, una región diana, un oligonucleótido o una porción específica de este. Como se usa en el presente, "completamente complementario" significa que cada nucleobase de un oligonucleótido es complementaria a la nucleobase correspondiente de un ácido nucleico diana, una región diana, un oligonucleótido, o una

porción especificada de este. Por ejemplo, un oligonucleótido de 20 nucleobases es totalmente complementario con respecto a una secuencia diana con una longitud de 400 nucleobases, siempre que haya una parte de 20 nucleobases correspondiente del ácido nucleico diana que sea totalmente complementaria con respecto al compuesto. "Totalmente complementario" también puede usarse en referencia a una parte especificada del primer y/o el segundo ácido nucleico. Por ejemplo, una parte de 20 nucleobases de un oligonucleótido de 30 nucleobases puede ser "totalmente complementaria" con respecto a una región de 20 nucleobases de una secuencia diana con una longitud de 400 nucleobases. La parte de 20 nucleobases del compuesto de 30 nucleobases es totalmente complementaria con respecto a la secuencia diana si la secuencia diana tiene una parte de 20 nucleobases correspondiente donde cada nucleobase es complementaria con respecto a la parte de 20 nucleobases del compuesto. Al mismo tiempo, el compuesto de 30 nucleobases en su totalidad puede ser totalmente complementario o no con respecto a la secuencia diana, dependiendo de si las 10 nucleobases restantes del compuesto también son complementarias con respecto a la secuencia diana.

[0230] En determinadas modalidades, los oligonucleótidos descritos en el presente comprenden una o más nucleobases no coincidentes con respecto a un ácido nucleico diana, una región diana, un oligonucleótido o una porción específica de este. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos descritos en el presente con una longitud de hasta 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleobases comprenden no más de 4, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 nucleobase no complementaria con respecto a un ácido nucleico diana, o una parte especificada de este. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos descritos en el presente con una longitud de hasta 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleobases comprenden no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 nucleobase no complementaria con respecto a un ácido nucleico diana, una región diana, un oligonucleótido o una parte especificada de este. En determinadas modalidades, la falta de coincidencia está en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 desde el extremo 5' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, la falta de coincidencia está en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, 13 o 14 desde el extremo 3' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, el desajuste forma un par de bases oscilantes con una nucleobase correspondiente en el ácido nucleico diana. Por ejemplo, en determinadas modalidades, la falta de coincidencia forma un par de bases oscilantes seleccionado entre hipoxantina (nucleobase de inosina) y uracilo (par de bases I:U); guanina y uracilo (par de bases G:U); hipoxantina y adenina (par de bases I:A); e hipoxantina y citosina (par de bases I:C). Por consiguiente, en determinadas modalidades, una nucleobase no coincidente en un oligonucleótido comprende hipoxantina, guanina o uracilo.

[0231] En determinadas modalidades, los oligonucleótidos descritos en el presente pueden ser complementarios a una porción de un ácido nucleico. Tal como se usa en la presente, "parte" hace referencia a una cantidad definida de nucleobases contiguas dentro de una región de un ácido nucleico. Una "parte" también puede hacer referencia a una cantidad definida de nucleobases contiguas de un

oligonucleótido. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos son complementarios a al menos una porción de un ácido nucleico de 8 nucleobases. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos son complementarios a al menos una porción de un ácido nucleico de 9 nucleobases. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos son complementarios a al menos una porción de un ácido nucleico de 10 nucleobases. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos son complementarios a al menos una porción de un ácido nucleico de 11 nucleobases. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos son complementarios a al menos una porción de un ácido nucleico de 12 nucleobases. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos son complementarios a al menos una porción de un ácido nucleico de 13 nucleobases. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos son complementarios a al menos una porción de un ácido nucleico de 14 nucleobases. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos son complementarios a al menos una porción de un ácido nucleico de 15 nucleobases. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos son complementarios a al menos una porción de un ácido nucleico de 16 nucleobases. También se contemplan oligonucleótidos complementarios con respecto al menos a una parte de 9, 10, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o más nucleobases de un ácido nucleico, o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores. En determinadas modalidades, el oligonucleótido es un oligonucleótido antisentido. En determinadas modalidades, una parte del oligonucleótido antisentido se compara con una parte de igual longitud del ácido nucleico objetivo. En determinadas modalidades, una parte de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleobases se compara con una parte de igual longitud del ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, el oligonucleótido es un oligonucleótido sentido. En determinadas modalidades, una parte del oligonucleótido sentido se compara con una parte de igual longitud de un oligonucleótido antisentido. En determinadas modalidades, una parte de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleobases de un oligonucleótido sentido se compara con una parte de igual longitud de un oligonucleótido antisentido.

Identidad

[0232] Los oligonucleótidos proporcionados en el presente también pueden tener un porcentaje de identidad definido con un ácido nucleico particular, una región diana, un oligonucleótido o una porción especificada de estos. Tal como se usa en la presente, un oligonucleótido es idéntico a una secuencia descrita en la presente si tiene la misma capacidad de formar pares de nucleobases. Por ejemplo, un ADN que contiene timidina en lugar de uracilo en una secuencia de ARN descrita se consideraría idéntico a la secuencia de ARN, ya que tanto el uracilo como la timidina se emparejan con la adenina. También se contemplan versiones acotadas y alargadas de los compuestos que se describen en la presente, así como compuestos con bases no idénticas en relación con los compuestos que se proporcionan en la presente. Las bases no idénticas pueden ser adyacentes entre sí o estar dispersas a través del compuesto. El porcentaje de identidad de un oligonucleótido se calcula de acuerdo con la cantidad de bases con emparejamientos de bases idénticos con respecto a la secuencia con la que se compara. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos descritos en el presente, o partes de estos, son, o son al menos, 70 %,

75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idénticos a uno o más de los ácidos nucleicos, oligonucleótidos, o una parte de estos, que se describen en la presente. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos descritos en el presente documento son aproximadamente 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticos, o cualquier porcentaje entre dichos valores, a un ácido nucleico u oligonucleótido particular, o porción de este.

[0233] En determinadas modalidades, un oligonucleótido puede tener una o más nucleobases no coincidentes. En dichas determinadas modalidades, la falta de coincidencia está en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 desde el extremo 5' del oligonucleótido. En dichas determinadas modalidades, la falta de coincidencia está en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, 13 o 14 desde el extremo 3' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, una parte del oligonucleótido se compara con una parte de igual longitud del ácido nucleico objetivo. En determinadas modalidades, una parte de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleobases se compara con una parte de igual longitud del ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, el oligonucleótido es un oligonucleótido sentido. En determinadas modalidades, una parte del oligonucleótido sentido se compara con una parte de igual longitud del ácido nucleico objetivo. En determinadas modalidades, una parte de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleobases se compara con una parte de igual longitud del ácido nucleico diana.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

[0234] Se pueden mezclar los compuestos descritos en el presente con sustancias inertes o activas farmacéuticamente aceptables para la preparación de formulaciones o composiciones farmacéuticas. Las composiciones y los métodos para la formulación de composiciones farmacéuticas dependen de diversos criterios que incluyen, entre otros, la vía de administración, el grado de la enfermedad o la dosis que se ha de administrar. Determinadas modalidades proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos o una sal de estos. En determinadas modalidades, los compuestos descritos son oligonucleótidos antisentido. En determinadas modalidades, los compuestos son compuestos oligoméricos. En determinadas modalidades, los compuestos comprenden o consisten de uno o más oligonucleótidos modificados. En dichas determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende uno o más compuestos y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable adecuado. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos y una solución salina estéril. En determinadas modalidades, dicha composición farmacéutica consiste de un compuesto y una solución salina estéril. En determinadas modalidades, la solución salina estéril es solución salina de calidad farmacéutica. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos y agua estéril. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica consiste de un compuesto y una solución salina estéril. En determinadas modalidades, el agua estéril es agua de calidad farmacéutica. En determinadas modalidades, una

composición farmacéutica comprende uno o más compuestos y solución salina amortiguada con fosfato (PBS). En determinadas modalidades, una composición farmacéutica consiste de un compuesto y una solución PBS estéril. En determinadas modalidades, el PBS estéril es PBS de calidad farmacéutica.

[0235] Un compuesto descrito en el presente dirigido a PKK puede utilizarse en composiciones farmacéuticas mediante la combinación del compuesto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, un diluyente farmacéuticamente aceptable es el agua, tal como agua estéril adecuada para la inyección. Por consiguiente, en una modalidad, en los métodos que se describen en la presente se emplea una composición farmacéutica que comprende un compuesto dirigido a PKK y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, el diluyente farmacéuticamente aceptable es agua. En determinadas modalidades, el compuesto comprende o consiste de uno o más oligonucleótidos modificados proporcionados en el presente.

[0236] Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos proporcionados en el presente abarcan cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable, o sales de esos ésteres, o cualquier otro oligonucleótido que, a partir de la administración a un animal, incluido un ser humano, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito biológicamente activo o un residuo de este. En determinadas modalidades, los compuestos descritos son oligonucleótidos antisentido. En determinadas modalidades, los compuestos son compuestos oligoméricos. En determinadas modalidades, el compuesto comprende o consiste de uno o más oligonucleótidos modificados. Por consiguiente, por ejemplo, la descripción también se dirige a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de esos profármacos, y otros bioequivalentes. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, entre otros, sales de sodio y potasio. Un profármaco puede incluir la incorporación de nucleósidos adicionales en uno o ambos extremos de un compuesto que sean escindidos por nucleasas endógenas dentro del cuerpo, para formar el compuesto activo. En determinadas modalidades, los compuestos o las composiciones comprenden además un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos

[0238] Los siguientes ejemplos describen el proceso para identificar los mejores compuestos dirigidos a PKK. Determinados compuestos se distinguen por tener alta potencia y tolerabilidad.

[0239] Los siguientes ejemplos sirven sólo para ilustrar los compuestos descritos en el presente y no pretenden limitarlos. Los siguientes ejemplos y el listado de secuencias relacionado que acompaña esta presentación puede identificar cada secuencia como "ARN" o "ADN" según sea necesario, sin embargo, como se divulga en el presente, esas secuencias pueden someterse a cualquier combinación de modificaciones químicas. El experto en la técnica se dará cuenta fácilmente que la designación de una secuencia como "ARN" o "ADN" en algunos casos es arbitraria. Por ejemplo, un oligonucleótido que

comprende un nucleósido con un resto azúcar de 2'-OH y una base de timina puede describirse como un ADN con un azúcar modificado (2'-OH por el 2'-H natural del ADN) o como un ARN con una base modificada (uracilo metilado en lugar del uracilo natural del ARN). Por consiguiente, se pretende que las secuencias de ácido nucleico que se proporcionan en la presente, que incluyen, entre otros, las del listado de secuencias, abarquen ácidos nucleicos que contengan cualquier combinación de ARN y/o ADN natural o modificado, lo cual incluye, entre otros, aquellos ácidos nucleicos con nucleobases modificadas.

[0240] Cada una de las referencias citadas en la presente solicitud se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

[0241] A menos que se indique lo contrario en una tabla de química de compuestos separada a continuación, los compuestos no están modificados. Las abreviaturas para modificaciones químicas se proporcionan en la Tabla 1 a continuación. IA e IS en Ref ID NO: identifican una cadena antisentido y una cadena sentido de un compuesto, respectivamente.

Tabla 1
Nomenclatura química

Abreviatura	Estructura
"m"	Modificación del azúcar 2'-O-metilo (p. ej., mA, mG, mC, mU)
"f"	Modificación del azúcar 2'-F (p. ej., fA, fG, fC, fU)
"*"	Un enlace fosforotioato internucleósido
","	Un enlace fosfato internucleósido
"dQ"	Desoxirribosa abásica invertida
"H1"	Fórmula I
"H2"	Fórmula II
"H4"	Fórmula III
"H6"	Fórmula IV
"H7"	Fórmula V
"H9"	Fórmula VI
"Hd"	Fórmula VII
HI	Fórmula VIII

Ejemplo 1: inhibición de PKK en células HEK-293T

[0242] Se sembraron células HEK-293T en medios libres de antibióticos a razón de 20 000 células/pocillo en placas de 96 pocillos de paredes blancas. Al día siguiente, las células se cotransfectaron con 50 ng de PKK-siCHECK-2 y compuesto de PKK 10 nM usando Lipofectamine 2000 (cada transfección se realizó por triplicado). Luego, las células se incubaron a 37 °C/5 % de CO₂ durante 48 horas.

[0243] Se utilizó el ensayo Dual-Luciferase Reporter 1000 (Promega Cat#E1980) para evaluar la

expresión de luciferasa de luciérnaga y renilla según las instrucciones del kit. La expresión de luciferasa de luciérnaga y renilla se midió utilizando un luminímetro. La luciferasa de Renilla fue la lectura de la expresión del gen PKK, mientras que la luciérnaga sirvió como control interno. Todas las lecturas de renilla de cada pocillo se normalizaron a su lectura de luciérnaga correspondiente para obtener una proporción renilla:luciérnaga. Las proporciones obtenidas para cada pocillo de compuesto transfectado se normalizaron aún más con respecto a las proporciones obtenidas para las células que no se transfectaron con el compuesto. Estas células no transfectadas sirvieron como control 100 %. La inhibición de PKK se determinó comparando la expresión de PKK con las células no transfectadas y se informó como % de inhibición de PKK (Tablas 2-4).

10

Tabla 2
Inhibición del ARNm de PKK mediante compuestos bicatenarios dirigidos a la SEQ ID NO: 1

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1839	171	191	UUACAUC CCCACCU CUGAAGA	10	UCUUCAG AGGUGGG GAUGUAA	314	70
RD1840	172	192	UCUACAU CCCCACC UCUGAAG	11	CUUCAGA GGUGGGG AUGUAGA	315	56
RD1841	173	193	AGCUACA UCCCCAC CUCUGAA	12	UUCAGAG GUGGGGA UGUAGCU	316	34
RD1842	174	194	AAGCUAC AUCCCCA CCUCUGA	13	UCAGAGG UGGGGAU GUAGCUU	317	53
RD1843	175	195	UAAGCUA CAUCCCC ACCUCUG	14	CAGAGGU GGGGAUG UAGCUUA	318	64
RD1844	176	196	UGAAGCU ACAUCCC CACCUCU	15	AGAGGUG GGGAUGU AGCUUCA	319	71

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1845	177	197	UGGAAGC UACAUCC CCACCUC	16	GAGGUGG GGAUGUA GCUUCCA	320	70
RD1846	178	198	AUGGAAG CUACAUC CCCACCU	17	AGGUGGG GAUGUAG CUUCCA	321	81
RD1847	179	199	UAUGGAA GCUACAU CCCCACC	18	GGUGGGG AUGUAGC UUCCAUA	322	74
RD1848	180	200	ACAUGGA AGCUACA UCCCCAC	19	GUGGGGA UGUAGCU UCCAUGU	323	64
RD1849	181	201	UACAUGG AAGCUAC AUCCCCA	20	UGGGGAU GUAGCUU CCAUGUA	324	74
RD1850	182	202	UUACAUG GAAGCUA CAUCCCC	21	GGGGAUG UAGCUUC CAUGUAA	325	70
RD1851	232	252	UACCUUG GGUGGAA UGUGCAC	22	GUGCACA UUCCACC CAAGGUA	326	77
RD1852	233	253	ACACCUU GGGUGGA AUGUGCA	23	UGCACAU UCCACCC AAGGUGU	327	62
RD1853	234	254	AACACCU UGGGUGG AAUGUGC	24	GCACAUU CCACCCA AGGUGUU	328	72
RD1854	237	257	UCAAACAC CUUGGGU GGAAUG	25	CAUUCCA CCCAAGG UGUUUGA	329	61

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1855	238	258	AGCAAACA CCUUGGG UGGAAU	26	AUUCCAC CCAAGGU GUUUGCU	330	51
RD1856	241	261	AAUAGCAA ACACCUU GGGUGG	27	CCACCCA AGGUGUU UGCUAUU	331	82
RD1857	242	262	UAAUAGC AAACACCU UGGGUG	28	CACCCAA GGUGUUU GCUAUUA	332	62
RD1858	243	263	UGAAUAG CAAACACC UUGGGU	29	ACCCAAG GUGUUUG CUAUUCA	333	91
RD1859	245	265	ACUGAAU AGCAAACA CCUUGG	30	CCAAGGU GUUUGCU AUUCAGU	334	91
RD1860	246	266	AACUGAA UAGCAAA CACCUUG	31	CAAGGUG UUUGCUA UUCAGUU	335	94
RD1861	247	267	AAACUGAA UAGCAAA CACCUU	32	AAGGUGU UUGCUAU UCAGUUU	336	90
RD1862	248	268	AAAACUGA AUAGCAAA CACCU	33	AGGUGUU UGCUAUU CAGUUUU	337	91
RD1863	249	269	UAAAACU GAAUAGC AAACACC	34	GGUGUUU GCUAUUC AGUUUUA	338	92
RD1864	250	270	AGAAAACU GAAUAGC AAACAC	35	GUGUUUG CUAUUCA GUUUUCU	339	90

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1865	254	274	UGGAAGA AAACUGAA UAGCAA	36	UUGCUAU UCAGUUU UCUUCCA	340	91
RD1866	262	282	UAACUUG CUGGAAG AAAACUG	37	CAGUUUU CUUCCAG CAAGUUA	341	89
RD1867	284	304	UCUUUUC UCCAUGU CAUUGAU	38	AUCAAUG ACAUGGA GAAAAGA	342	93

Tabla 3

Inhibición del ARNm de PKK mediante compuestos bicatenarios dirigidos a la SEQ ID NO: 1

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1868	287	307	AAACCUUUUCUC CAUGUCAUU	39	AAUGACAUGG AGAAAAGGUU U	343	65
RD1869	288	308	UAAACCUUUUCU CCAUGUCAU	40	AUGACAUGGA GAAAAGGUUU A	344	44
RD1870	484	504	UACCUUUUUUGG CAUUCUUCA	41	UGAAGAAUGC CAAAAAAGGU A	345	66
RD1871	489	509	UGGUGCACCUUU UUUGGCAUU	42	AAUGCCAAAA AAGGUGCAC CA	346	45

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1872	662	682	ACCAAUUUCUGA AAGGGCACA	43	UGUGCCCUU UCAGAAAUUG GU	347	66
RD1873	663	683	AACCAAUUUCUG AAAGGGCAC	44	GUGCCCUUU CAGAAAUUGG UU	348	50
RD1874	691	711	UCAAGAUGCUGG AAGAUGUUC	45	GAACAUCUUC CAGCAUCUU GA	349	49
RD1875	867	887	AGGAACUUGGUG UGCCACUUU	46	AAAGUGGCAC ACCAAGUUCC U	350	17
RD1876	868	888	UAGGAACUUGGU GUGCCACUU	47	AAGUGGCACA CCAAGUUCCU A	351	52
RD1877	869	889	AGAGGAACUUGG UGUGCCACU	48	AGUGGCACA CCAAGUUCCU CU	352	70
RD1878	870	890	UAGAGGAACUUG GUGUGCCAC	49	GUGGCACAC CAAGUUCCUC UA	353	68
RD1879	871	891	UUAGAGGAACUU GGUGUGCCA	50	UGGCACACCA AGUUCCUCUA A	354	38
RD1880	876	896	UAGGAGUAGAGG AACUUGGUG	51	CACCAAGUUC CUCUACUCCU A	355	75
RD1881	877	897	UGAGGAGUAGAG GAACUUGGU	52	ACCAAGUUCC UCUACUCCUC A	356	69

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1882	878	898	UUGAGGAGUAGA GGAACUUGG	53	CCAAGUCCU CUACUCCUCA A	357	85
RD1883	879	899	UUUGAGGAGUAG AGGAACUUG	54	CAAGUCCUC UACUCCUCA A	358	82
RD1884	880	900	UCUUGAGGAGUA GAGGAACUU	55	AAGUCCUCU ACUCCUCAAG A	359	69
RD1885	881	901	UUCUUGAGGAGU AGAGGAACU	56	AGUCCUCUA CUCCUCAAGA A	360	68
RD1886	882	902	UUUCUUGAGGAG UAGAGGAAC	57	GUCCUCUA CUCCUCAAGA AA	361	63
RD1887	883	903	UUUUCUUGAGGA GUAGAGGAA	58	UCCUCUACU CCUCAAGAAA A	362	71
RD1888	886	906	UUGUUUUCUUGA GGAGUAGAG	59	CUCUACUCCU CAAGAAAACA A	363	64
RD1889	887	907	UGUGUUUUCUUG AGGAGUAGA	60	UCUACUCCUC AAGAAAACAC A	364	75
RD1890	888	908	UGGUGUUUUCUU GAGGAGUAG	61	CUACUCCUCA AGAAAACACC A	365	88
RD1891	920	940	UCUUUUGCAGGU UAAAAGGCU	62	AGCCUUUUAA CCUGCAAAG A	366	88

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1892	936	956	AGGGUUCAGGUA AAGUUCUUU	63	AAAGAACUUU ACCUGAACCC U	367	58
RD1893	937	957	UAGGGUUCAGGU AAAGUUCUU	64	AAGAACUUUA CCUGAACCCU A	368	83
RD1894	938	958	UCAGGGUUCAGG UAAAGUUCU	65	AGAACUUUAC CUGAACCCU GA	369	78
RD1895	939	959	UGCAGGGUUCAG GUAAAGUUC	66	GAACUUUACC UGAACCCUG CA	370	76
RD1924	1060	1080	UAAGUGAAAAAC UGACAGCGA	95	UCGCUGUCA GUUUUUCAC UUA	399	77
RD1925	1061	1081	AUAAGUGAAAA CUGACAGCG	96	CGCUGUCAG UUUUUCACUU AU	400	73
RD1926	1062	1082	AAUAAGUGAAAA ACUGACAGC	97	GCUGUCAGU UUUUCACUUA UU	401	81
RD1927	1065	1085	AAGAAUAAGUGA AAACUGAC	98	GUCAGUUUU UCACUUAUUC UU	402	58
RD1928	1066	1086	AAAGAAUAAGUG AAAAACUGA	99	UCAGUUUUU CACUUAUUCU UU	403	43
RD1929	1070	1090	UAGUAAAGAAUA AGUGAAAAA	100	UUUUUCACUU AUUCUUUACU A	404	0

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1930	1071	1091	UGAGUAAAGAAU AAGUGAAAA	101	UUUUCACUUA UUCUUUACUC A	405	4
RD1931	1072	1092	UGGAGUAAAGAA UAAGUGAAA	102	UUUCACUUAU UCUUUACUCC A	406	8
RD1932	1073	1093	UGGGAGUAAAGA AUAAGUGAA	103	UUCACUUAUU CUUUACUCCC A	407	65
RD1933	1074	1094	UUGGGAGUAAAG AAUAAGUGA	104	UCACUUAUUC UUUACUCCCA A	408	75
RD1934	1075	1095	UCUGGGAGUAAA GAAUAAGUG	105	CACUUAUUCU UUACUCCCAG A	409	85
RD1935	1076	1096	UUCUGGGAGUAA AGAAUAAGU	106	ACUUAUUCUU UACUCCCAGA A	410	69
RD1936	1077	1097	UUUCUGGGAGUA AAGAAUAAG	107	CUUAUUCUUU ACUCCCAGAA A	411	75
RD1937	1078	1098	UCUUCUGGGAGU AAAGAAUAA	108	UUAUUCUUUA CUCCCAGAAG A	412	55
RD1938	1080	1100	AGUCUUCUGGGA GUAAAGAAU	109	AUUCUUUACU CCCAGAAGAC U	413	53
RD1939	1081	1101	UAGUCUUCUGGG AGUAAAGAA	110	UUCUUUACUC CCAGAAGACU A	414	58

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1940	1085	1105	UUUACAGUCUUC UGGGAGUAA	111	UUACUCCCAG AAGACUGUAA A	415	75
RD1941	1086	1106	UCUUACAGUCUU CUGGGAGUA	112	UACUCCCAGA AGACUGUAAG A	416	80
RD1942	1087	1107	UCCUUACAGUCU UCUGGGAGU	113	ACUCCCAGAA GACUGUAAG GA	417	53
RD1943	1109	1129	UAAGAAACACUU ACACUUCUC	114	GAGAAGUGU AAGUGUUUC UUA	418	85
RD1944	1110	1130	UUAAGAAACACU UACACUUCU	115	AGAAGUGUAA GUGUUUCUU AA	419	87
RD1945	1111	1131	UUUAAGAAACAC UUACACUUC	116	GAAGUGUAA GUGUUUCUU AAA	420	77
RD1946	1117	1137	UAUAAUCUUAAG AAACACUUA	117	UAAGUGUUU CUUAAGAUUA UA	421	84
RD1947	1141	1161	AUCCUAGUUGGA GAACCAUCC	118	GGAUGGUUC UCCAACUAGG AU	422	77
RD1948	1142	1162	AAUCCUAGUUGG AGAACCAUC	119	GAUGGUUCU CCAACUAGGA UU	423	82
RD1949	1167	1187	UAGAGCUCCCUU GUGUCCCAU	120	AUGGGACACA AGGGAGCUC UA	424	86

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1950	1168	1188	UCAGAGCUCCCU UGUGUCCCA	121	UGGGACACAA GGGAGCUCU GA	425	73
RD1951	1170	1190	AACCAGAGCUCC CUUGUGUCC	122	GGACACAAG GGAGCUCUG GUU	426	74
RD1952	1171	1191	UAACCAGAGCUC CCUUGUGUC	123	GACACAAGG GAGCUCUGG UUA	427	32
RD1953	1172	1192	UUAACCAGAGCU CCCUUGUGU	124	ACACAAGGGA GCUCUGGUU AA	428	64
RD1954	1174	1194	UAGUAACCAGAG CUCCCUUGU	125	ACAAGGGAG CUCUGGUUA CUA	429	78
RD1955	1175	1195	AGAGUAACCAGA GCUCCCUUG	126	CAAGGGAGC UCUGGUUAC UCU	430	81
RD1956	1179	1199	UCAAAGAGUAAC CAGAGCUCC	127	GGAGCUCUG GUUACUCUU UGA	431	61
RD1957	1196	1216	UCCAGUGUUACA CAAUCUCAA	128	UUGAGAUUG UGUAACACUG GA	432	85
RD1958	1197	1217	UCCCAGUGUUAC ACAAUCUCA	129	UGAGAUUGU GUAACACUG GGA	433	71
RD1959	1200	1220	UGUCCCCAGUGU UACACAAUC	130	GAUUGUGUA ACACUGGGG ACA	434	70

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1960	1261	1281	UCCCAAGAAGAG UUUGUCCU	131	AGGAACAAAC UCUUCUUGG GA	435	37
RD1961	1262	1282	UCCCCAAGAAGA GUUUGUCC	132	GGAACAAACU CUUCUUGGG GA	436	40
RD1962	1263	1283	UCCCCAAGAAG AGUUUGUUC	133	GAACAAACUC UUCUUGGGG AA	437	25
RD1963	1264	1284	UCUCCCCAAGAA GAGUUUGUU	134	AACAAACUCU UCUUGGGGA GA	438	2
RD1964	1265	1285	UUCUCCCCAAGA AGAGUUUGU	135	ACAAACUCUU CUUGGGGAG AA	439	0
RD1965	1266	1286	ACUCUCCCCAAG AAGAGUUUG	136	CAAACUCUUC UUGGGGAGA GU	440	0
RD1966	1268	1288	UCACUCUCCCCA AGAAGAGUU	137	AACUCUUCUU GGGGAGAGU GA	441	12
RD1967	1269	1289	UCCACUCUCCCC AAGAAGAGU	138	ACUCUUCUU GGGGAGAGU GGA	442	8
RD1968	1272	1292	AGGGCCACUCUC CCCAAGAAG	139	CUUCUUGGG GAGAGUGGC CCU	443	0
RD1969	1273	1293	UAGGGCCACUCU CCCCAAGAA	140	UUCUUGGGG AGAGUGGCC CUA	444	11

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1970	1274	1294	UCAGGGCCACUC UCCCCAAGA	141	UCUUGGGGA GAGUGGCC UGA	445	42
RD1971	1343	1363	UUGGUGUCCUAU GAGUGACCC	142	GGGUCACUC AUAGGACACC AA	446	60
RD1972	1344	1364	ACUGGUGUCCUA UGAGUGACC	143	GGUCACUCA UAGGACACCA GU	447	37
RD1973	1347	1367	UCCACUGGUGUC CUAUGAGUG	144	CACUCAUAGG ACACCAGUG GA	448	43
RD1974	1348	1368	ACCCACUGGUGU CCUAUGAGU	145	ACUCAUAGGA CACCAGUGG GU	449	8
RD1975	1349	1369	UACCCACUGGUG UCCUAUGAG	146	CUCAUAGGAC ACCAGUGGG UA	450	59
RD1976	1381	1401	UGAAGCCCAUCA AAGCAGUGG	147	CCACUGCUU UGAUGGGCU UCA	451	77
RD1977	1425	1445	ACAGAUUUAAAA UGCCACUAU	148	AUAGUGGCA UUUUAAAUCU GU	452	78
RD1978	1426	1446	UACAGAUUUAAA AUGCCACUA	149	UAGUGGCAU UUUAAAUCUG UA	453	91
RD1979	1427	1447	UGACAGAUUUAA AAUGCCACU	150	AGUGGCAUU UUAAAUCUGU CA	454	90

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1980	1428	1448	UUGACAGAUUUA AAAUGCCAC	151	GUGGCAUUU UAAAUCUGUC AA	455	83
RD1981	1429	1449	UCUGACAGAUUU AAAAUGCCA	152	UGGCAUUUU AAAUCUGUCA GA	456	90
RD1982	1430	1450	UUCUGACAGAUU UAAAAUGCC	153	GGCAUUUUAA AUCUGUCAGA A	457	68
RD1983	1431	1451	UGUCUGACAGAU UAAAAAUGC	154	GCAUUUUAAA UCUGUCAGA CA	458	72
RD1984	1436	1456	UGUAAUGUCUGA CAGAUUUAA	155	UAAAAUCUGU CAGACAUUAC A	459	92
RD1985	1441	1461	UCUUUUGUAAUG UCUGACAGA	156	UCUGUCAGA CAUUACAAAA GA	460	92
RD1986	1513	1533	AUAUCAUGAUUC CCUUCUGAG	157	CUCAGAAGG GAAUCAUGAU AU	461	63
RD1987	1516	1536	UCGAUAUCAUGA UUCCCUUCU	158	AGAAGGGAAU CAUGAUAUUCG A	462	71
RD1988	1517	1537	UGCGAUUAUCAUG AUUCCCUUC	159	GAAGGGAAU CAUGAUAUUCG CA	463	80
RD1989	1518	1538	AGGCGAUUAUCAU GAUUCCCUU	160	AAGGGAAUCA UGAUAUUCGC CU	464	77

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1990	1545	1565	AAUUCAAAGGAG CCUGGAGUU	161	AACUCCAGGC UCCUUUGAAU U	465	61
RD1991	1546	1566	UAAUUCAAAGGA GCCUGGAGU	162	ACUCCAGGC UCCUUUGAAU UA	466	55
RD1992	1547	1567	UUAUUCAAAGG AGCCUGGAG	163	CUCCAGGCU CCUUUGAAUU AA	467	65
RD1993	1548	1568	UGUAAUCAAAG GAGCCUGGA	164	UCCAGGCUC CUUUGAAUUA CA	468	51
RD1994	1549	1569	UUGUAAUUCAAA GGAGCCUGG	165	CCAGGCUCC UUUGAAUUAC AA	469	82
RD1995	1550	1570	AGUGUAAUUCAA AGGAGCCUG	166	CAGGCUCCU UUGAAUUACA CU	470	74
RD1996	1551	1571	UAGUGUAAUUCA AAGGAGCCU	167	AGGCUCCUU UGAAUUACAC UA	471	80
RD1997	1552	1572	UCAGUGUAAUUC AAAGGAGCC	168	GGCUCCUUU GAAUUACACU GA	472	71
RD1998	1557	1577	UGAAUUCAGUGU AAUUCAAAG	169	CUUUGAAUUA CACUGAAUUC A	473	0
RD1999	1567	1587	AUUGGUUUUUGG AAUUCAGUG	170	CACUGAAUUC CAAAAACCAA U	474	88

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2000	1568	1588	UAUUGGUUUUUG GAAUUCAGU	171	ACUGAAUUCC AAAAACCAAU A	475	91
RD2001	1570	1590	UAUAUUGGUUUU UGGAAUUCA	172	UGAAUUCCAA AAACCAUAU A	476	77
RD2002	1571	1591	UCAUAUUGGUUU UUGGAAUUC	173	GAAUUCCAA AACCAUAUG A	477	83
RD2003	1575	1595	UUAGGCAUAUUG GUUUUUGGA	174	UCCAAAACCC AAUAUGCCUA A	478	70
RD2004	1576	1596	UGUAGGCAUAUU GGUUUUUGG	175	CCAAAACCA AUAUGCCUAC A	479	63
RD2005	1577	1597	AGGUAGGCAUAU UGGUUUUUG	176	CAAAAACCAA UAUGCCUACC U	480	52
RD2006	1578	1598	AAGGUAGGCAUA UUGGUUUUU	177	AAAAACCAAU AUGCCUACCU U	481	71
RD2007	1579	1599	UAAGGUAGGCAU AUUGGUUUU	178	AAAACCAAUA UGCCUACCU UA	482	77
RD2008	1580	1600	UGAAGGUAGGCA UAUUGGUUU	179	AAACCAUAU GCCUACCUU CA	483	0
RD2009	1581	1601	UGGAAGGUAGGC AUAUUGGUU	180	AACCAUAUG CCUACCUUCC A	484	66

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2010	1588	1608	UCACCUUUGGAA GGUAGGCAU	181	AUGCCUACCU UCCAAAGGU GA	485	65
RD2011	1591	1611	UUGUCACCUUUG GAAGGUAGG	182	CCUACCUUCC AAAGGUGACA A	486	37
RD2012	1592	1612	UGUGUCACCUUU GGAAGGUAG	183	CUACCUUCCA AAGGUGACAC A	487	57
RD2013	1593	1613	UUGUGUCACCUU UGGAAGGUA	184	UACCUUCCAA AGGUGACACA A	488	22
RD2014	1849	1869	UUGAUGCCCACC AAACGCCAC	185	GUGGCGUUU GGUGGGCAU CAA	489	18
RD2015	1880	1900	UUCCCUGCGGG CACAGCCUUC	186	GAAGGCUGU GCCCGCAGG GAA	490	36
RD2016	1889	1909	ACCAGGUUGCUC CCUGCGGGC	187	GCCCGCAGG GAGCAACCU GGU	491	-6
RD2017	1890	1910	UACCAGGUUGCU CCCUGCGGG	188	CCCGCAGGG AGCAACCUG GUA	492	45
RD2018	1891	1911	ACACCAGGUUGC UCCCUGCGG	189	CCGCAGGGA GCAACCUGG UGU	493	51
RD2019	1892	1912	UACACCAGGUUG CUCCCUGCG	190	CGCAGGGAG CAACCUGGU GUA	494	51

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2020	1893	1913	AGACACCAGGUU GCUCCCUGC	191	GCAGGGAGC AACCUGGUG UCU	495	2
RD2021	1894	1914	UAGACACCAGGU UGCUCUCCUG	192	CAGGGAGCA ACCUGGUGU CUA	496	67
RD2022	1895	1915	UUAGACACCAGG UUGCUCUCCU	193	AGGGAGCAA CCUGGUGUC UAA	497	85
RD2023	1896	1916	UGUAGACACCAG GUUGCUCUCC	194	GGGAGCAAC CUGGUGUCU ACA	498	75
RD2024	1897	1917	UUGUAGACACCA GGUUGCUCUCC	195	GGAGCAACC UGGUGUCUA CAA	499	55
RD2025	1907	1927	AGCGACUUUGGU GUAGACACC	196	GGUGUCUAC ACCAAAGUCG CU	500	66
RD2026	1922	1942	UCAGUCCAUGUA CUCAGCGAC	197	GUCGCUGAG UACAUGGACU GA	501	69
RD2027	1923	1943	UCCAGUCCAUGU ACUCAGCGA	198	UCGCUGAGU ACAUGGACU GGA	502	71
RD2028	1924	1944	AUCCAGUCCAUG UACUCAGCG	199	CGCUGAGUA CAUGGACUG GAU	503	75
RD2029	1941	1961	UCUGUGUUUUCU CUAAAAUCC	200	GGAUUUUAG AGAAAACACA GA	504	73

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2030	1942	1962	UUCUGUGUUUUC UCUAAAAUC	201	GAUUUUAGA GAAAACACAG AA	505	67
RD2031	1943	1963	UCUCUGUGUUUU CUCUAAAAU	202	AUUUUAGAGA AAACACAGAG A	506	68
RD2032	1944	1964	UGCUCUGUGUUU UCUCUAAAA	203	UUUUAGAGAA AACACAGAGC A	507	71
RD2033	1945	1965	UUGCUCUGUGUU UUCUCUAAA	204	UUUAGAGAAA ACACAGAGCA A	508	82
RD2034	1950	1970	UAUCACUGCUCU GUGUUUUCU	205	AGAAAACACA GAGCAGUGA UA	509	72
RD2035	1953	1973	UUCCAUCACUGC UCUGUGUUU	206	AAACACAGAG CAGUGAUGG AA	510	81

Tabla 4

Inhibición del ARNm de PKK mediante compuestos bicatenarios dirigidos a la SEQ ID NO: 1

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1896	940	960	UGGCAGGGUUCA GGUAAAGUU	67	AACUUUA CCUGAAC CCUGCCA	371	44

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1897	941	961	AUGGCAGGGUUC AGGUAAAGU	68	ACUUUAC CUGAACC CUGCCAU	372	41
RD1898	943	963	UAAUGGCAGGGU UCAGGUAAA	69	UUUACCU GAACCCU GCCAUUA	373	75
RD1899	944	964	AGAAUGGCAGGG UUCAGGUAA	70	UUACCUG AACCCUG CCAUUCU	374	67
RD1900	945	965	UAGAAUGGCAGG GUUCAGGUA	71	UACCUGA ACCCUGC CAUUCUA	375	73
RD1901	946	966	UUAGAAUGGCAG GGUUCAGGU	72	ACCUGAA CCCUGCC AUUCUAA	376	72
RD1902	947	967	UUUAGAAUGGCA GGGUUCAGG	73	CCUGAAC CCUGCCA UUCUAAA	377	79
RD1903	948	968	UUUUAGAAUGGC AGGGUUCAG	74	CUGAACC CUGCCAU UCUAAAA	378	80
RD1904	949	969	AUUUUAGAAUGG CAGGGUUCA	75	UGAACCC UGCCAUU CUAAAAU	379	79
RD1905	950	970	AAUUUUAGAAUG GCAGGGUUC	76	GAACCCU GCCAUUC UAAAAUU	380	67
RD1906	951	971	AAAUUUUAGAAUG GCAGGGUU	77	AACCCUG CCAUUCU AAAAUUU	381	57

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1907	952	972	UAAAUUUUAGAAU GGCAGGGU	78	ACCCUGC CAUUCUA AAAUUUA	382	74
RD1908	953	973	UUAAAUUUUAGAA UGGCAGGG	79	CCCUGCC AUUCUAA AAUUUAA	383	84
RD1909	954	974	UGUAAAUUUUAGA AUGGCAGG	80	CCUGCCA UUCUAAA AUUUACA	384	83
RD1910	957	977	UCGGGUAAAUUU UAGAAUGGC	81	GCCAUUC UAAAAUU UACCCGA	385	81
RD1911	958	978	UCCGGGUAAAUU UUAGAAUGG	82	CCAUUCU AAAAUUU ACCCGGA	386	78
RD1912	989	1009	UACAUUCAAUUCU UCUCCUCC	83	GGAGGA GAAGAAU UGAAUGU A	387	73
RD1913	990	1010	UCACAUUCAAUUC UUCUCCUC	84	GAGGAGA AGAAUUG AAUGUGA	388	91
RD1914	992	1012	AGUCACAUUCAAU UCUUCUCC	85	GGAGAAG AAUUGAA UGUGACU	389	77
RD1915	1017	1037	UGCAAACAUUCAC UCCUUUAA	86	UUAAAGG AGUGAAU GUUUGCA	390	85
RD1916	1050	1070	ACUGACAGCGAA UCAUCUUUG	87	CAAAGAU GAUUCGC UGUCAGU	391	93

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD1917	1051	1071	AACUGACAGCGAA UCAUCUUU	88	AAAGAUG AUUCGCU GUCAGUU	392	92
RD1918	1052	1072	AAACUGACAGCGA AUCAUCUU	89	AAGAUGA UUCGCU GUCAGUU U	393	91
RD1919	1053	1073	AAAACUGACAGCG AAUCAUCU	90	AGAUGAU UCGCUG UCAGUUU U	394	81
RD1920	1054	1074	AAAAACUGACAGC GAAUCAUC	91	GAUGAUU CGCUGU CAGUUUU U	395	93
RD1921	1057	1077	UUGAAAAACUGAC AGCGAAUC	92	GAUUCGC UGUCAGU UUUUCAA	396	91
RD1922	1058	1078	AGUGAAAAACUGA CAGCGAAU	93	AUUCGCU GUCAGUU UUUCACU	397	85
RD1923	1059	1079	AAGUGAAAAACUG ACAGCGAA	94	UUCGCU GUCAGUU UUUCACU U	398	93
RD2036	1954	1974	UUUCCAUCACUG CUCUGUGUU	207	AACACAG AGCAGUG AUGGAAA	511	69
RD2037	2037	2057	UGCUCAGAAUUU GACUUGAAC	208	GUUCAAG UCAAAUU CUGAGCA	512	0

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2038	2038	2058	AGGCUCAGAAUU UGACUUGAA	209	UUCAAGU CAAAUUC UGAGCCU	513	0
RD2039	2039	2059	UAGGCUCAGAAU UUGACUUGA	210	UCAAGUC AAAUUCU GAGCCUA	514	0
RD2040	2040	2060	UCAGGCUCAGAA UUUGACUUG	211	CAAGUCA AAUUCUG AGCCUGA	515	0
RD2041	2041	2061	UCCAGGCUCAGA AUUUGACUU	212	AAGUCAA AUUCUGA GCCUGG A	516	0
RD2042	2043	2063	UCCCCAGGCUCA GAAUUUGAC	213	GUCAAAU UCUGAGC CUGGGG A	517	0
RD2043	2067	2087	UCUCCAUGCUIIU GCAGAUGAG	214	CUCAUCU GCAAAGC AUGGAGA	518	0
RD2044	2070	2090	UACUCUCCAUGC UUUGCAGAU	215	AUCUGCA AAGCAUG GAGAGUA	519	0
RD2045	2071	2091	UCACUCUCCAUG CUUUGCAGA	216	UCUGCAA AGCAUGG AGAGUGA	520	11
RD2046	2072	2092	UCCACUCUCCAU GCUUUGCAG	217	CUGCAAA GCAUGGA GAGUGG A	521	16

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2047	2073	2093	UGCCACUCUCCA UGCUUUGCA	218	UGCAAAG CAUGGAG AGUGGCA	522	28
RD2048	2074	2094	AUGCCACUCUCC AUGCUUUGC	219	GCAAAGC AUGGAGA GUGGCA U	523	28
RD2049	2075	2095	UAUGCCACUCUC CAUGCUUUG	220	CAAAGCA UGGAGA GUGGCA UA	524	35
RD2050	2076	2096	AGAUGCCACUCU CCAUGCUUU	221	AAAGCAU GGAGAG UGGCAUC U	525	0
RD2051	2131	2151	UAUUGUCCUCAG CAGCUCUGA	222	UCAGAGC UGCUGA GGACAAU A	526	0
RD2064	172	192	UCUACAUCCCCAC UUCUGAAG	223	CUUCAGA AGUGGG GAUGUAG A	527	48
RD2065	173	193	AGCUACAUCCCCA UCUCUGAA	224	UUCAGAG AUGGGG AUGUAGC U	528	45
RD2066	175	195	UAAGCUACAUCCC UACCUCUG	225	CAGAGGU AGGGAU GUAGCUU A	529	47

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2067	176	196	UGAAGCUACAUC CUCACCUCU	226	AGAGGU GAGGAU GUAGCUU CA	530	65
RD2068	177	197	UGGAAGCUACAU CUCCACCUC	227	GAGGUG GAGAUGU AGCUUCC A	531	66
RD2069	178	198	AUGGAAGCUACA UUCCCACCU	228	AGGUGG GAAUGUA GCUUCCA U	532	83
RD2070	181	201	UACAUGGAAGCU AUAUCCCCA	229	UGGGGA UAUAGCU UCCAUGU A	533	79
RD2071	242	262	UAAUAGCAAACAC UUUGGGUG	230	CACCCAA AGUGUUU GCUAUUA	534	10
RD2072	243	263	UGAAUAGCAAACA UCUUGGGU	231	ACCCAAG AUGUUUG CUAUUCA	535	90
RD2073	245	265	ACUGAAUAGCAAA UACCUUGG	232	CCAAGGU AUUUGCU AUUCAGU	536	82
RD2074	249	269	UAAAACUGAAUAG UAAACACC	233	GGUGUU UACUAUU CAGUUUU A	537	74

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2075	288	308	UAAACCUUUUCUC UAUGUCAU	234	AUGACAU AGAGAAA AGGUUUA	538	48
RD2076	312	332	UAACACUAUCUUU UAAGAAGC	235	GCUUCUU AAAAGAU AGUGUUA	539	0
RD2077	316	336	UCUGUAACACUAU UUUUCAAG	236	CUUGAAA AAUAGUG UUACAGA	540	0
RD2078	438	458	AAUUGACUCCUC UUAUAUCAA	237	UUGAUAU AAGAGGA GUCAAUU	541	85
RD2079	440	460	AAAAUUGACUCCU UUCAUAUC	238	GAUAUGA AAGGAGU CAAUUUU	542	76
RD2080	442	462	UUAAAAUUGACUC UUCUCAUA	239	UAUGAGA AGAGUCA AUUUUAA	543	63
RD2081	443	463	AUUAAAAUUGACU UCUCUCAU	240	AUGAGAG AAGUCAA UUUUAAU	544	29
RD2082	445	465	ACAUUAAAAUUGA UUCCUCUC	241	GAGAGGA AUCAAUU UUA AUGU	545	28
RD2083	473	493	UCAUUCUUCAACA UUGCUAAC	242	GUUAGCA AUGUUGA AGAAUGA	546	82
RD2084	475	495	UGGCAUUCUUCA AUACUGCUA	243	UAGCAGU AUUGAAG AAUGCCA	547	71

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2085	478	498	UUUUGGCAUUCU UUAACACUG	244	CAGUGUU AAAGAAU GCCAAAA	548	86
RD2086	631	651	UAGAAUCCAGAUU UCACGUUA	245	UAACGUG AAAUCUG GAUUCUA	549	52
RD2087	637	657	UUCAGUGAGAAU CUAGAUUCC	246	GGAAUCU AGAUUCU CACUGAA	550	65
RD2088	926	946	UAAAGUUCUUUU GUAGGUUAA	247	UUAACCU ACAAAAG AACUUUA	551	0
RD2089	932	952	UUCAGGUAAAGU UUUUUUGCA	248	UGCAAAA AAACUUU ACCUGAA	552	8
RD2090	943	963	UAAUGGCAGGGU UUAGGUAAA	249	UUUACCU AAACCCU GCCAUUA	553	82
RD2091	950	970	AAUUUUAGAAUG GUAGGGUUC	250	GAACCCU ACCAUUC UAAAAUU	554	81
RD2092	969	989	UAAAGUCAACUCC UGGGUAAA	251	UUUACCC AGGAGUU GACUUUA	555	50
RD2093	970	990	UCAAAGUCAACUC UCGGGUAA	252	UUACCCG AGAGUUG ACUUUGA	556	65
RD2094	971	991	UCCAAAGUCAACU UCCGGGUA	253	UACCCGG AAGUUGA CUUUGGA	557	84

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2095	985	1005	UUCAAUUCUUCU CUUCCAAAG	254	CUUUGGA AGAGAAG AAUUGAA	558	91
RD2096	986	1006	AUUCAAUUCUUCU UCUCCAAA	255	UUUGGA GAAGAAG AAUUGAA U	559	80
RD2097	1020	1040	UUUGGCAAACAU UUACUCCUU	256	AAGGAGU AAAUGUU UGCCAAA	560	92
RD2098	1050	1070	ACUGACAGCGAA UUAUCUUUG	257	CAAAGAU AAUUCGC UGUCAGU	561	92
RD2099	1058	1078	AGUGAAAAACUGA UAGCGAAU	258	AUUCGCU AUCAGUU UUUCACU	562	74
RD2100	1062	1082	AAUAAGUGAAAAA UUGACAGC	259	GCUGUCA AUUUUUC ACUUAUU	563	78
RD2101	1087	1107	UCCUUACAGUCU UUUGGGAGU	260	ACUCCCA AAAGACU GUAAGGA	564	36
RD2103	1171	1191	UAACCAGAGCUC CUUUGUGUC	261	GACACAA AGGAGCU CUGGUUA	565	67
RD2104	1172	1192	UUAACCAGAGCU CUCUUGUGU	262	ACACAAG AGAGCUC UGGUUAA	566	89
RD2105	1175	1195	AGAGUAACCAGA GUUCCCUUG	263	CAAGGGA ACUCUGG UUACUCU	567	93

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2106	1181	1201	UCUCAAGAGUAA UCAGAGCU	264	AGCUCUG AUUACUC UUUGAGA	568	77
RD2107	1197	1217	UCCCAGUGUUAC AUAUUCUCA	265	UGAGAUU AUGUAAC ACUGGGA	569	44
RD2108	1249	1269	UUUGUCCUCCA AUAUUGCGU	266	ACGCAUU AUUGGAG GAACAAA	570	70
RD2109	1252	1272	UAGUUUGUCCU CUAACAAUG	267	CAUUGUU AGAGGAA CAAACUA	571	49
RD2110	1253	1273	AGAGUUUGUCC UUCAACAAU	268	AUUGUUG AAGGAAC AAACUCU	572	69
RD2111	1255	1275	UAAGAGUUUGUU CUUCCAACA	269	UGUUGG AAGAACA AACUCUU A	573	48
RD2112	1256	1276	AGAAGAGUUUGU UUCUCCAAC	270	GUUGGA GAAACAA ACUCUUC U	574	78
RD2113	1272	1292	AGGGCCACUCUC CUCAAGAAG	271	CUUCUUG AGGAGAG UGGCCC U	575	33
RD2114	1273	1293	UAGGGCCACUCU CUCCAAGAA	272	UUCUUG GAGAGAG UGGCCC UA	576	59

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2115	1274	1294	UCAGGGCCACUC UUCCCAAGA	273	UCUUGG GAAGAGU GGCCCU GA	577	61
RD2116	1331	1351	UAGUGACCCUCC AUACAGGUG	274	CACCUGU AUGGAG GGUCACU A	578	58
RD2117	1334	1354	UAUGAGUGACCC UUCACACAG	275	CUGUGU GAAGGG UCACUCA UA	579	90
RD2118	1336	1356	UCUAUGAGUGAC CUUCCACAC	276	GUGUGG AAGGUCA CUCAUAG A	580	76
RD2119	1337	1357	UCCUAUGAGUGA CUCUCCACA	277	UGUGGA GAGUCAC UCAUAGG A	581	76
RD2120	1338	1358	UUCCUAUGAGUG AUCCUCCAC	278	GUGGAG GAUCACU CAUAGGA A	582	81
RD2121	1348	1368	ACCCACUGGUGU CUUAUGAGU	279	ACUCAUA AGACACC AGUGGG U	583	42
RD2122	1349	1369	UACCCACUGGUG UUCUAUGAG	280	CUCAUAG AACACCA	584	54

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
					GUGGGU A		
RD2123	1441	1461	UCUUUUGUAAUG UUUGACAGA	281	UCUGUCA AACAUUA CAAAAGA	585	90
RD2124	1513	1533	AUAUCAUGAUUCC UUUCUGAG	282	CUCAGAA AGGAAUC AUGAUAU	586	59
RD2125	1545	1565	AAUUCAAAGGAGC UUGGAGUU	283	AACUCCA AGCUCCU UUGAAUU	587	78
RD2126	1546	1566	UAAUUCAAAGGAG UCUGGAGU	284	ACUCCAG ACUCCUU UGAAUUA	588	78
RD2127	1844	1864	UCCCACCAAACGC UACAUUCC	285	GGAAUGU AGCGUUU GGUGGG A	589	40
RD2128	1845	1865	UGCCCACCAAAC GUCACAUUC	286	GAAUGUG ACGUUUG GUGGGC A	590	64
RD2129	1847	1867	UAUGCCCACCAAA UGCCACAU	287	AUGUGG CAUUUGG UGGGCA UA	591	76
RD2130	1880	1900	UUCCCUGCGGGC AUAGCCUUC	288	GAAGGCU AUGCCCG CAGGGAA	592	71

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2131	1889	1909	ACCAGGUUGCUC CUUGC GGGC	289	GCCCGCA AGGAGCA ACCUGGU	593	36
RD2132	1890	1910	UACCAGGUUGC CUCUGCGGG	290	CCCGCAG AGAGCAA CCUGGUA	594	63
RD2133	1891	1911	ACACCAGGUUGC UCCUGCGG	291	CCGCAG GAAGCAA CCUGGU GU	595	52
RD2134	1893	1913	AGACACCAGGU GUUCCUGC	292	GCAGGG AACAACC UGGUGU CU	596	6
RD2135	1915	1935	AUGUACUCAGCG AUUUUGGUG	293	CACCAAA AUCGCUG AGUACAU	597	82
RD2136	1918	1938	UCCAUGUACUCA GUGACUUUG	294	CAAAGUC ACUGAGU ACAUGGA	598	83
RD2137	1921	1941	UAGUCCAUGUAC UUAGCGACU	295	AGUCGCU AAGUACA UGGACUA	599	71
RD2138	1923	1943	UCCAGUCCAUGU AUUCAGCGA	296	UCGCUGA AUACAUG GACUGGA	600	68
RD2139	1929	1949	UUAAAAUCCAGUC UAUGUACU	297	AGUACAU AGACUGG AUUUUAA	601	57

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:	PKK % Inhibición
RD2140	1930	1950	UCUAAAAUCCAGU UCAUGUAC	298	GUACAUG AACUGGA UUUUAGA	602	68
RD2141	1942	1962	UUCUGUGUUUUC UUUAAAAUC	299	GAUUUUA AAAAAAC ACAGAA	603	26
RD2142	1944	1964	UGCUCUGUGUUU UUUCUAAAA	300	UUUUAGA AAAAACA CAGAGCA	604	68
RD2143	1953	1973	UCCAUCACUGC UUUGUGUUU	301	AAACACA AAGCAGU GAUGGAA	605	85
RD2144	2067	2087	UCUCCAUGCUIIU GUAGAUGAG	302	CUCAUCU ACAAAGC AUGGAGA	606	39
RD2145	2072	2092	UCCACUCUCCA GUUUUGCAG	303	CUGCAAA ACAUGGA GAGUGG A	607	28
RD2146	2076	2096	AGAUGCCACUCU CUAUGCUIIU	304	AAAGCAU AGAGAGU GGCAUCU	608	0

Ejemplo 2: inhibición dependiente de la dosis de PKK humana en células HEK-293T

[0244] Los compuestos de los estudios descritos anteriormente que exhiben una inhibición in vitro significativa del ARNm de PKK se seleccionaron y probaron en diversas dosis en células HEK-293T como se describió anteriormente. Los compuestos se probaron a concentraciones de 0,01, 0,1, 1 y 10 nM y se calcularon los valores de IC50 (Tabla 5).

Tabla 5

Número de compuesto	IC50 (nM)
RD1872	0,33
RD1874	0,41
RD1913	0,033
RD1923	0,044
RD1948	0,16
RD1956	0,11
RD1978	0,14
RD1993	0,038
RD1996	0,086
RD2022	0,16
RD2028	0,10

Ejemplo 3: Efecto de compuestos dirigidos a PKK humana en monos cynomolgus

[0245] Los compuestos de interés, identificados a partir del cribado de expresión génica in vitro, se evaluaron en monos cynomolgus (Tabla 7). Antes del estudio los monos se mantuvieron en cuarentena y mientras tanto se observaron los animales a diario para verificar su estado de salud general. A diez grupos de 1 mono cynomolgus cada uno se les inyectó una única dosis subcutánea de oligonucleótido de 6 mg/kg el día 1 del estudio. Durante el período del estudio, los monos fueron observados diariamente para detectar signos de enfermedad o angustia. Los animales se sangraron el día -6 y los días 1 (antes de la dosificación), 4, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 y 64 para la recolección y análisis del suero. Los protocolos descritos fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC). Los niveles circulantes de PKK se cuantificaron utilizando un ELISA específico para angiotensinógeno humano (y con reacción cruzada con cynomolgus), de acuerdo con el protocolo del fabricante (IBL America #27412). Los datos de inhibición de PKK se expresaron como porcentaje del valor inicial (día 1 antes de la dosificación) (Tabla 8).

Tabla 6

Secuencia del compuesto

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:
RD2305	660	682	ACCAAUUUCUGAAA GGGCACAGG	306	UCCUGUGCCCUU UCAGAAAUUGGU	610

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:
RD2306	988	1010	UCACAUUCAAUUCU UCUCCUCCA	307	CGGAGGAGAAGA AUUGAAUGUGA	611
RD2307	1057	1079	AAGUGAAAAACUGA CAGCGAACC	308	UGGUUCGCUGU CAGUUUUUCACU U	612
RD2308	1140	1162	AAUCCUAGUUGGA GAACCAUCCG	309	CGGAUGGUUCUC CAACUAGGAUU	613
RD2309	1177	1199	UCAAAGAGUAACCA GAGCUCCCU	310	UGGAGCUCUGG UUACUCUUUGA	614
RD2310	1424	1446	UACAGAUUUAAAAU GCCACUGCG	311	UCGCAGUGGCAU UUUAAAUCUGUA	615
RD2311	1546	1568	UGUAAUUCAAAGGA GCCUGGAGU	312	UCUCCAGGCUCC UUUGAAUUACA	616
RD2312	1895	1915	UUAGACACCAGGUU GCUCCCU	193	UAGGGAGCAACC UGGUGUCUAA	617
RD2313	1924	1944	AUCCAGUCCAUGUA CUCAGCG	199	UCGCUGAGUACA UGGACUGGAU	618
RD2192	1549	1571	UAGUGUAAUUCAAA GGAGCCUGG	305	CCAGGCUCCUUU GAAUUACACUA	609

Tabla 7

Química del compuesto

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2305	mA*fC*mC.fA.mA.fU.mU.fU.mC.fU.mG.fA.mA.fA.mG.fG.mG.fC.m A.fC.mA*mG*mG	IA0812	306
	H1.mC*mC*mU*mG*mU.mG.mC.mC.fC.mU.fU.fU.fC.fA.mG.mA. mA.mA.mU.mU.mG.mG*mU*dQ	IS1001	610
RD2306	mU*fC*mA.fC.mA.fU.mU.fC.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mU.fC.mU.fC.m C.fU.mC*mC*mA	IA0813	307

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	H7.mG*mG*mA.mG.mG.mA.mG.fA.mA.fG.fA.fA.fU.mU.mG.mA.mA.mU.mG.mU.mG*mA*dQ	IS1002	611
RD2307	mA*fA*mG.fU.mG.fA.mA.fA.mA.fA.mC.fU.mG.fA.mC.fA.mG.fC.mG.fA.mA*mC*mC	IA0814	308
	H1.mG*mG*mU.mU.mC.mG.mC.mU.fG.mU.fC.fA.fG.fU.mU.mU.mU.mU.mC.mA.mC.mU*mU*dQ	IS1003	612
RD2309	mU*fC*mA.fA.mA.fG.mA.fG.mU.fA.mA.fC.mC.fA.mG.fA.mG.fC.mU.fC.mC*mC*mU	IA0816	310
	H1.mG*mG*mA.mG.mC.mU.fC.mU.fG.fG.fU.fU.mA.mC.mU.mC.mU.mU.mU.mG*mA*dQ	IS1005	614
RD2308	mA*fA*mU.fC.mC.fU.mA.fG.mU.fU.mG.fG.mA.fG.mA.fA.mC.fC.mA.fU.mC*mC*mG	IA0815	309
	H7.mG.mG*mA*mU.mG.mG.mU.fU.mC.fU.fC.fC.fA.mA.mC.mU.mA.mG.mG.mA.mU*mU*dQ	IS1004	613
RD2310	mU*fA*mC.fA.mG.fA.mU.fU.mU.fA.mA.fA.mA.fU.mG.fC.mC.fA.mC.fU.mG*mC*mG	IA0817	311
	H1.mC*mG*mC.mA.mG.mU.mG.mG.fC.mA.fU.fU.fU.fU.mA.mA.mA.mU.mC.mU.mG.mU*mA*dQ	IS1006	615
RD2311	mU*fG*mU.fA.mA.fU.mU.fC.mA.fA.mA.fG.mG.fA.mG.fC.mC.fU.mG.fG.mA*mG*mU	IA0818	312
	H1.mC*mU*mC.mC.mA.mG.mG.fC.mU.fC.fC.fU.fU.mU.mG.mA.mA.mU.mU.mA.mC*mA*dQ	IS1007	616
RD2192	mU*fA*mG.fU.mG.fU.mA.fA.mU.fU.mC.fA.mA.fA.mG.fG.mA.fG.mC.fC.mU*mG*mG	IA0819	305
	H6.mC*mA*mG.mG.mC.mU.mC.fC.mU.fU.fU.fG.fA.mA.mU.mU.mA.mC.mA.mC.mU*mA*dQ	IS0925	609
RD2312	mU*fU*mA.fG.mA.fC.mA.fC.mC.fA.mG.fG.mU.fU.mG.fC.mU.fC.mC*fC*mU	IA0820	193
	H1.mA*mG*mG.mG.mA.mG.fC.mA.fA.fC.fC.fU.mG.mG.mU.mG.mU.mC.mU.mA*mA*dQ	IS1008	617
RD2313	mA*fU*mC.fC.mA.fG.mU.fC.mC.fA.mU.fG.mU.fA.mC.fU.mC.fA.mG*fC*mG	IA0821	199

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	H1.mC*mG*mC.mU.mG.mA.fG.mU.fA.fC.fA.fU.mG.mG.mA.mC.m U.mG.mG.mA*mU*dQ	IS1009	618

Tabla 8

Inhibición promedio de PKK

	Días									
Compuesto	4	8	15	22	29	36	43	50	57	64
RD2305	1	0	2	37	11	5	0	0	0	0
RD2306	43	60	74	88	89	84	72	70	72	63
RD2307	35	54	60	69	70	79	55	54	55	50
RD2309	18	58	47	69	58	71	44	54	49	45
RD2308	47	32	33	42	44	45	28	24	20	18
RD2310	4	37	46	64	69	72	59	62	58	53
RD2311	29	55	74	85	92	92	80	75	71	63
RD2192	20	-6	-46	26	2	18	-4	5	-6	0
RD2312	34	42	74	78	75	72	59	51	57	54
RD2313	33	50	75	90	84	93	82	82	83	84

5 Ejemplo 4: Efecto de compuestos dirigidos a PKK humana en monos cynomolgus

[0246] Los compuestos de interés, identificados a partir del cribado de expresión génica in vitro, se evaluaron en monos cynomolgus (Tabla 10). Antes del estudio los monos se mantuvieron en cuarentena y mientras tanto se observaron los animales a diario para verificar su estado de salud general. A ocho grupos de 2 mono cynomolgus cada uno se les inyectó una única dosis subcutánea de oligonucleótido de 4 mg/kg el día 1 del estudio. Durante el período del estudio, los monos fueron observados diariamente para detectar signos de enfermedad o angustia. Los animales se sangraron el día -6 y los días 1 (antes de la dosificación), 4, 8 y 15 para la recolección y análisis del suero. Las futuras recolecciones serán los días 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 y 85. En una segunda serie de experimentos, los animales se sangraron el día -6 y los días 1 (antes de la dosificación), 4, 8, 15 y 22 para la recolección y análisis del suero. Las recolecciones futuras para la segunda serie de experimentos serán los días 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 y 85. En una tercera serie de experimentos, los animales se sangraron el día -6 y los días 1 (antes de la dosificación), 4, 8, 15, 22, 29 y 36 para la recolección y análisis del suero. Las recolecciones futuras para la tercera serie de experimentos serán los días 43, 50, 57, 64, 71, 78 y 85. En una cuarta serie de experimentos, los animales se sangraron el día -6 y los días 1 (antes de la dosificación), 4, 8, 15,

22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 y 85 para la recolección y análisis del suero. Los protocolos descritos fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC). Los niveles circulantes de PKK se cuantificaron utilizando un ELISA específico para angiotensinógeno humano (y con reacción cruzada con cynomolgus), de acuerdo con el protocolo del fabricante (IBL America #27412). Los datos de inhibición de PKK se expresaron como porcentaje del valor inicial (día 1 antes de la dosificación) y como promedio del grupo para cada compuesto. Los resultados de los cuatro conjuntos de experimentos se muestran en las Tablas 11, 12, 13 y 14. La química clínica se realizó el día -1 o el día -6 y el día 63 o 64 y el día 92. No hubo efectos relacionados con el artículo de prueba sobre el peso corporal (Tabla 15) y todos los valores de química sérica estuvieron dentro de los rangos de referencia (Tabla 16 y 17).

Tabla 9

Secuencia del compuesto

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:
RD2423	1546	1568	UGUAAUUCAAAGGA GCCUGGAGU	312	CUCCAGGCUCC UUUGAAUUACA	619
RD2436	1546	1568	UGUAAUUCAAAGGA GCCUGGAGU	312	UCUCCAGGCUC CUUUGAAUUAC A	616
RD2437	1546	1568	UGUAAUUCAAAGGA GCCUGGAGU	312	UCUCCAGGCUC CUUUGAAUUAC AU	620
RD2438	1546	1568	UGUAAUUCAAAGGA GCCUGGAGU	312	UCCAGGCUCCU UUGAAUUACA	468
RD2439	988	1010	UCACAUUCAAUUCU UCUCCUCCA	307	UGGAGGAGAAG AAUUGAAUGUG A	622
RD2440	988	1010	UCACAUUCAAUUCU UCUCCUCCA	307	UGGAGGAGAAG AAUUGAAUGUG AU	623
RD2442	1569	1591	UCAUAUUGGUUUU UGGAAUUCAG	313	CUGAAUUCCAA AAACCAUAUGA	624

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:
RD2492	1548	1568	UGUAAUUCAAAGGA GCCUGGA	164	UUCCUUUGAAU UACA	625

Tabla 10

Química del compuesto

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2423	mU*fG*mU.fA.mA.fU.mU.fC.mA.fA.mA.fG.mG.fA.mG.fC.mC.fU. mG.fG.mA*mG*mU	IA0818	312
	H9*mU*mC.mC.mA.mG.mG.fC.mU.fC.fC.fU.fU.mU.mG.mA.mA. mU.mU.mA.mC*mA*dQ	IS1058	619
RD2436	mU*fG*mU.fA.mA.fU.mU.fC.mA.fA.mA.fG.mG.fA.mG.fC.mC.fU. mG.fG.mA*mG*mU	IA0818	312
	H2*mC*mU.mC.mC.mA.mG.mG.fC.mU.fC.fC.fU.fU.mU.mG.mA. mA.mU.mU.mA.mC*mA*dQ	IS1066	616
RD2437	mU*fG*mU.fA.mA.fU.mU.fC.mA.fA.mA.fG.mG.fA.mG.fC.mC.fU. mG.fG.mA*mG*mU	IA0818	312
	H2*mC*mU.mC.mC.mA.mG.mG.fC.mU.fC.fC.fU.fU.mU.mG.mA. mA.mU.mU.mA.mC.mA*mU*dQ	IS1067	620
RD2438	mU*fG*mU.fA.mA.fU.mU.fC.mA.fA.mA.fG.mG.fA.mG.fC.mC.fU. mG.fG.mA*mG*mU	IA0818	312
	H2*mC*mC.mA.mG.mG.fC.mU.fC.fC.fU.fU.mU.mG.mA.mA.mU. mU.mA.mC*mA*dQ	IS1068	468
RD2439	mU*fC*mA.fC.mA.fU.mU.fC.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mU.fC.mU.fC. mC.fU.mC*mC*mA	IA0813	307
	H2*mG*mG.mA.mG.mG.mA.mG.fA.mA.fG.fA.fA.fU.mU.mG.mA. mA.mU.mG.mU.mG*mA*dQ	IS1069	622
RD2440	mU*fC*mA.fC.mA.fU.mU.fC.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mU.fC.mU.fC. mC.fU.mC*mC*mA	IA0813	307

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	H2*mG*mG.mA.mG.mG.mA.mG.fA.mA.fG.fA.fA.fU.mU.mG.mA. mA.mU.mG.mU.mG.mA*mU*dQ	IS1070	623
RD2442	mU*fC*mA.fU.mA.fU.mU.fG.mG.fU.mU.fU.mU.fU.mG.fG.mA.fA. mU.fU.mC*mA*mG	IA0828	313
	H9*mU*mG.mA.mA.mU.mU.mC.fC.mA.fA.fA.fA.fA.mC.mC.mA. mA.mU.mA.mU.mG*mA*dQ	IS1072	624
RD2492	mU*fG*mU.fA.mA.fU.mU.fC.mA.fA.mA.fG.mG.fA*mG*fC*mC*fU *mG*fG*mA	IA0867	164
	H2*mU.fC.fC.fU.fU.mU.mG.mA.mA.mU.mU.mA.mC.mA*dQ	IS1074	625

Tabla 11

Inhibición promedio de PKK

Compuesto	Días		
	4	8	15
RD2423	28	52	66
RD2436	22	43	67
RD2437	62	45	66
RD2438	21	50	77
RD2439	26	43	55
RD2440	21	31	46
RD2442	20	41	71
RD2492	23	37	55

5

Tabla 12

Inhibición promedio de PKK

Compuesto	Días			
	4	8	15	22
RD2423	26	51	79	85
RD2436	20	40	69	76
RD2437	5	33	64	75
RD2438	30	49	74	81
RD2439	4	36	58	64
RD2440	4	27	46	39

	Días			
Compuesto	4	8	15	22
RD2442	9	39	63	70
RD2492	17	33	52	54

Tabla 13

Inhibición promedio de PKK

	Días					
Compuesto	4	8	15	22	29	36
RD2423	26	51	79	85	85	84
RD2436	20	40	69	76	77	79
RD2437	5	33	64	75	77	79
RD2438	30	49	74	81	76	76
RD2439	4	36	58	64	63	-
RD2440	4	27	46	39	47	-
RD2442	9	39	63	70	67	-
RD2492	17	33	52	54	52	-

5

Tabla 14

Inhibición promedio de PKK

Compuesto	Día 4	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57	Día 64	Día 71	Día 78	Día 85
RD2423	14	41	74	88	91	90	88	92	81	85	87	80	68
RD2436	20	40	69	76	77	79	73	77	76	69	61	64	37
RD2437	5	33	64	75	77	79	70	80	79	71	70	68	54
RD2438	30	49	74	81	76	76	68	71	60	52	42	36	
RD2439	4	36	58	64	63	58	65	66					
RD2440	4	27	46	39	47								
RD2442	9	39	63	70	67	73	72	72	71	59	60	62	56
RD2492	17	33	52	54	52								

Tabla 15

Peso corporal (kg)

Compuesto	Día -1	Día 63	Día 91
-----------	--------	--------	--------

RD2423 Cino#1	2,4	2,4	2,4
RD2423 Cino#2	2,6	2,6	2,7
RD2436 Cino#1	2,9	3,1	3,2
RD2436 Cino#2	2,5	2,6	2,7
RD2437 Cino#1	3,1	3,2	3,2
RD2437 Cino#2	2,6	2,7	2,9
RD2438 Cino#1	3,2	3,2	3,4
RD2438 Cino#2	2,5	2,6	2,6
RD2439 Cino#1	3,6	4,1	N/C
RD2439 Cino#2	2,7	2,8	N/C
RD2440 Cino#1	3,9	4,3	N/C
RD2440 cino#2	2,3	2,4	N/C
RD2442 Cino#1	4,4	4,5	4,6
RD2442 Cino#2	2,3	2,4	2,5
RD2492 Cino#1	4	4	N/C
RD2492 Cino#2	2,3	2,3	N/C

Tabla 16

Marcadores de función hepática

Compuesto	ALT (U/L)			AST (U/L)			Bilirrubina (mg/dl)			Albúmina (g/dl)		
	Día - 6	Día 64	Día 92	Día -6	Día 64	Día 92	Día - 6	Día 64	Día 92	Día - 6	Día 64	Día 92
RD2423 Cino#1	47	47	51	53	46	46	0,25	0,26	0,28	4,3	4,5	4,5
RD2423 Cino#2	76	75	58	69	65	46	0,15	0,36	0,27	4,0	4,3	3,9
RD2436 Cino#1	25	22	25	45	48	39	0,24	0,34	0,32	4,5	4,3	4,1
RD2436 Cino#2	65	73	78	64	41	42	0,19	0,23	0,25	4,4	4,5	4,5
RD2437 Cino#1	41	40	51	39	43	43	0,24	0,28	0,27	4,3	4,5	4,4
RD2437 Cino#2	55	51	50	55	57	48	0,14	0,24	0,26	4,5	4,6	4,4
RD2438 Cino#1	66	64	64	101	62	50	0,18	0,17	0,17	4,2	4,5	4,2
RD2438 Cino#2	25	21	25	38	33	33	0,33	0,44	0,53	4,8	4,6	4,5
RD2439 Cino#1	80	64	N/C	87	48	N/C	0,16	0,16	N/C	4,4	4,6	N/C
RD2439 Cino#2	105	88	N/C	49	54	N/C	0,15	0,23	N/C	4,5	4,4	N/C
RD2440 Cino#1	66	48	N/C	115	52	N/C	0,32	0,30	N/C	4,4	4,6	N/C

RD2440 cino#2	50	58	N/C	45	48	N/C	0,25	0,39	N/C	4,8	5,0	N/C
RD2442 Cino#1	66	61	69	54	38	55	0,17	0,17	0,30	4,1	4,2	4,1
RD2442 Cino#2	63	70	70	51	54	56	0,21	0,23	0,17	4,3	4,4	4,3
RD2492 Cino#1	57	39	N/C	84	38	N/C	0,12	0,17	N/C	4,2	4,2	N/C
RD2492 Cino#2	92	78	N/C	72	85	N/C	0,18	0,27	N/C	4,7	4,5	N/C

Tabla 17

Marcadores de función renal

	BUN (mg/dl)			Creatinina (mg/dl)		
Compuesto	Día - 6	Día 64	Día 92	Día - 6	Día 64	Día 92
RD2423 Cino#1	24	20	18	0,51	0,62	0,58
RD2423 Cino#2	34	30	28	0,51	0,61	0,55
RD2436 Cino#1	27	26	23	0,48	0,49	0,47
RD2436 Cino#2	22	19	19	0,46	0,51	0,56
RD2437 Cino#1	31	24	21	0,61	0,71	0,75
RD2437 Cino#2	25	21	23	0,48	0,48	0,43
RD2438 Cino#1	23	27	20	0,46	0,64	0,61
RD2438 Cino#2	21	18	22	0,50	0,47	0,46
RD2439 Cino#1	21	21	N/C	0,53	0,63	N/C
RD2439 Cino#2	28	27	N/C	0,39	0,36	N/C
RD2440 Cino#1	23	24	N/C	0,53	0,74	N/C
RD2440 cino#2	24	19	N/C	0,32	0,44	N/C
RD2442 Cino#1	30	26	25	0,57	0,75	0,62
RD2442 Cino#2	28	30	27	0,50	0,61	0,59
RD2492 Cino#1	23	22	N/C	0,52	0,59	N/C
RD2492 Cino#2	33	26	N/C	0,66	0,44	N/C

5

Ejemplo 5: Efecto de compuestos dirigidos a PKK humana en monos cynomolgus

[0247] Los compuestos de interés se evaluaron en monos cynomolgus (Tabla 19). Antes del estudio los monos se mantuvieron en cuarentena y mientras tanto se observaron los animales a diario para verificar

su estado de salud general. A ocho grupos de 2 mono cynomolgus cada uno se les inyectó una única dosis subcutánea de oligonucleótido de 4 mg/kg el día 1 del estudio. Durante el período del estudio, los monos fueron observados diariamente para detectar signos de enfermedad o angustia. Los animales se sangraron el día -6 y los días 1 (antes de la dosificación), 8, 15 y 22 para la recolección y análisis del suero. Las futuras recolecciones serán los días 29, 36, 43, 50, 57, 64 y 71. En una segunda serie de experimentos, los animales fueron sangrados el día -6 y los días 1 (antes de la dosificación), 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64 y 71. Los protocolos descritos fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC). Los niveles circulantes de PKK se cuantificaron utilizando un ELISA específico para angiotensinógeno humano (y con reacción cruzada con cynomolgus), de acuerdo con el protocolo del fabricante (IBL America #27412). Los datos de inhibición de PKK se expresaron como porcentaje del valor inicial (día 1 antes de la dosificación) y como promedio del grupo para cada compuesto. Los resultados de las dos series de experimentos se muestran en las Tablas 20 y 21. La química clínica se realizó el día -1 o el día -6 y el día 64 y el día 92. No hubo efectos relacionados con el artículo de prueba sobre el peso corporal (Tabla 22) y todos los valores de química sérica estuvieron dentro de los rangos de referencia (Tablas 23 y 24).

Tabla 18
Secuencia del compuesto

Número de compuesto	Seq ID NO:1 Sitio de inicio	SEQ ID NO:1 Detener sitio	Secuencia antisentido (5'-3')	SEQ ID NO:	Secuencia sentido (5'-3')	SEQ ID NO:
RD2424	630	652	UGAGAAUCCAGAUU CCACGUUAC	626	UAACGUGGAAUC UGGAUUCUCA	629
RD2425	689	711	UCAAGAUGCUGGAA GAUGUUCAU	627	UGAACAUUCUCC AGCAUCUUGA	630
RD2426	1183	1205	ACAAUCUCAAGAG UAACCAGAG	628	CUCUGGUUACUC UUUGAGAUUGU	631

Tabla 19
Química del compuesto

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2424	mU*fG*mA.fG.mA.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fU.mC.fC.mA.fC. mG.fU.mU*mA*mC	IA0864	626

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	H4*mA*mA.mC.mG.mU.mG.fG.mA.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA.mU. mU.mC.mU.mC*mA*dQ	IS1059	629
RD2425	mU*fC*mA.fA.mG.fA.mU.fG.mC.fU.mG.fG.mA.fA.mG.fA.mU.fG. mU.fU.mC*mA*mU	IA0865	627
	H4*mG*mA.mA.mC.mA.mU.fC.mU.fU.fC.fC.fA.mG.mC.mA.mU. mC.mU.mU.mG*mA*dQ	IS1060	630
RD2426	mA*fC*mA.fA.mU.fC.mU.fC.mA.fA.mA.fG.mA.fG.mU.fA.mA.fC. mC.fA.mG*mA*mG	IA0866	628
	H9*mU*mC.mU.mG.mG.mU.mU.fA.mC.fU.fC.fU.fU.mU.mG.mA. mG.mA.mU.mU.mG*mU*dQ	IS1061	631

Tabla 20

Inhibición promedio de PKK

	Días		
Compuesto	8	15	22
RD2424	53	80	87
RD2425	31	60	69
RD2426	30	54	58

5 Tabla 21

Inhibición promedio de PKK

Compuesto	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57	Día 64	Día 71
RD2424	71	87	94	91	91	84	88	80	79	74
RD2425	42	60	76	73	80	75	72	72	68	
RD2426	30	54	58	57		57	65	58	58	

Tabla 22

Peso corporal (kg)

Compuesto	Día -1	Día 64	Día 92
RD2424 Cino#1	3,1	3,1	3,1
RD2424 Cino#2	3,2	3,6	3,7

RD2425 cino#1	2,9	3,3	N/C
RD2425 Cino#2	3,1	3,5	N/C
RD2426 Cino#1	3,5	3,9	N/C
RD2426 Cino#2	2,8	3,2	N/C

Tabla 23

Marcadores de función hepática

	ALT (U/L)			AST (U/L)			Bilirrubina (mg/dl)			Albúmina (g/dl)		
Compuesto	Día - 6	Día 64	Día 92	Día -6	Día 64	Día 92	Día - 6	Día 64	Día 92	Día - 6	Día 64	Día 92
RD2424 Cino#1	58	N/C	65	50	N/C	45	<0,2	N/C	<0,2	4,3	N/C	4,4
RD2424 Cino#2	50	N/C	42	34	N/C	32	0,3	N/C	0,2	4,5	N/C	4,5
RD2425 cino#1	57	49	N/C	49	38	N/C	0,2	<0,2	N/C	4,2	4,2	N/C
RD2425 Cino#2	37	42	N/C	39	39	N/C	0,4	0,2	N/C	4,5	4,5	N/C
RD2426 Cino#1	46	40	N/C	46	40	N/C	0,2	0,3	N/C	4,2	4,6	N/C
RD2426 Cino#2	68	52	N/C	68	52	N/C	0,3	<0,2	N/C	4,4	4,4	N/C

5 **Tabla 24**

Marcadores de función renal

	BUN (mg/dl)			Creatinina (mg/dl)		
Compuesto	Día - 6	Día 64	Día 92	Día - 6	Día 64	Día 92
RD2424 Cino#1	22	N/C	14	0,5	N/C	0,5
RD2424 Cino#2	22	N/C	18	0,8	N/C	0,8
RD2425 cino#1	21	15	N/C	0,4	0,4	N/C
RD2425 Cino#2	28	22	N/C	0,6	0,5	N/C
RD2426 Cino#1	23	20	N/C	0,6	0,6	N/C
RD2426 Cino#2	31	26	N/C	0,7	0,5	N/C

Ejemplo 6: Efecto de compuestos dirigidos a PKK humana en ratas Lewis

[0248] A ratas Lewis hembra (5 hembras/grupo, 8 semanas de edad) se les administraron inyecciones SC subcutáneas únicas de 0 (Control de vehículo (solución salina amortiguada con fosfato (PBS)), 200 mg/kg de RD2423 o 200 mg/kg de RD2438 en una dosis volumen de ml/kg a los grupos 1-3, respectivamente, el día 1. Las observaciones incluyeron viabilidad, signos clínicos y peso corporal (días 1 y 10). Se recolectaron muestras de sangre para química clínica (Día 0 (predosis), 3 y 10), hematología (Día 10) y coagulación (Día 10). El día 10, se extrajeron el corazón, el hígado y ambos riñones de cada rata y se fijaron en formalina amortiguada neutra al 10 % después de pesarlos.

[0249] Resultados: No hubo efectos relacionados con el fármaco sobre la viabilidad, las observaciones clínicas, el peso corporal o el peso de los órganos (corazón, hígado y riñones), la química clínica, la hematología o los parámetros de coagulación (tiempo de coagulación de la protrombina). Una única administración subcutánea de 200 mg/kg de los compuestos RD2423 o RD2438 a ratas Lewis hembra fue bien tolerada.

SEQ ID NO: 1

```
AGTGCCACATTAGAACAGCTTGAAGACCGTTCATTTTAAAGTGACAAGAGACTCACCTCCAAGAAGC
AATTGTGTTTTTCAGAATGATTTTATTCAAGCAAGCAACTTATTTTCATTCCTTGTTTGCTACAGTTTCCT
GTGGATGTCTGACTCAACTCTATGAAAACGCCTTCTTCAGAGGTGGGGATGTAGCTTCCATGTACAC
CCCAAATGCCCAATACTGCCAGATGAGGTGCACATTCCACCCAAGGTGTTTGCTATTCAGTTTTCTT
CCAGCAAGTTCAATCAATGACATGGAGAAAAGGTTTGGTTGCTTCTTGAAAGATAGTGTTACAGGAA
CCCTGCCAAAAGTACATCGAACAGGTGCAGTTTCTGGACATTCCTTGAAGCAATGTGGTCATCAAAT
AAGTGCTTGCCATCGAGACATTTATAAAGGAGTTGATATGAGAGGAGTCAATTTTAATGTGTCTAAGG
TTAGCAGTGTTGAAGAATGCCAAAAAAGGTGCACCAGTAACATTCGCTGCCAGTTTTTTTCATATGCC
ACGCAAACATTTTACAAGGCAGAGTACCGGAACAATTGCCTATTAAAGTACAGTCCCGGAGGAACAC
CTACCGCTATAAAGGTGCTGAGTAACGTGGAATCTGGATTCTCACTGAAGCCCTGTGCCCTTTCAGA
AATTGGTTGCCACATGAACATCTTCCAGCATCTTGCGTTCTCAGATGTGGATGTTGCCAGGGTTCTC
ACTCCAGATGCTTTTGTGTGTCGGACCATCTGCACCTATCACCCCAACTGCCTCTTCTTTACATTCTA
TACAAATGTATGGAAAATCGAGTCACAAAGAAATGTTTGTCTTCTTAAACATCTGAAAGTGGCACAC
CAAGTTCCTCTACTCCTCAAGAAAACACCATATCTGGATATAGCCTTTTAACCTGCAAAAGAAGCTTTA
CCTGAACCCTGCCATTCTAAAATTTACCCGGGAGTTGACTTTGGAGGAGAAGAATTGAATGTGACTT
TTGTTAAAGGAGTGAATGTTTGCCAAGAGACTTGCACAAAGATGATTCGCTGTCAGTTTTTCACTTAT
TCTTTACTCCCAGAAGACTGTAAGGAAGAGAAGTGTAAGTGTTTCTTAAGATTATCTATGGATGGTTC
TCCAAGTAGGATTGCGTATGGGACACAAGGGAGCTCTGGTTACTCTTTGAGATTGTGTAACACTGGG
GACAACTCTGTCTGCACAACAAAAACAAGCACACGCATTGTTGGAGGAACAACTCTTCTTGGGGAG
AGTGGCCCTGGCAGGTGAGCCTGCAGGTGAAGCTGACAGCTCAGAGGCACCTGTGTGGAGGGTCA
CTCATAGGACACCAGTGGGTCCTCACTGCTGCCCACTGCTTTGATGGGCTTCCCCTGCAGGATGTT
```

TGGCGCATCTATAGTGGCATTTTAAATCTGTCAGACATTACAAAAGATACACCTTTCTCACAAATAAA
AGAGATTATTATTCACCAAACTATAAAGTCTCAGAAGGGAATCATGATATCGCCTTGATAAACTCC
AGGCTCCTTTGAATTACACTGAATTCCAAAAACCAATATGCCTACCTTCCAAAGGTGACACAAGCACA
ATTTATACCAACTGTTGGGTAACCGGATGGGGCTTCTCGAAGGAGAAAGGTGAAATCCAAAATATTC
5 TACAAAAGGTAAATATTCCTTTGGTAACAAATGAAGAATGCCAGAAAAGATATCAAGATTATAAAATAA
CCCAACGGATGGTCTGTGCTGGCTATAAAGAAGGGGGGAAAAGATGCTTGTAAGGGAGATTCAGGTG
GTCCCTTAGTTTGCAAACACAATGGAATGTGGCGTTTGGTGGGCATCACCAGCTGGGGTGAAGGCT
GTGCCCCGAGGGAGCAACCTGGTGTCTACACCAAAGTCGCTGAGTACATGGACTGGATTTTAGAGA
AAACACAGAGCAGTGATGGAAGCTCAGATGCAGTCACCAGCATGAGAAGCAGTCCAGAGTCTAG
10 GCAATTTTTACAACCTGAGTTCAAGTCAAATTCTGAGCCTGGGGGGTCCTCATCTGCAAAGCATGGA
GAGTGGCATCTTCTTTGCATCCTAAGGACGAAAAACACAGTGCACTCAGAGCTGCTGAGGACAATGT
CTGGCTGAAGCCCGCTTTCAGCACGCCGTAACCAGGGGCTGACAATGCGAGGTCGCAACTGAGAT
CTCCATGACTGTGTGTTGTGAAATAAAATGGTGAAAGATCA