

Reivindicaciones

1. Un modulador de la subunidad beta E de la inhibina (INHBE).
2. El modulador de la reivindicación 1, en donde el modulador es un oligonucleótido que se dirige a INHBE.
3. El modulador de la reivindicación 2, en donde el oligonucleótido que se dirige a INHBE es un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc).
4. El modulador de la reivindicación 2, en donde el oligonucleótido que se dirige a INHBE es un agente polinucleótido antisentido.
5. El modulador de la reivindicación 1, en donde el modulador es un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a INHBE.
6. El modulador de la reivindicación 5, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a INHBE es un anticuerpo monoclonal humano anti-INHBE, o fragmento de unión a antígeno del mismo.
7. El modulador de la reivindicación 1, en donde el modulador es una molécula pequeña.
8. El modulador de la reivindicación 1, en donde el modulador es un ARN guía que efectúa la edición de ADAR.
9. El modulador de la reivindicación 8, en el que el ARN guía comprende una estructura de horquilla que se une a la enzima ADAR.
10. El modulador de la reivindicación 1, en donde el modulador es un ARN guía que efectúa la edición CRISPR.
11. El modulador de la reivindicación 4, en donde el agente polinucleotídico antisentido comprende de 4 a 50 nucleótidos contiguos, en donde al menos uno de los nucleótidos contiguos es un nucleótido modificado, y en donde la secuencia de nucleótidos del agente es complementaria en un 80% en toda su longitud a la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 2, 4, 6, 8 o 10.

12. El modulador de la reivindicación 11, en donde la región equivalente es cualquiera de las regiones diana de SEQ ID NO:1 proporcionadas en la Tabla 4.

13. El modulador de la reivindicación 4, en donde el agente polinucleotídico antisentido comprende al menos 8 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos listadas en la Tabla 3.

14. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-13, en donde sustancialmente todos los nucleótidos del agente polinucleotídico antisentido son nucleótidos modificados.

15. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-14, en donde todos los nucleótidos del agente polinucleotídico antisentido son nucleótidos modificados.

16. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-15, en donde el agente polinucleotídico antisentido tiene una longitud de 10 a 40 nucleótidos.

17. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-15, en donde el agente polinucleotídico antisentido tiene una longitud de 10 a 30 nucleótidos.

18. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-15, en donde el agente polinucleotídico antisentido tiene una longitud de 18 a 30 nucleótidos.

19. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-15, en donde el agente polinucleotídico antisentido tiene una longitud de 10 a 24 nucleótidos.

20. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-15, en donde el agente polinucleotídico antisentido tiene una longitud de 18 a 24 nucleótidos.

21. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-15, en donde el agente polinucleotídico antisentido tiene una longitud de 14 a 20 nucleótidos.

22. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-15, en donde el agente polinucleotídico antisentido tiene 14 nucleótidos de longitud.

23. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-15, en donde el agente polinucleotídico antisentido tiene 20 nucleótidos de longitud.

24. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-23, en donde el nucleótido modificado comprende un resto de azúcar modificado seleccionado del grupo que consiste en un resto de azúcar modificado 2'-O-metoxietilo, un resto de azúcar modificado 2'-metoxi, un resto de azúcar modificado 2'-O-alquilo y un resto de azúcar bicíclico.

5

25. El modulador de la reivindicación 24, en donde el resto de azúcar bicíclico tiene un grupo $(-CH_2)_n$ que forma un puente entre los átomos de oxígeno 2' y de carbono 4' del anillo de azúcar, en el que n es 1 ó 2 y en el que R es H, CH₃ o CH₃OCH₃.

10 26. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-25, en donde el nucleótido modificado es una 5-metilcitosina.

27. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-26, en donde el nucleótido modificado comprende un enlace internucleósido modificado.

15

28. El modulador de la reivindicación 27, en donde el enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato.

20 29. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-28, que comprende una pluralidad de 2'-desoxinucleótidos flanqueados en cada lado por al menos un nucleótido que tiene un resto de azúcar modificado.

25 30. El modulador de la reivindicación 29, en donde el agente polinucleotídico antisentido es un gapmer que comprende un segmento de brecha compuesto de 2'-desoxinucleótidos unidos colocados entre un segmento del ala 5' y 3'.

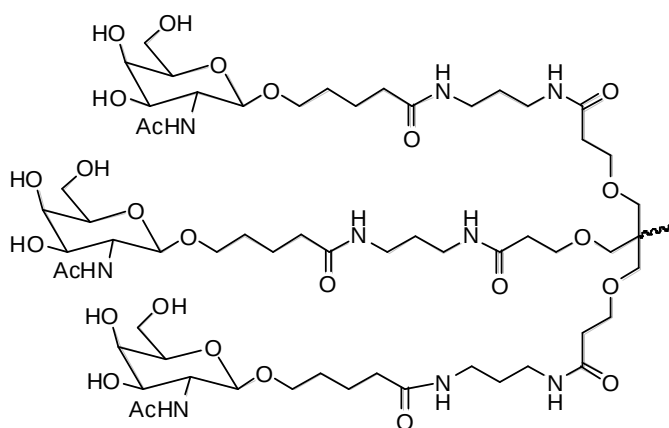
30 31. El modulador de la reivindicación 29 o 30, en donde el resto de azúcar modificado se selecciona del grupo que consiste en un resto de azúcar modificado 2'-O-metoxietilo, un resto de azúcar modificado 2'-metoxi, un resto de azúcar modificado 2'-O-alquilo, y un resto de azúcar bicíclico.

32. El modulador de la reivindicación 30 ó 31, en donde el segmento del ala 5' tiene de 1 a 6 nucleótidos de longitud.

35 33. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 30-32, en donde el segmento del ala 3' tiene de 1 a 6 nucleótidos de longitud.

34. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, en donde el segmento hueco tiene de 5 a 14 nucleótidos de longitud.
- 5 35. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 30-34, en donde el segmento del ala 5' tiene 2 nucleótidos de longitud.
36. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 30-35, en donde el segmento del ala 3' tiene 2 nucleótidos de longitud.
- 10 37. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 30-36, en donde el segmento del ala 5' tiene 3 nucleótidos de longitud.
38. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 30-37, en donde el segmento del ala 3' tiene 3 nucleótidos de longitud.
- 15 39. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 30-38, en donde el segmento del ala 5' tiene 4 nucleótidos de longitud.
40. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 30-39, en donde el segmento del ala 3' tiene 4 nucleótidos de longitud.
- 20 41. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 30-40, en donde el segmento del ala 5' tiene 5 nucleótidos de longitud.
- 25 42. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 30-41, en donde el segmento del ala 3' tiene 5 nucleótidos de longitud.
43. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 30-42, en donde el segmento hueco tiene 10 nucleótidos de longitud.
- 30 44. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-43, en donde el agente polinucleotídico antisentido comprende
- un segmento hueco que consta de desoxinucleótidos unidos;
- un segmento de ala 5' que consta de nucleótidos unidos;
- 35 un segmento de ala 3' que consta de nucleótidos unidos;
- en el que el segmento hueco está situado entre el segmento del ala 5' y el segmento del ala 3' y en el que cada nucleótido de cada segmento del ala comprende un azúcar modificado.

45. El modulador de la reivindicación 44, en el que el segmento de espacio tiene diez 2'-desoxinucleótidos de longitud y cada uno de los segmentos de ala tiene cinco nucleótidos de longitud.
46. El modulador de la reivindicación 44, en el que el segmento hueco tiene diez 2'-desoxinucleótidos de longitud y cada uno de los segmentos de ala tiene cuatro nucleótidos de longitud.
47. El modulador de la reivindicación 44, en donde el segmento hueco tiene una longitud de diez 2'-desoxinucleótidos y cada uno de los segmentos de ala tiene una longitud de tres nucleótidos.
48. El modulador de la reivindicación 44, en donde el segmento hueco tiene una longitud de diez 2'-desoxinucleótidos y cada uno de los segmentos de ala tiene una longitud de dos nucleótidos.
49. El modulador de una cualquiera de las reivindicaciones 44-48, en donde el resto de azúcar modificado se selecciona del grupo que consiste en un resto de azúcar modificado 2'-O-metoxietilo, un resto de azúcar modificado 2'-metoxi, un resto de azúcar modificado 2'-O-alkilo, y un resto de azúcar bicíclico.
50. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 44-49, en donde todos los nucleótidos comprenden un enlace internucleósido modificado.
51. El modulador de cualquiera de las reivindicaciones 4 y 11-50, en donde el modulador comprende además un ligando.
52. El modulador de la reivindicación 51, en donde el modulador está conjugado con el ligando en el extremo 3'.
53. El modulador de la reivindicación 51, en donde el ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).
54. El modulador de la reivindicación 53, en donde el ligando es



55. Una composición farmacéutica para inhibir la expresión y/o actividad de INHBE que comprende el modulador de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54.

5

56. La composición farmacéutica de la reivindicación 55, en donde el modulador está presente en una solución no tamponada.

57. La composición farmacéutica de la reivindicación 56, en donde la solución no tamponada es solución salina o agua.

10

58. La composición farmacéutica de la reivindicación 56, en donde el modulador está presente en una solución tampón.

59. La composición farmacéutica de la reivindicación 58, en donde la solución tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

60. La composición farmacéutica de la reivindicación 58, en donde la solución tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

20

61. Una composición farmacéutica que comprende el modulador de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, y una formulación lipídica.

62. La composición farmacéutica de la reivindicación 61, en la que la formulación lipídica comprende un LNP.

25

63. La composición farmacéutica de la reivindicación 61, en la que la formulación lipídica comprende un MC3.

64. Un método para inhibir la expresión y/o actividad de INHBE en una célula, comprendiendo el método:

(a) poner en contacto la célula con un modulador de cualquiera de las reivindicaciones 1-54 o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 55-63; y

(b) mantener la célula producida en la etapa (a) durante un tiempo suficiente para obtener la inhibición de la expresión y/o actividad de INHBE, inhibiendo así la expresión y/o actividad de INHBE en la célula.

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

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

67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 64-66, en el que la expresión y/o actividad de INHBE se inhibe en al menos un 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98% o por debajo del nivel de detección.

68. El método de la reivindicación 65 o 66, en donde el sujeto tiene un trastorno asociado a INHBE.

69. El método de la reivindicación 68, en donde el trastorno asociado a INHBE es un trastorno metabólico.

70. El método de la reivindicación 69, en donde el trastorno metabólico es síndrome metabólico.

71. El método de la reivindicación 68, en donde el trastorno asociado a INHBE es una enfermedad cardiovascular.

72. El método de la reivindicación 68, en donde el trastorno asociado a INHBE es hipertensión.

73. Un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión y/o actividad de la subunidad beta E (INHBE) de la inhibina, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del modulador de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55 a 63, tratando así al sujeto que tiene el trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión de INHBE.

74. Un método para prevenir al menos un síntoma en un sujeto que padece un trastorno que se beneficiaría de la reducción de la expresión y/o actividad de la subunidad beta E de la inhibina

(INHBE), que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente eficaz del modulador de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55 a 63, previniendo así al menos un síntoma en el sujeto que tiene el trastorno que se beneficiaría de la reducción en la expresión de INHBE.

5

75. El método de la reivindicación 73 o 74, en donde el trastorno es un trastorno asociado a INHBE.

10

76. El método de la reivindicación 75, en donde el trastorno asociado a INHBE es un trastorno metabólico.

77. El método de la reivindicación 76, en donde el trastorno metabólico es síndrome metabólico.

15

78. El método de la reivindicación 76, en donde el trastorno asociado a INHBE es una enfermedad cardiovascular.

79. El método de la reivindicación 77, en donde el trastorno asociado a INHBE es hipertensión.

20

80. El método de cualquiera de las reivindicaciones 73-79, en donde el sujeto es un ser humano.

81. El método de cualquiera de las reivindicaciones 73-80, en donde la administración del modulador al sujeto provoca una disminución en la acumulación de proteína INHBE en el sujeto.

25

82. El método de cualquiera de las reivindicaciones 73-81, en donde el modulador se administra al sujeto en una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

83. El método de cualquiera de las reivindicaciones 73-82, en donde el modulador se administra al sujeto por vía subcutánea.

30

84. El método de cualquiera de las reivindicaciones 73-83, que comprende además administrar al sujeto un agente terapéutico adicional para el tratamiento de un trastorno asociado a INHBE.

35

85. El método de la reivindicación 84, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en insulina, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, una sulfonilurea, una seglitinida, una biguanida, una tiazolidinediona, un inhibidor de alfa-glucosidasa, un inhibidor SGLT2, un inhibidor de DPP-4, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, una estatina y una combinación de cualquiera de los anteriores.

86. Un kit que comprende el modulador de cualquiera de las reivindicaciones 1-54 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 55-63.

87. Un vial que comprende el modulador de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54 o la
5 composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 55-63.

88. Una jeringa que comprende el modulador de cualquiera de las reivindicaciones 1-54 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 55-63.