

REIVINDICACIONES

1. Un agente de ácido ribonucleico de doble hebra (dsRNA) para inhibir la expresión de angiotensinógeno (AGT), en el que el agente de dsRNA comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, las posiciones de nucleótidos 2 a 18 en la hebra antisentido comprenden una región de complementariedad con un RNA AGT transcrito, en el que la región de complementariedad comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido enumeradas en una de las Tablas 1-4, y opcionalmente incluye un ligando de direccionamiento.

2. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que la región complementaria a la transcripción de RNA AGT comprende al menos 15, 16, 17, 18 o 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido enumeradas en una de las Tablas 1-4.

3. El reactivo dsRNA de la reivindicación 1 o 2, en el que la hebra antisentido del dsRNA es al menos sustancialmente complementaria a cualquier región diana en SEQ ID NO: 519 y se proporciona en cualquiera de las Tablas 1-4.

4. El agente dsRNA de la reivindicación 3, en el que la hebra antisentido del dsRNA es totalmente complementaria a cualquiera de las regiones diana en el SEQ ID NO: 519 y se proporciona en cualquiera de las Tablas 1-4 .

5. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que el agente dsRNA comprende la secuencia de hebra sentido enumerada en cualquiera de las Tablas 1-4, en la que la secuencia de hebra sentido es al menos sustancialmente complementaria a la secuencia de hebra antisentido en el agente dsRNA.

6. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que el agente dsRNA comprende la secuencia de la hebra sentido enumerada en cualquiera de las Tablas 1-4, en la que la secuencia de la hebra sentido es totalmente complementaria a la secuencia de la hebra antisentido en el agente dsRNA.

7. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que el agente dsRNA comprende la secuencia de hebras antisentido enumerada en cualquiera de las Tablas 1-4.

8. El agente de dsRNA de la reivindicación 1, en el que el agente de dsRNA comprende una secuencia enumerada como secuencia dúplex en cualquiera de las Tablas 1-4.

9. El agente de dsRNA de la reivindicación 1, en el que el agente de dsRNA comprende al menos un nucleótido modificado.

10. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que todos o sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido son nucleótidos modificados.

11. El agente dsRNA de las reivindicaciones 5 o 6, en las que se refiere que al menos un nucleótido modificado comprende: nucleótido 2'-O-metilo, nucleótido 2'-fluoro, nucleótido 2'-desoxi, imitación del nucleótido 2'3'-seco, nucleótido bloqueado, nucleótido de ácido nucleico desbloqueado (UNA), nucleótido de ácido nucleico de glicol (GNA), nucleótido 2'-F-arabino, nucleótido 2'-methoxyetilo, nucleótido abásico, ribitol, nucleótido invertido, nucleótido abásico invertido, nucleótido 2'-Ome invertido, nucleótido 2'-desoxi invertido, nucleótido modificado con 2'-amino, nucleótido modificado con 2'-alquilo, nucleótido de mofolino y nucleótido 3'-OMe, nucleótidos que incluyen un grupo 5'-fosforotioato, o nucleótidos terminales unidos a un derivado de colesterol o al grupo bisdecilamida del ácido dodecanoico, nucleótidos modificados con 2'-amino, fosforamidita o una base no natural que incluye un nucleótido.

12. El agente dsRNA de las reivindicaciones 9 ó 10, en el que el agente dsRNA comprende un nucleótido E-vinilfosfonato en el extremo 5' de la hebra guía.

13. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que el agente dsRNA comprende al menos un enlace internucleósido fosforotioato.

14. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que la hebra sentido comprende al menos un enlace internucleósido fosforotioato.

15. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que la hebra antisentido comprende al menos un enlace internucleósido fosforotioato.

16. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que la hebra sentido comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleósidos fosforotioatos.

17. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que la hebra antisentido comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleósidos fosforotioatos.

18. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que todos o sustancialmente todos los nucleótidos de las hebras sentido y antisentido son nucleótidos modificados.

19. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que la hebra sentido modificada es una secuencia de hebra sentido modificada enumerada en una de las Tablas 2-4.

20. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que la hebra antisentido modificada es una secuencia de hebras antisentido enumerada en una de las Tablas 2-4.

21. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que la hebra sentido es complementaria o sustancialmente complementaria a la hebra antisentido, y la región de complementariedad es de 16 a 23 nucleótidos de longitud.

22. El agente dsRNA de la reivindicación 21, en el que la región complementaria es de 19 a 21 nucleótidos de longitud.

23. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que cada hebra no tiene más de 30 nucleótidos de longitud.

24. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que cada hebra no tiene más de 25 nucleótidos de longitud.

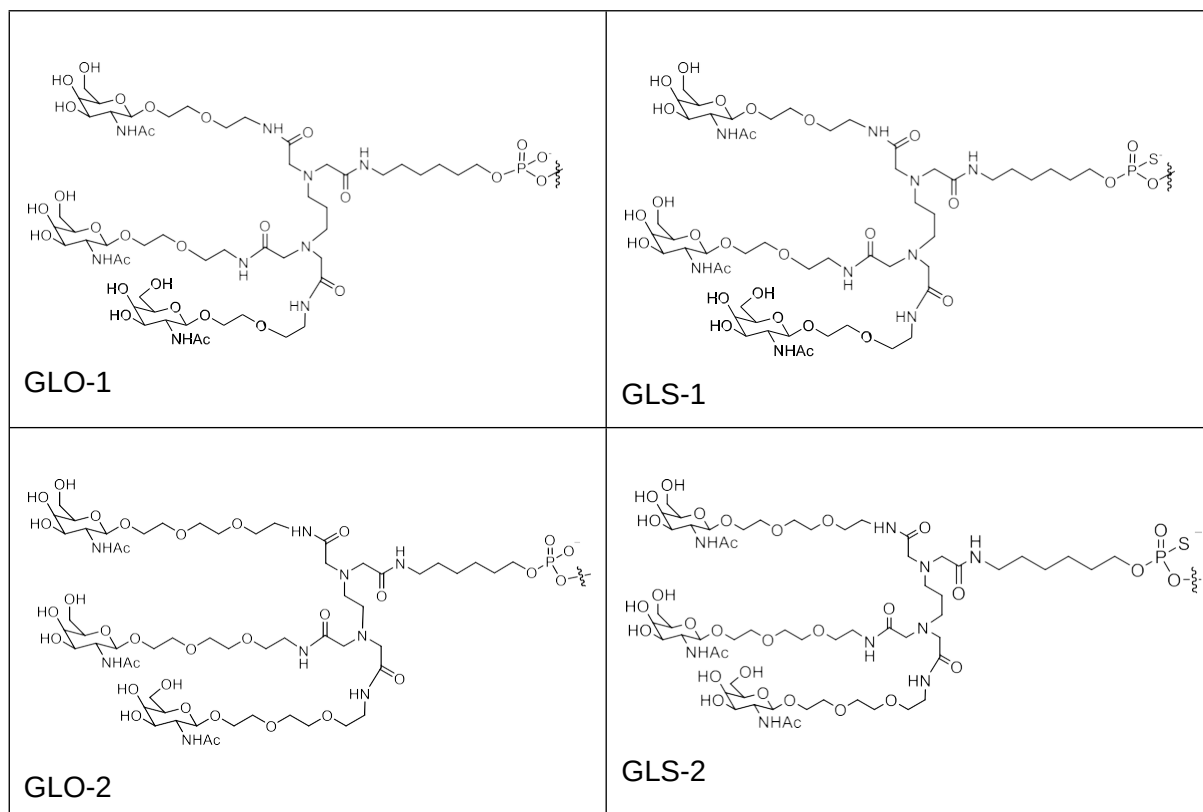
25. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que cada hebra no tiene más de 23 nucleótidos de longitud.

26. El agente dsRNA de la reivindicación 1, en el que el agente dsRNA comprende al menos un agente nucleótido modificado y, además, comprende uno o más grupos diana o grupos de enlace.

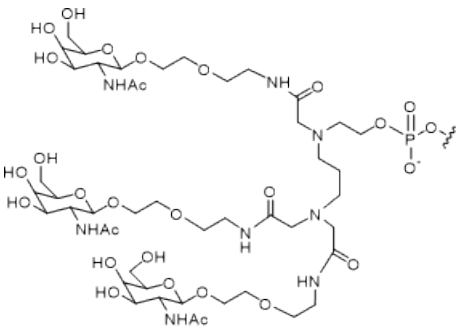
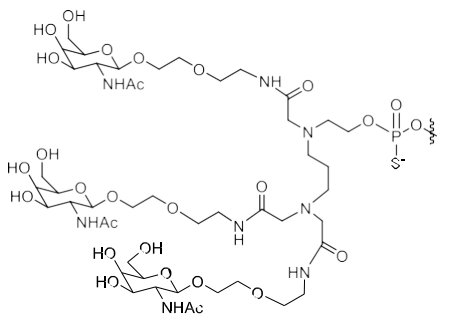
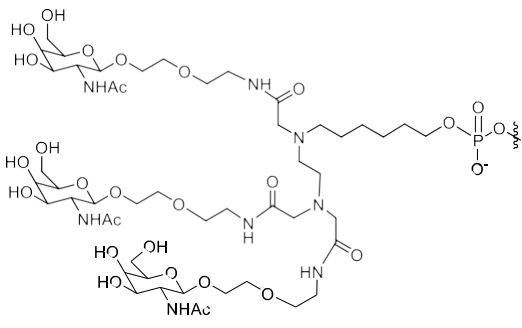
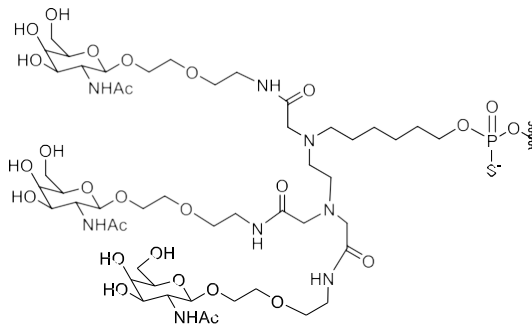
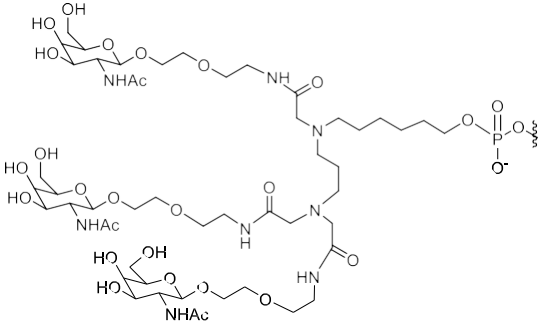
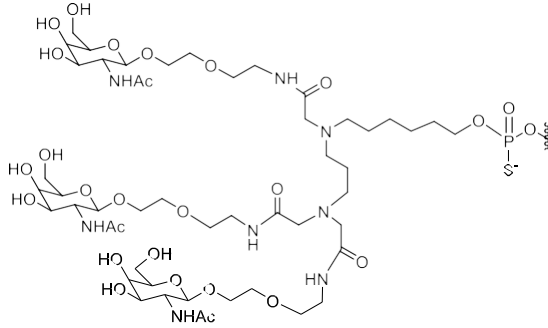
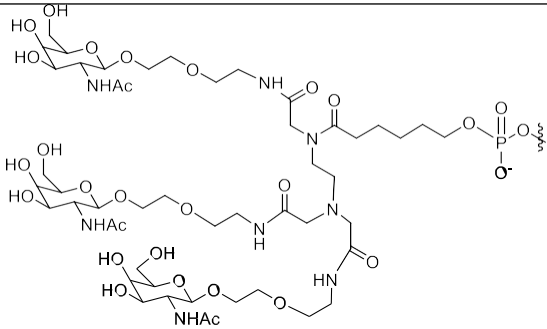
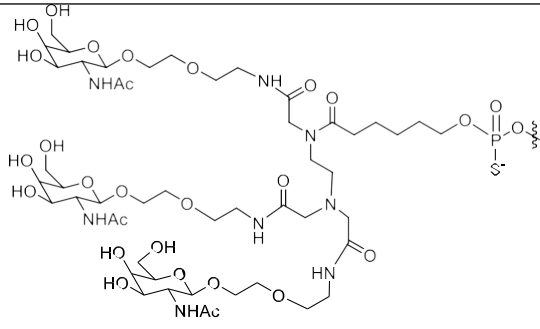
27. El agente dsRNA de la reivindicación 26, en el que uno o más grupos diana o grupos de enlace se conjugan con la hebra sentido.

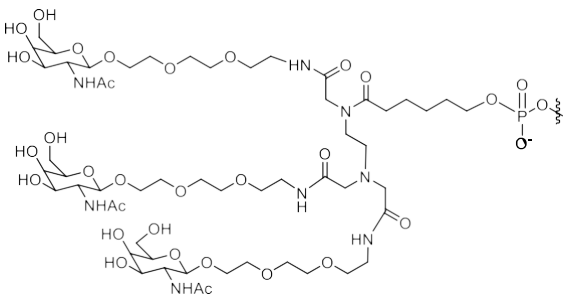
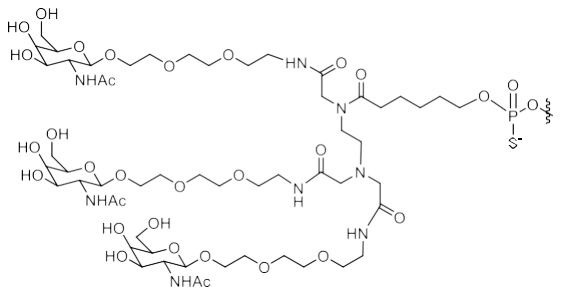
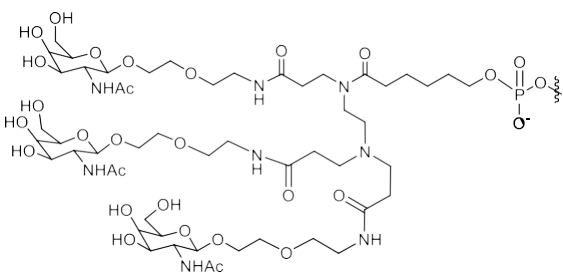
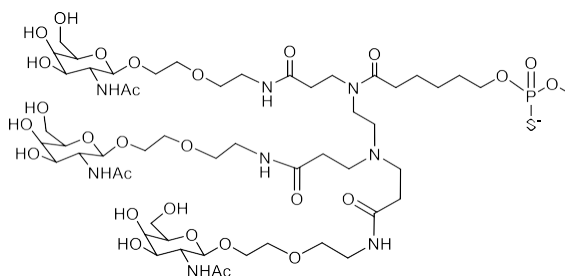
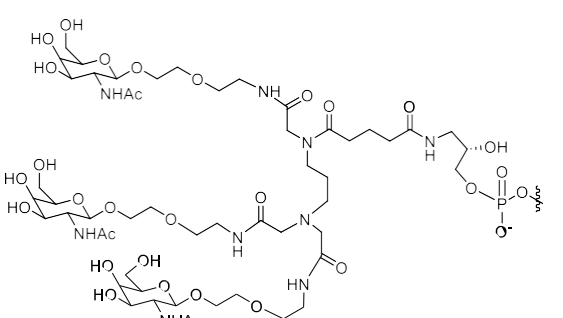
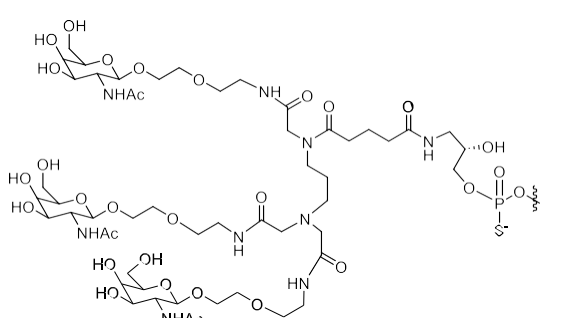
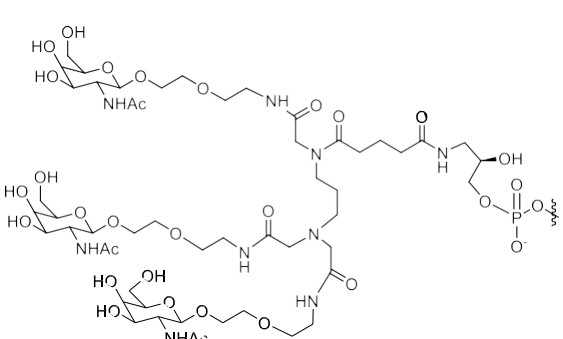
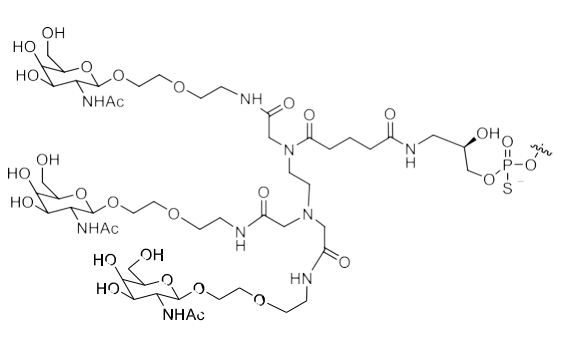
28. El agente dsRNA de las reivindicaciones 26 o 27, en el que el grupo diana o el grupo de enlace comprende N-acetil-galactosamina (GalNAc).

29. El agente dsRNA de las reivindicaciones 26 o 27, en el que el grupo diana tiene la siguiente estructura:



GLO-3	GLS-3
GLO-4	GLS-4
GLO-5	GLS-5
GLO-6	GLS-6

 GLO-7	 GLS-7
 GLO-8	 GLS-8
 GLO-9	 GLS-9
 GLO-10	 GLS-10

 GLO-11	 GLS-11
 GLO-12	 GLS-12
 GLO-13	 GLS-13
 GLO-14	 GLS-14

37. Una composición que comprende el agente dsRNA de cualquiera de las

reivindicaciones 1-36.

38. La composición de la reivindicación 37, que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

39. La composición de la reivindicación 38, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

40. La composición de la reivindicación 39, en la que la composición está envasada en un kit, recipiente, paquete, dispensador, jeringa precargada o vial.

41. La composición de la reivindicación 37, en la que la composición está formulada para administración subcutánea o está formulada para administración intravenosa (IV).

42. Una célula que comprende el agente dsRNA de cualquiera de las reivindicaciones 1-36.

43. La célula referida en la reivindicación 42, cuya particularidad corresponde a que la célula referida es una célula de mamífero, opcionalmente una célula humana.

44. Método de inhibición de la expresión del gen AGT en una célula, el cual comprende:

(i) la preparación de células que comprenden una cantidad efectiva del agente de ácido ribonucleico bicatenario (dsRNA) de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 37-41.

45. El método de la reivindicación 44, el cual comprende, además:

(ii) mantener las células preparadas en la reivindicación 44(i) tiempo suficiente para obtener la degradación de la transcripción de mRNA del gen AGT, inhibiendo así la expresión del gen AGT en las células.

46. El procedimiento de la reivindicación 44, en el que la célula está en un sujeto y el agente dsRNA se administra por vía subcutánea al sujeto.

47. El método de la reivindicación 44, en el que la célula está en un sujeto y el agente dsRNA se administra al sujeto por vía intravenosa.

48. El método de las reivindicaciones 46 o 47, que comprende además la evaluación de la inhibición del g en AGT después de administrar el agente dsRNA al sujeto, en el que los medios para evaluar incluyen:

(i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o condición asociada a AGT en el sujeto de ensayo, y

(ii) comparar la(s) característica(s) fisiológica(s) determinada(s) con una característica fisiológica basal previa al tratamiento de la enfermedad o condición asociada a AGT y/o con una característica fisiológica de control de la enfermedad o condición asociada a AGT, en la que la comparación indique una o más de la presencia o ausencia de inhibición de la expresión del gen AGT en el sujeto.

49. El método de la reivindicación 48, en el que la característica fisiológica determinada es la hipertensión, la cual incluye la hipertensión esencial, la hipertensión secundaria, las emergencias hipertensivas (como la hipertensión maligna y la hipertensión acelerada), la hipertensión aguda, la hipertensión relacionada con el embarazo, la hipertensión refractaria.

50. El método de la reivindicación 49, en el que una disminución de la presión arterial del sujeto indica una disminución de la expresión del gen AGT en el sujeto.

51. Un método para inhibir la expresión génica AGT en un sujeto, el cual comprende la administración al sujeto de una cantidad efectiva del agente ácido ribonucleico bicatenario (dsRNA) de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 37-41.

52. El método de la reivindicación 51, en el que el agente dsRNA se administra al sujeto por vía subcutánea.

53. El método de la reivindicación 51, en el que el agente dsRNA se administra al sujeto por vía intravenosa IV.

54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 51-53, que comprende además la evaluación de la inhibición del gen AGT después de administrar el agente dsRNA al sujeto, en el que los medios para evaluar incluyen:

(i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o condición asociada a AGT en el sujeto, y

(ii) comparar las características fisiológicas determinadas con las características fisiológicas iniciales previas al tratamiento de la enfermedad o condición asociada al AGT y/o las características fisiológicas de control de la enfermedad o condición asociada al AGT, en la que la comparación indique uno o más tipos de compuestos que se comparan para indicar la presencia o ausencia de inhibición de la expresión del gen AGT en el sujeto.

55. El método de la reivindicación 54, en el que la característica fisiológica determinada es la hipertensión, que incluye la hipertensión esencial, la hipertensión secundaria, las urgencias hipertensivas (como hipertensión maligna e hipertensión acelerada), hipertensión aguda, hipertensión relacionada con el embarazo, hipertensión

refractaria.

56. El método de la reivindicación 55, en el que una reducción de la presión arterial del sujeto indica una reducción de la expresión del gen AGT en el sujeto.

57. Un método para tratar una enfermedad o condición asociada con una proteína AGT, el método referido comprende la administración de una cantidad efectiva del agente de ácido ribonucleico bicatenario (dsRNA) de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 37-41, para inhibir la expresión génica AGT.

58. El método de la reivindicación 57, en el que la enfermedad o condición es causada o asociada con: la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) o un síntoma o progresión del mismo en respuesta a la activación del RAAS, La enfermedad o condición generalmente se asocia con la hipertensión, la cual incluye entre otros, a uno o más de las siguientes enfermedades: Enfermedad hipertensiva, hipertensión arterial, hipertensión limítrofe, hipertensión esencial, hipertensión secundaria, hipertensión sistólica o diastólica aislada, hipertensión asociada al embarazo, hipertensión diabética, hipertensión resistente, hipertensión refractaria, hipertensión paroxística, hipertensión renovascular, hipertensión de Goldblatt, hipertensión ocular, glaucoma, hipertensión pulmonar, hipertensión portal, hipertensión venosa sistémica, hipertensión sistólica, hipertensión inestable; cardiopatía hipertensiva, nefropatía hipertensiva, aterosclerosis, esclerosis, arteriosclerosis, enfermedad vascular, nefropatía diabética, retinopatía diabética, insuficiencia cardíaca crónica, miocardiopatía, miocardiopatía diabética, glomeruloesclerosis, estenosis aórtica, aneurisma aórtico, fibrosis ventricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina, accidente cerebrovascular, enfermedad renal, insuficiencia renal, esclerosis sistémica, retraso del crecimiento intrauterino (IUGR), restricción del crecimiento fetal.

59. El método de la reivindicación 57, que comprende además la administración al sujeto de un régimen de tratamiento adicional.

60. El método de la reivindicación 59, en el que el régimen de tratamiento adicional comprende: la administración al sujeto de uno o más polinucleótidos antisentido AGT de la invención, la administración al sujeto de un agente terapéutico de dsRNA no AGT y una modificación del comportamiento en el sujeto.

61. El método de la reivindicación 60, en el que el agente terapéutico dsRNA no AGT corresponde a uno o más de los siguientes: agentes terapéuticos adicionales como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas

vasculares de los receptores de tensina II, betabloqueantes, vasodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas de la aldosterona, agonistas alfa₂, inhibidores de la renina, alfabloqueantes, agentes adrenérgicos de acción periférica, agonistas parciales selectivos del receptor D₁, antagonistas alfa-adrenérgicos no selectivos, antimineralocorticoides sintéticos, esteroideos o combinaciones de cualquiera de los anteriores, y agentes terapéuticos para la hipertensión formulados como combinaciones de agentes.

62. El método de la reivindicación 57, en el que el agente dsRNA se administra al sujeto por vía subcutánea.

63. El método de la reivindicación 57, en el que el agente dsRNA se administra al sujeto por vía intravenosa IV.

64. El método de cualquiera de las reivindicaciones 57 a 63, que comprende además la determinación de la eficacia del agente de ácido ribonucleico bicatenario (dsRNA) administrado en el sujeto.

65. El método de la reivindicación 64, en el que los medios para determinar la eficacia del tratamiento en el sujeto comprenden:

(i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o condición asociada a AGT en un sujeto, y

(ii) comparar las características físicas identificadas con las características físicas iniciales previas al tratamiento de la enfermedad o condición asociada a la AGT, en el que la comparación indica una o más de las presencias, ausencias y niveles de eficacia de la administración del agente de ácido ribonucleico bicatenario (dsRNA) al sujeto.

66. El método de la reivindicación 65, en el que la característica fisiológica determinada es: hipertensión, que incluye hipertensión esencial, hipertensión secundaria, emergencias hipertensivas (tales como hipertensión maligna e hipertensión acelerada), hipertensión aguda, hipertensión relacionada con el embarazo, hipertensión refractaria.

67. El método de la reivindicación 65, en el que una reducción de la presión arterial del sujeto indica la presencia de eficacia de la administración del agente de ácido ribonucleico bicatenario (dsRNA) al sujeto.

68. Un método para disminuir un nivel de proteína AGT en un sujeto en comparación con un nivel inicial de proteína AGT previo al tratamiento en el sujeto, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad eficaz del ácido ribonucleico bicatenario (dsRNA) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 41, para reducir el nivel de expresión

del gen AGT.

69. El método de la reivindicación 68, en el que el agente dsRNA se administra al sujeto por vía subcutánea o intravenosa IV.

70. Un método para alterar las características fisiológicas de una enfermedad o condición asociada a AGT en un sujeto en comparación con las características fisiológicas iniciales previas al tratamiento de la enfermedad o condición asociada a AGT en el sujeto, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto una cantidad de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (dsRNA) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 41, a los efectos de modificar las características fisiológicas de una enfermedad o condición asociada a AGT en un sujeto.

71. El método de la reivindicación 70, en el que el agente de dsRNA se administra al sujeto por vía subcutánea o intravenosa IV.

72. El método de la reivindicación 70, en el que la característica fisiológica es hipertensión, que incluye hipertensión esencial, hipertensión secundaria, emergencias hipertensivas (tales como hipertensión maligna e hipertensión acelerada), presión arterial hipertensiva aguda, hipertensión relacionada con el embarazo, hipertensión refractaria.

73. El agente dsRNA de la reivindicación 1, que comprende una hebra sentido que difiere de la fórmula (A) en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos: fórmula 5'-Z₁ AGCUUGUUUGUGAAACZ₂-3' (A), en la que Z₁ es una secuencia de nucleótidos que comprende 0-15 motivos de nucleótidos, Z₂ se selecciona de uno de A, U, C, G o no existe.

74. El agente dsRNA de la reivindicación 1, que comprende una hebra antisentido que difiere de la fórmula (B) en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos: fórmula 5'-Z₃GUUUCACAAACAAGCUZ₄-3' (B), en la que Z₃ se selecciona de uno de A, U, C, G o no existe, y Z₄ es una secuencia de nucleótidos que comprende 0-15 motivos de nucleótidos.