

COMPOSICIONES MODULADORAS DE COMPLEMENTO DEL FACTOR B Y MÉTODOS DE USO DE ESTAS

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio de la prioridad según 35 U.S.C. §119(e) de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 62/283,177, presentada el 24 de noviembre de 2021; de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 63/287,952, presentada el 9 de diciembre de 2021; de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 63/302,976, presentada el 25 de enero de 2022; y de la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 63/339,873, presentada el 9 de mayo de 2022. 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.

REFERENCIA A UN LISTADO DE SECUENCIA ELECTRÓNICA

[0002] El contenido de la lista de secuencias electrónica (A127870010WO00-SEQ-JIB.xml; Tamaño: 111 161 bytes; y Fecha de creación: 22 de noviembre de 2022) se incorpora en el presente como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

[0003] El factor B del complemento (CFB) es un componente importante de la vía alternativa de activación del complemento. CFB es una serina proteasa secretada por el hígado. El CFB circula en la sangre como un polipéptido de cadena sencilla. Tras la activación de la vía alternativa, es escindida por el factor D del complemento, lo que produce la cadena no catalítica Ba y la subunidad catalítica Bb. La subunidad activa Bb es una serina proteasa que se asocia con C3b para formar la vía alternativa C3 convertasa. La producción de convertasa C3 conduce a la formación de convertasa C5 que escinde C5 y desencadena eventos que resultan en la formación del complejo de ataque lítico a la membrana (MAC). El complejo de ataque a la membrana forma canales transmembrana y altera la bicapa de fosfolípidos de las células diana, lo que lleva a la lisis celular.

[0004] La activación inadecuada del complemento contribuye a muchas enfermedades diferentes, incluidas, por ejemplo, el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), la glomerulopatía C3 (C3G), la nefropatía por IgA (IgAN), el lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, lesión por isquemia y reperfusión y artritis reumatoide (AR). En consecuencia, existe la necesidad de encontrar tratamientos eficaces para las enfermedades relacionadas con el complemento.

COMPENDIO

[0005] La presente divulgación proporciona compuestos, composiciones y métodos para modular la expresión o actividad del Complemento del Factor B (CFB). En determinadas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos se pueden usar para reducir la expresión de ARNm de CFB en una célula o animal. En determinadas modalidades, los compuestos, composiciones y métodos se pueden usar para reducir la cantidad de proteína CFB en una célula o animal.

[0006] En determinadas modalidades, el animal tiene o está en riesgo de tener una enfermedad, trastorno o afección relacionada con la vía del complemento o un síntoma del mismo. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), la glomerulopatía C3 (C3G), la nefropatía por IgA (IgAN), el lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR). Determinados compuestos, composiciones y métodos proporcionados en el presente están dirigidos a reducir el daño tisular, por ejemplo daño ocular o daño renal, relacionado con la desregulación de la vía del complemento. Determinados compuestos, composiciones y métodos proporcionados en el presente están dirigidos a reducir el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR) en un animal. En determinadas modalidades, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente son potentes y tolerables e inhiben la expresión de CFB, que se puede usar para tratar, prevenir, mejorar o retardar la progresión del daño tisular, por ejemplo daño ocular o daño renal, relacionado con la desregulación de la vía del complemento. En determinadas modalidades, el compuesto y las composiciones proporcionadas en el presente son potentes y tolerables e inhiben la expresión de CFB, que se puede usar para tratar, prevenir, mejorar o retrasar el progreso de síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR).

[0007] 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 determinadas modalidades, los compuestos y composiciones son más potentes o tienen mayor valor terapéutico que los compuestos divulgados públicamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 **[0008]** 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 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.

10 **[0009]** 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, 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.

15 **[0010]** 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
20 secuencia de nucleobases, modificación química y motivo.

[0011] 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
25 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

[0012] A menos que se indique lo contrario, las siguientes expresiones tienen los siguientes significados:

30 **[0013]** "Factor B del complemento", usado indistintamente con el término "CFB", se refiere a cualquier ácido nucleico o proteína de CFB. Se pueden encontrar secuencias de nucleótidos y aminoácidos ilustrativos de CFB, por ejemplo, en el número de acceso de GenBank NM_001710.6 (incorporado en el presente documento como SEQ ID NO: 1), los nucleótidos 31946095 a 31952084 del número de acceso de GenBank NC_000006.12 (incorporado en el presente documento como SEQ ID NO: 2), número de

acceso de GenBank NM_001710.6 (incorporado en el presente documento como SEQ ID NO: 3) y nucleótidos 3423522 a 3429511 del número de acceso de GenBank NT_113891.3 (incorporado en el presente documento como SEQ ID NO: 4). Hay ejemplos adicionales de secuencias de CFB disponibles a través de bases de datos disponibles públicamente, por ejemplo, GenBank, UniProt y OMIM. Puede encontrar más información sobre el CFB, por ejemplo, en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=CFB>. CFB, como se usa en el presente, también se refiere a variaciones del gen CFB que incluyen variantes proporcionadas en la base de datos de SNP. Se han identificado numerosas variaciones de secuencia dentro del gen CFB y se pueden encontrar, por ejemplo, en NCBI dbSNP y UniProt (ver, por ejemplo, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CFB>). "ARNm de CFB" significa un ARNm que codifica una proteína CFB. Se puede hacer referencia al CFB en mayúsculas o minúsculas.

[0014] "Inhibidor específico de CFB" hace referencia a cualquier agente capaz de inhibir específicamente la actividad o expresión de la proteína de CFB y/o ARN de CFB a nivel molecular. Por ejemplo, los inhibidores específicos de CFB incluyen ácidos nucleicos (lo cual incluye compuestos oligonucleótidos), péptidos, anticuerpos, moléculas pequeñas y otros agentes capaces de inhibir la expresión de ARN de CFB y/o la proteína de CFB.

[0015] "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.

[0016] "Sitio de inicio 5'" significa el nucleótido de la región o ácido nucleico diana que es complementario con el nucleósido más 3' de un oligonucleótido antisentido.

[0017] "Sitio de detención 3'" significa el nucleótido de la región o ácido nucleico diana que es complementario con el nucleósido más 5' de un oligonucleótido antisentido.

[0018] "Aproximadamente" significa dentro de $\pm 10\%$ de un valor. Por ejemplo, de establecerse que "un compuesto logró aproximadamente 70 % de la inhibición de CFB", se quiere decir que los niveles de CFB 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.

[0019] "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.

[0020] "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.

[0021] "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.

[0022] "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 CFB o una región de este.

[0023] "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.

[0024] "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.

[0025] "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 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.

[0026] "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 compuesto al que se incorpora. Los grupos conjugados incluyen restos direccionados.

[0027] "Enlazador conjugado" significa un grupo de átomos que comprende al menos un enlace que conecta un resto unido a un oligonucleótido.

[0028] "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 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.

[0029] "Individuo" hace referencia a un animal humano o no humano seleccionado para el tratamiento o la terapia.

[0030] "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.

[0031] 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 azufre.

[0032] Los enlaces internucleósidos representativos que tienen un centro quiral incluyen, entre otros, alquifosfonatos 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.

[0033] 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.

[0034] 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).

[0035] 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).

[0036] "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.

[0037] "Oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido en donde al menos un azúcar, nucleobase o enlace internucleósido está modificado. En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente comprenden al menos un oligonucleótido modificado.

[0038] "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 CFB puede significar aumentar o disminuir el nivel de ARN de CFB y/o la proteína de CFB en una célula, un tejido, un órgano o un organismo. Un "modulador" efectúa el cambio en la célula, el tejido, el órgano o el organismo. Por ejemplo, un compuesto CFB puede ser un modulador que disminuya la cantidad de ARN de CFB y/o la proteína de CFB en una célula, un tejido, un órgano o un organismo.

[0039] "Motivo" significa el patrón de restos de azúcar, nucleobases y/o enlaces internucleósidos modificados y no modificados, en un oligonucleótido.

[0040] "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.

[0041] "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.

[0042] "Secuencia de nucleobases" significa el orden de nucleobases contiguas en un ácido nucleico u oligonucleótido independiente de cualquier azúcar o enlace internucleósido.

[0043] "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.

[0044] "Nucleósido 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 nucleobase.

[0044] "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 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 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, 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.

[0045] "Oligonucleótido" hace referencia a un polímero de nucleósidos enlazados, cada uno de los cuales puede encontrarse modificado o no modificado, con independencia entre sí.

[0046] 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 "oligonucleótido modificado" se usan indistintamente. En otras modalidades, los términos "dúplex oligomérico" y "compuesto" se usan indistintamente.

[0047] "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 ejemplo, administración intratecal o intracerebroventricular.

[0048] "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 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.

[0049] "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. 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.

[0050] 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.

[0051] 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.

[0052] 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-metilbiciclo[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).

[0053] 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-butylacetato, 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.

[0054] 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.

[0055] "Agente farmacéutico" significa un compuesto que proporciona un beneficio terapéutico cuando se administra a un individuo.

[0056] "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.

[0057] «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.

[0058] «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.

[0059] "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 nucleico diana. Los compuestos de ARNi incluyen, entre otros, ARNip bicatenario, ARNip monocatenario y microARN, incluidos imitadores de microARN.

[0060] "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.

[0061] "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.

[0062] "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.

[0063] "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.

[0064] «Región diana» hace referencia a una parte de un ácido nucleico diana a la cual se dirigen uno o más compuestos.

[0065] "Resto dirigido" significa un grupo conjugado que proporciona una afinidad mejorada 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 con un compuesto sin dicho resto.

[0066] "Grupo terminal" significa un grupo químico o grupo de átomos que está unido covalentemente a un extremo de un oligonucleótido.

[0067] "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 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.

[0068] 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.

[0069] "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.

[0070] "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. 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.

[0071] "Tratar" hace referencia a la administración de un compuesto o composición farmacéutica a un animal con el fin de efectuar una alteración o mejora de una enfermedad, un trastorno o una afección en el animal.

[0072] 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 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 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.

[0073] Como se usa en el presente, el término "isómeros" se refiere a compuestos que tienen el mismo 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.

[0074] 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.

[0075] Será evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos de esta divulgación pueden existir en formas tautómeras, estando todas esas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la divulgación.

[0076] 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 enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la divulgación.

[0077] 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.

[0078] 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.

[0079] 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

[0080] En determinados aspectos, la divulgación se refiere a métodos, compuestos y composiciones

para inhibir CFB. En determinadas modalidades, la CFB se inhibe específicamente. En determinadas modalidades, la CFB se degrada específicamente. En determinadas modalidades, se inhibe la expresión de CFB. En determinadas modalidades, se inhibe la traducción de CFB. En determinadas modalidades, se inhibe la actividad de CFB. En determinadas modalidades, la expresión, traducción o actividad de CFB 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 CFB 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 CFB 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).

[0081] En determinados aspectos, la divulgación se refiere a compuestos dirigidos a un ácido nucleico de CFB. En determinadas modalidades, el ácido nucleico de CFB tiene la secuencia establecida en GENBANK NM_001710.6 (incorporado en el presente documento como SEQ ID NO: 1), los nucleótidos 31946095 a 31952084 del número de acceso de GenBank NC_000006.12 (incorporado en el presente documento como SEQ ID NO: 2), número de acceso de GenBank NM_001710.6 (incorporado en el presente documento como SEQ ID NO: 3) y nucleótidos 3423522 a 3429511 del número de acceso de GenBank NT_113891.3 (incorporado en el presente documento como SEQ ID NO: 4).

[0082] En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto oligomérico. En determinadas modalidades, el compuesto es monocatenario. En determinadas modalidades, el compuesto es bicatenario.

[0083] 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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 secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 11-44 y 96-102.

[0084] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de una cualquiera de las secuencias

de nucleobases de las SEQ ID NO: 11-44 y 96-102.

[0085] 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 secuencia de nucleobase de la SEQ ID NO: 1 o 3. 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.

[0086] 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-110 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.

[0087] 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases proporcionadas en las Tablas 2 y 3, 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.

[0088] 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: 11-110 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.

[0089] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de una cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0090] 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 96, 97, 100 o 101. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 93, 106, 109 o 110. 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: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ED NO: 100 y SEQ ID NO: 101. 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: 93, SEQ ID NO: 106, SEQ ED NO: 109 y SEQ ID NO: 110. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 96 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 93. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 97 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 106. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 100 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 109. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 101 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 110.

[0091] En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado o el primer oligonucleótido modificado de cualquier compuesto en el presente tiene una secuencia de nucleobase que tiene al menos 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 % de complementariedad o identidad con las secuencias de nucleobases de la SEQ ID NO: 1 o 3 en su longitud. En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado o el primer oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que tiene al menos 1, al menos 2 o al menos 3 desapareamientos con una región de una secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 1 o 3. En determinadas modalidades, la región de complementariedad entre la primera hebra y 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

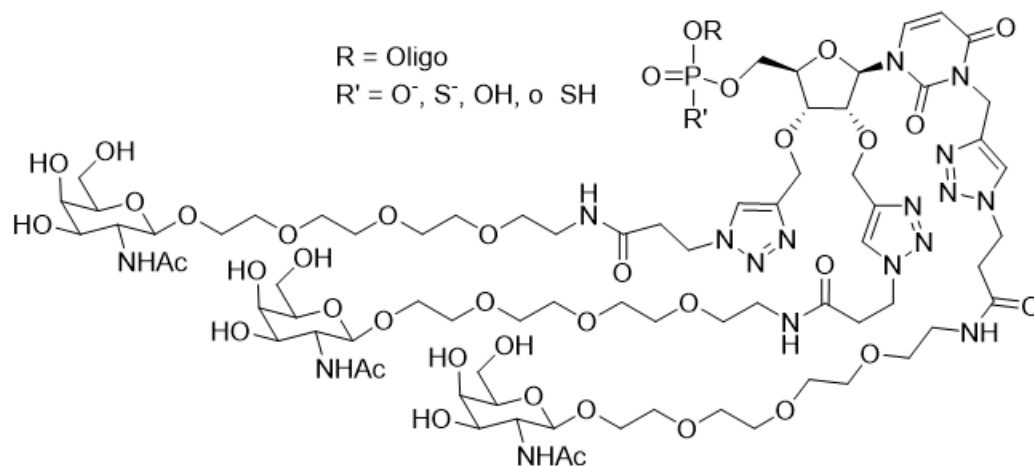
hebra tiene una longitud de 14 a 23 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, la región de complementariedad entre el primer oligonucleótido modificado o la primera hebra y el segundo oligonucleótido modificado o la segunda hebra tiene una longitud de 19 a 23 nucleósidos enlazados. En determinadas 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.

[0092] En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado de cualquier compuesto anterior u otro compuesto del presente 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 de 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 de 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 de un halógeno, un grupo alcoxi y un azúcar bicíclico o una combinación de estos. En determinadas modalidades, el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada de 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.

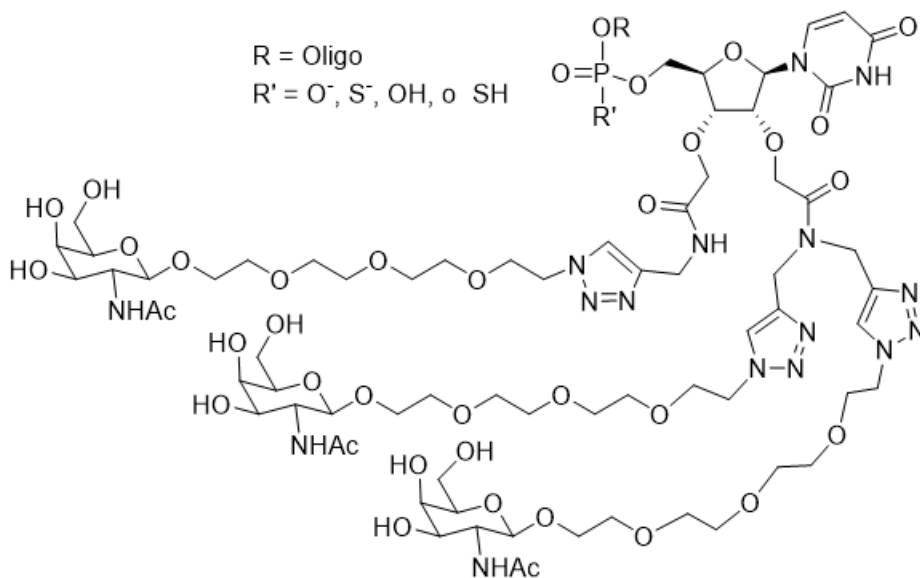
[0093] En determinadas modalidades, el compuesto de cualquier modalidad anterior comprende un grupo conjugado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al extremo 5' del oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado es un resto diana. En determinadas modalidades, 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':

5

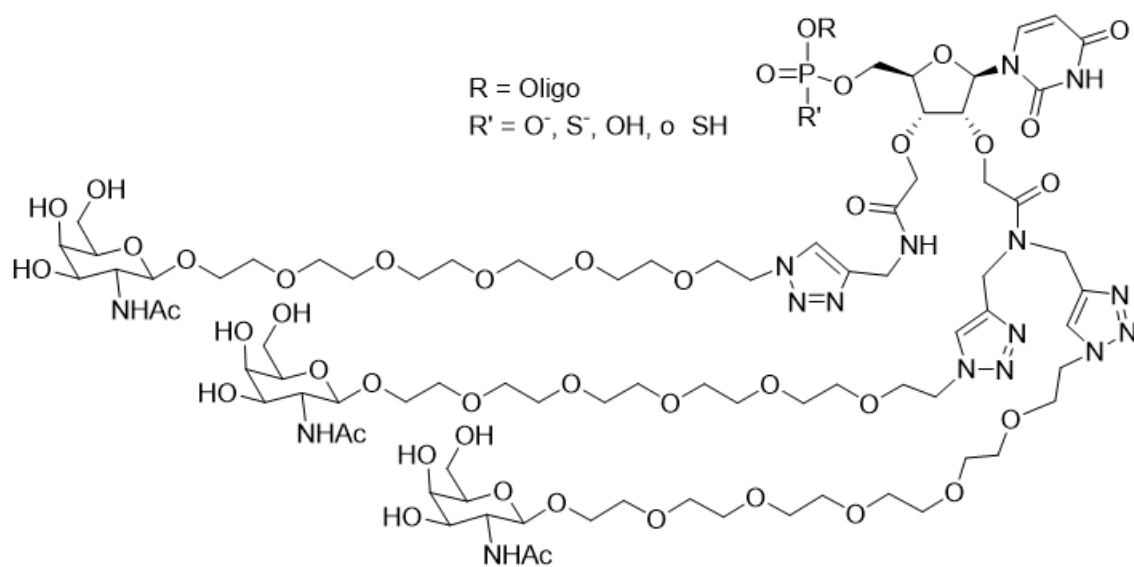


Fórmula I

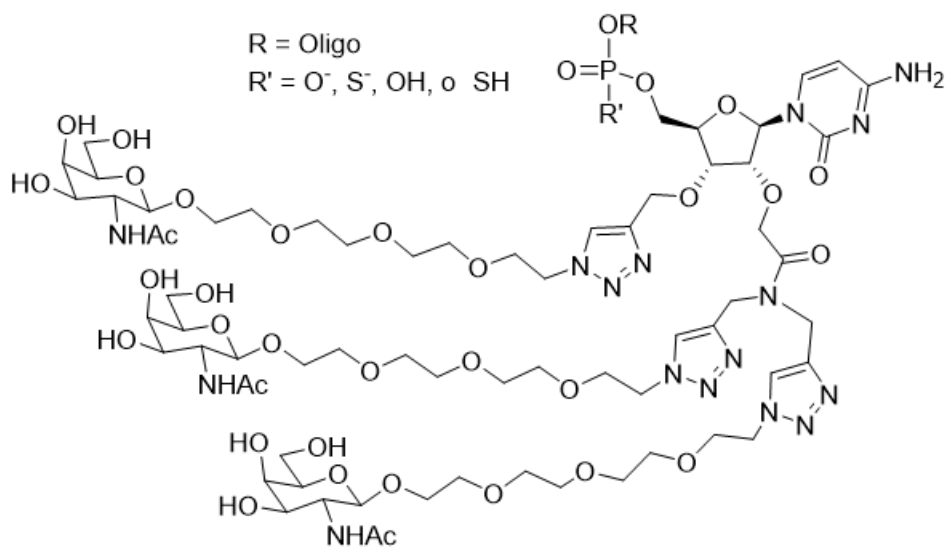


10

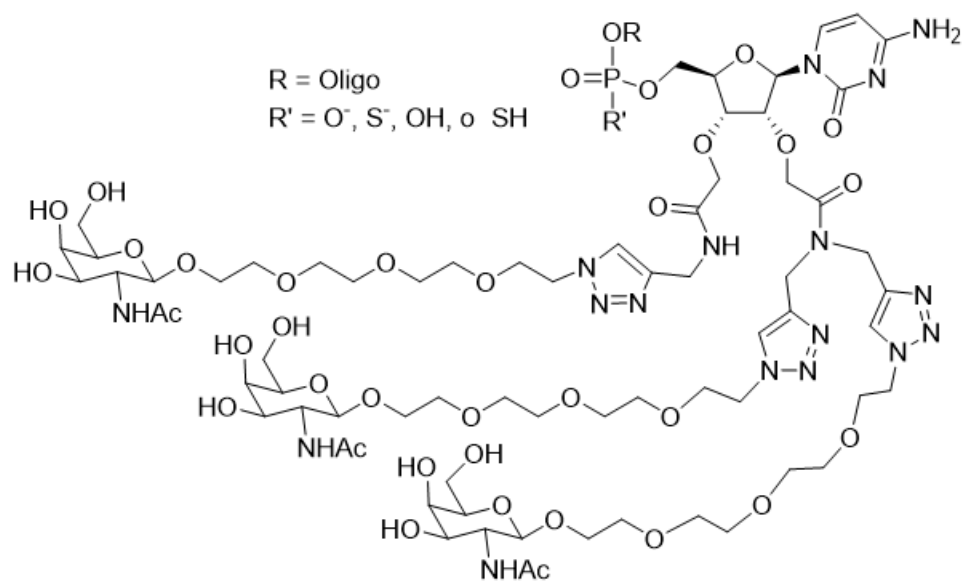
Fórmula II



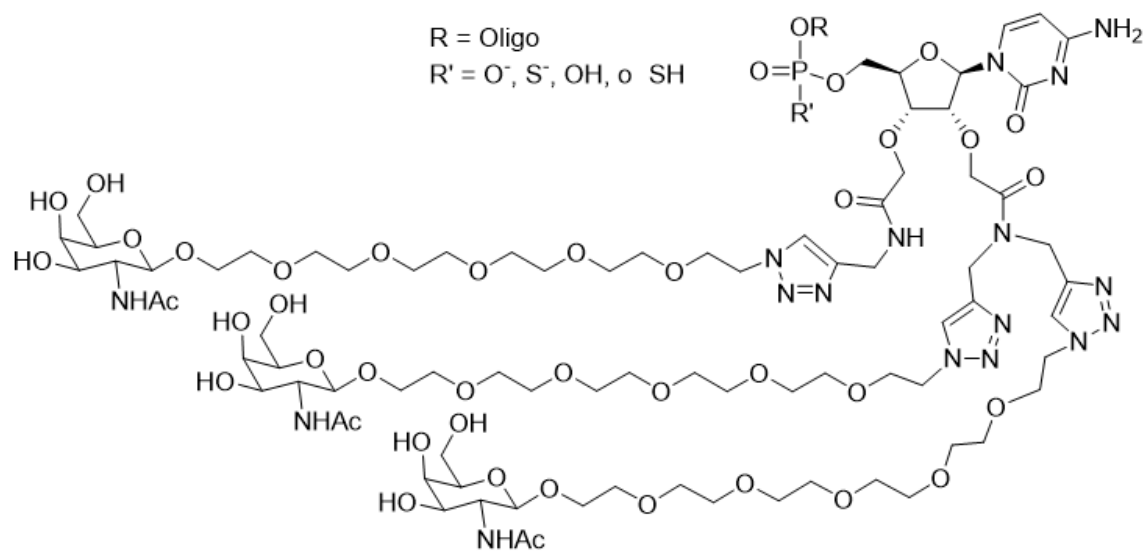
Fórmula III

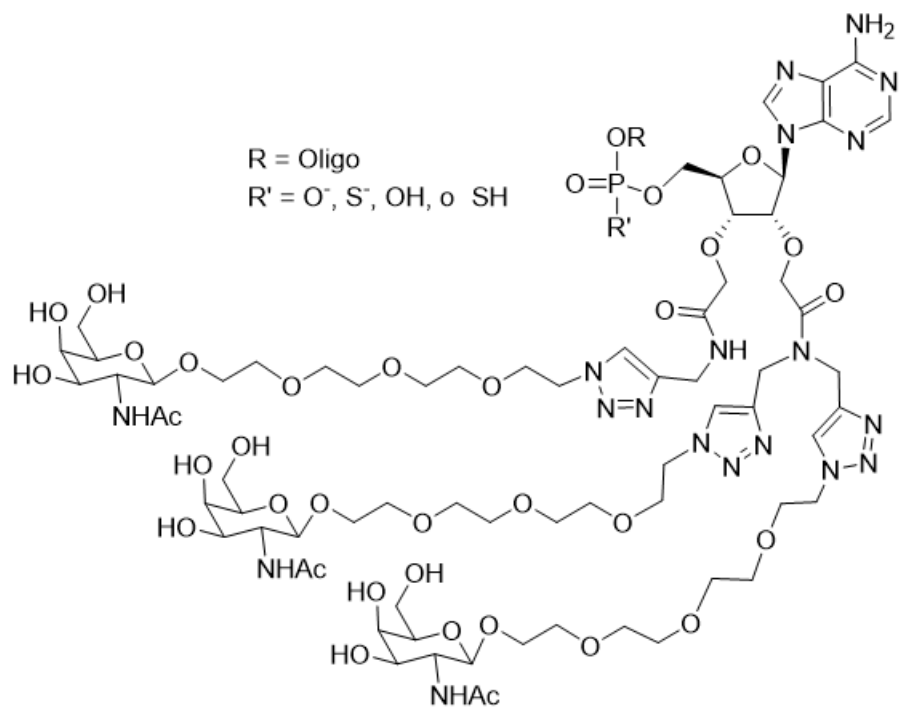


Fórmula IV

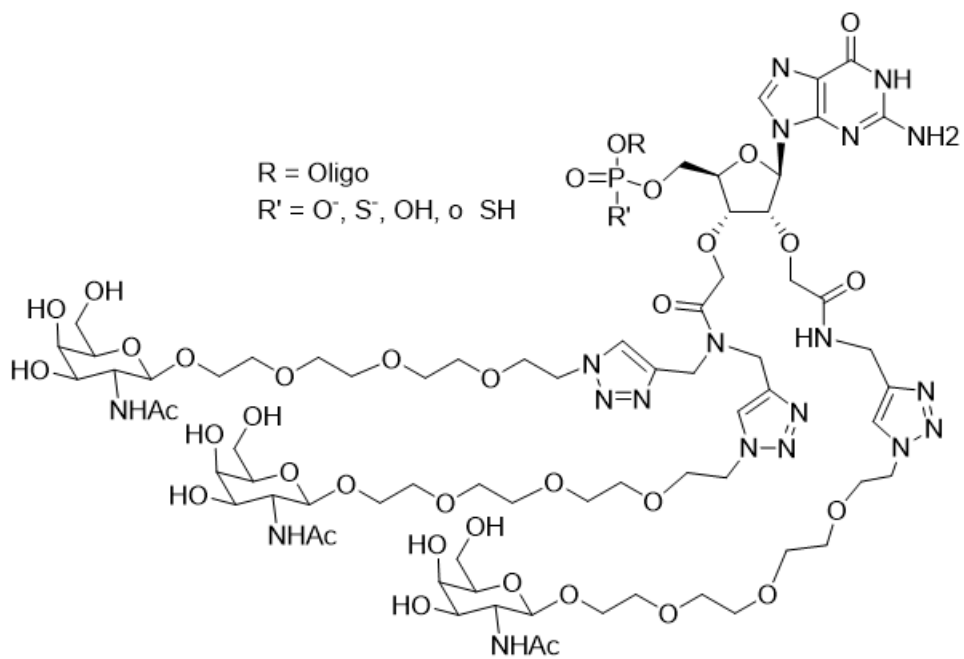


Fórmula V



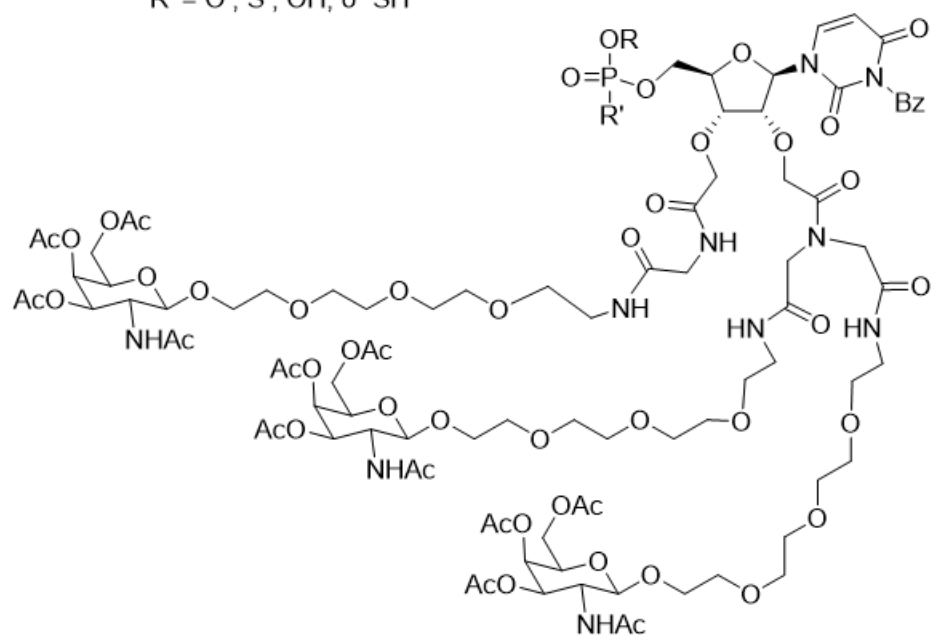


Fórmula VII



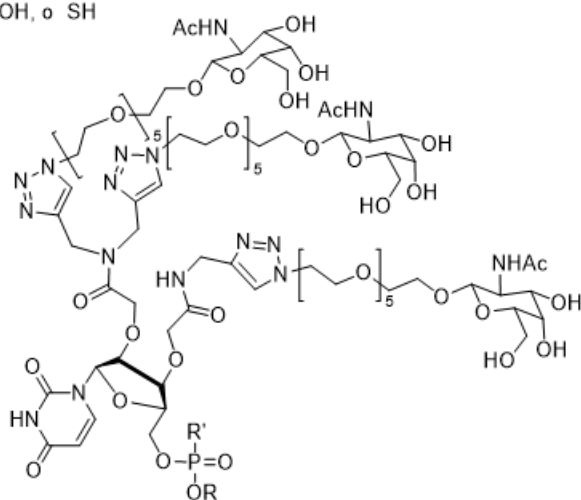
Fórmula VIII

R = Oligo

R' = O⁻, S⁻, OH, o SH**Fórmula XII**

[0094] En determinadas modalidades, el grupo conjugado según la **Fórmula III** está representado por la siguiente Fórmula:

R = Oligo

R' = O⁻, S⁻, OH, o SH**Fórmula III-A**

[0095] En determinadas modalidades, el grupo conjugado según la Fórmula V está representado por la siguiente Fórmula:

5



R = Oligo
R' = O⁻, S⁻, OH, o⁻ SH



[0097] En determinadas modalidades, R' es OH. En determinadas modalidades, R' es SH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es la Fórmula I y R' es OH. En determinadas modalidades, el nucleósidos 5' del oligonucleótido modificado es la Fórmula I y R' es SH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula II y R' es OH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula II y R' es

modificado es la Fórmula XII y R' es SH.

[0099] 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. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es la Fórmula XII y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es la Fórmula XII y R' es S.

[0100] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de cualquiera de los números de ID de referencia: IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012, e IA1015-1018, IS0570-587, IS0969, IS0972-977, IS1023-1027, IS1029, IS1031-1037, IS1042-1046, IS1082, IS1085, IS1086, IS1091-1095, IS1108-1111, IS1236-1239, IS1242, IS1249, e IS1251-1254 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 21 nucleósidos unidos en longitud totalmente complementario al primer oligonucleótido modificado.

[0101] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de uno cualquiera de los números de ID de referencia: IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012 e IA1015-1018, y un segundo oligonucleótido modificado seleccionado de uno cualquiera de los números de ID de referencia: IS0570-587, IS0969, IS0972-977, IS1023-1027, IS1029, IS1031-1037, IS1042-1046, IS1082, IS1085, IS1086, IS1091-1095, IS1108-1111, IS1236-1239, IS1242, IS1249 e IS1251-1254.

[0102] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer

oligonucleótido modificado que es IA0840 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS0972.

[0103] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA0842 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS0974.

5 **[0104]** Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA0888 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1109.

[0105] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA0888 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1236.

[0106] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA1010 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1109.

10 **[0107]** Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA1011 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1239.

[0108] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA1012 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1242.

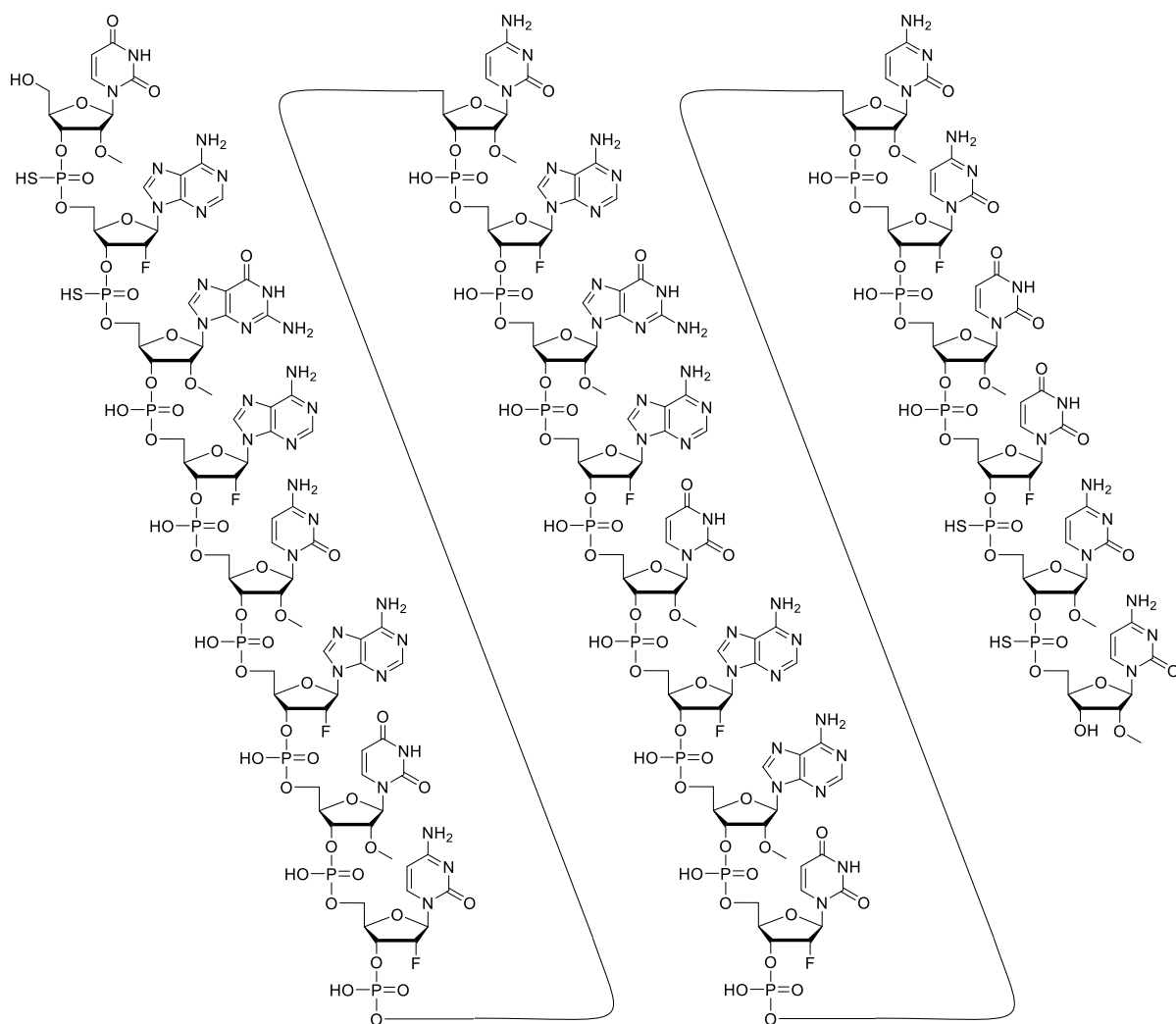
15 Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA1016 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1252.

[0109] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA1017 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1253.

20 **[0110]** 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.

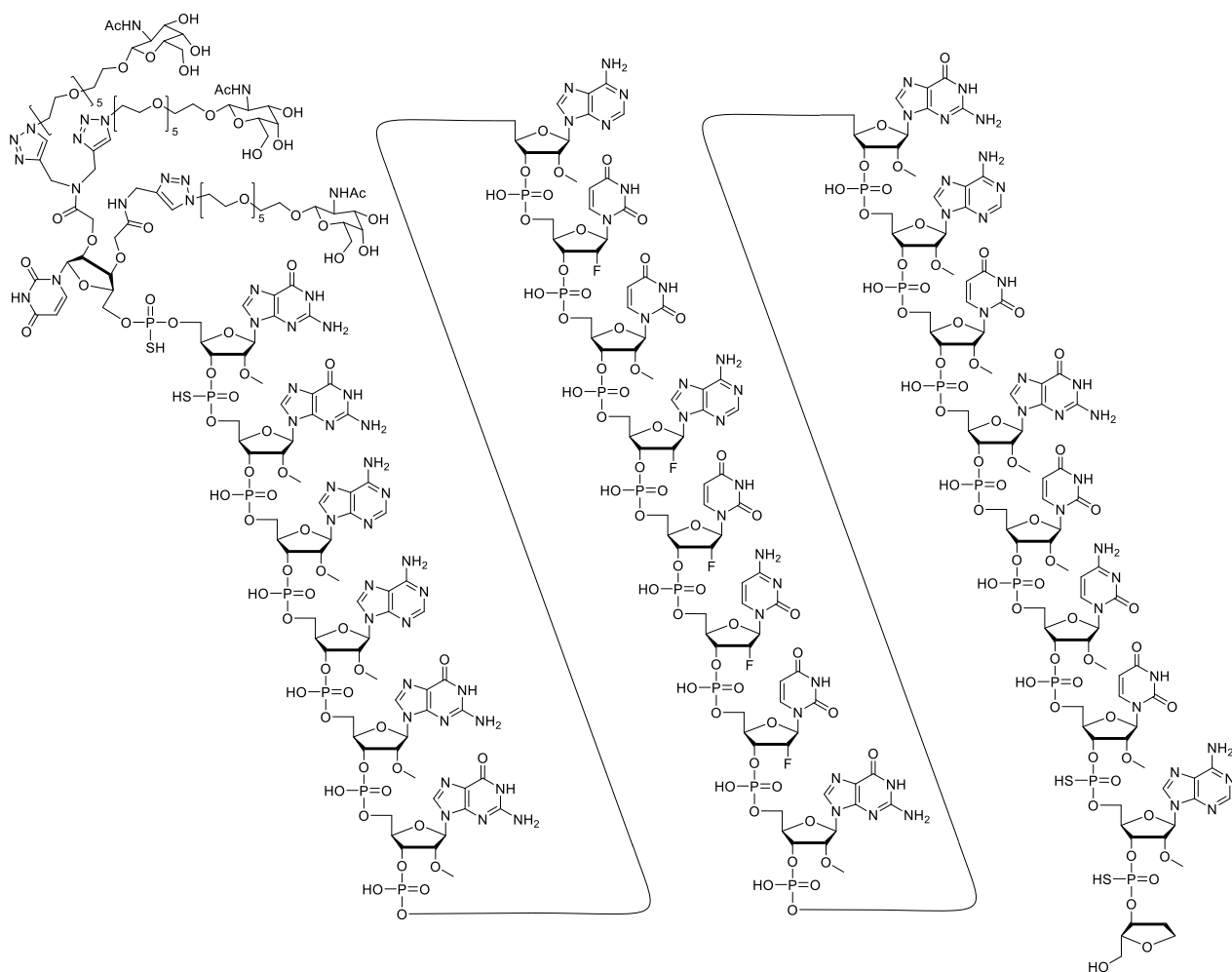
[0111] Determinadas modalidades proporcionan un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores que es un estereoisómero.

25 **[0112]** En un aspecto proporcionado en el presente, es un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



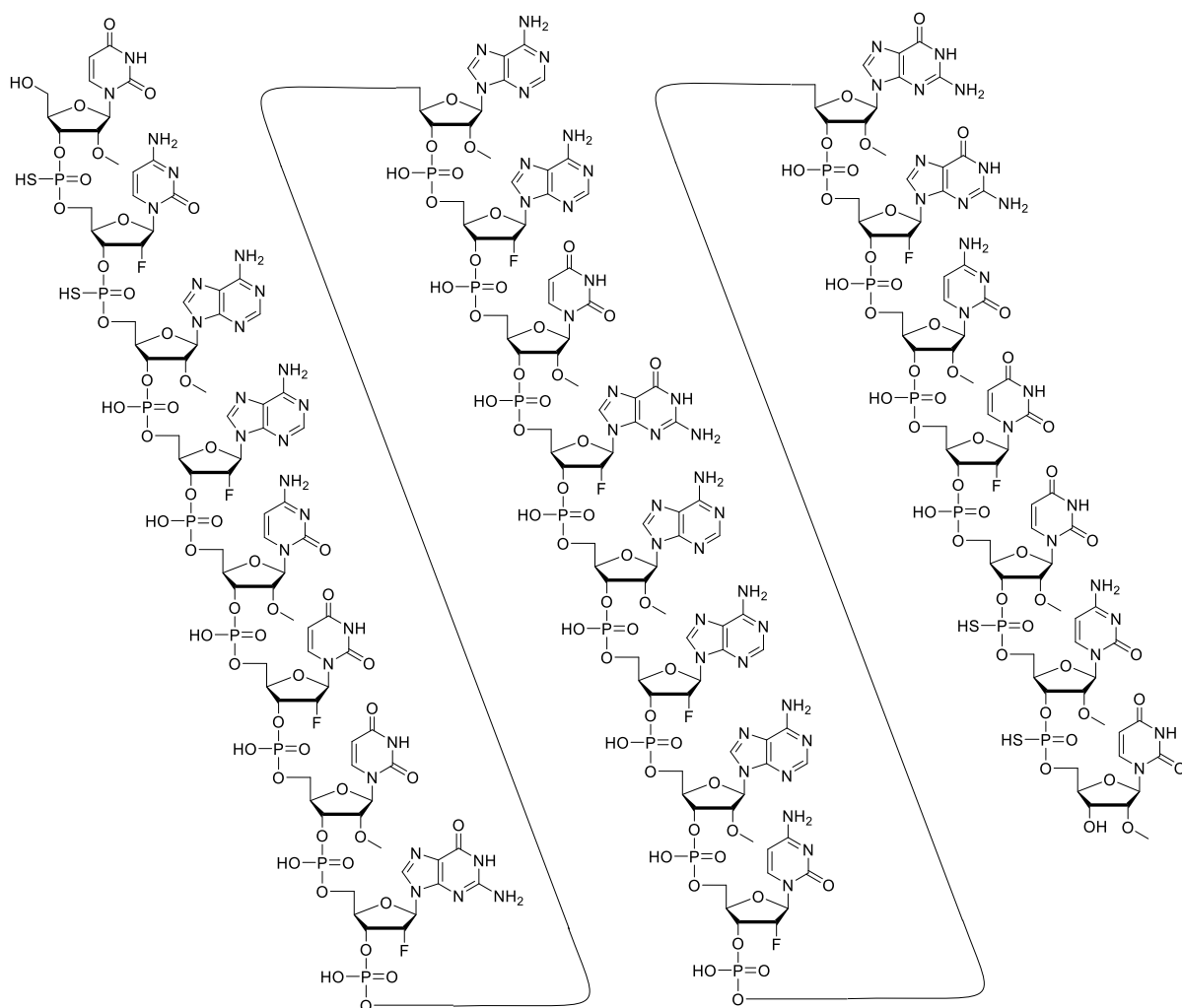
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IA1016 es un oligonucleótido modificado, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

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



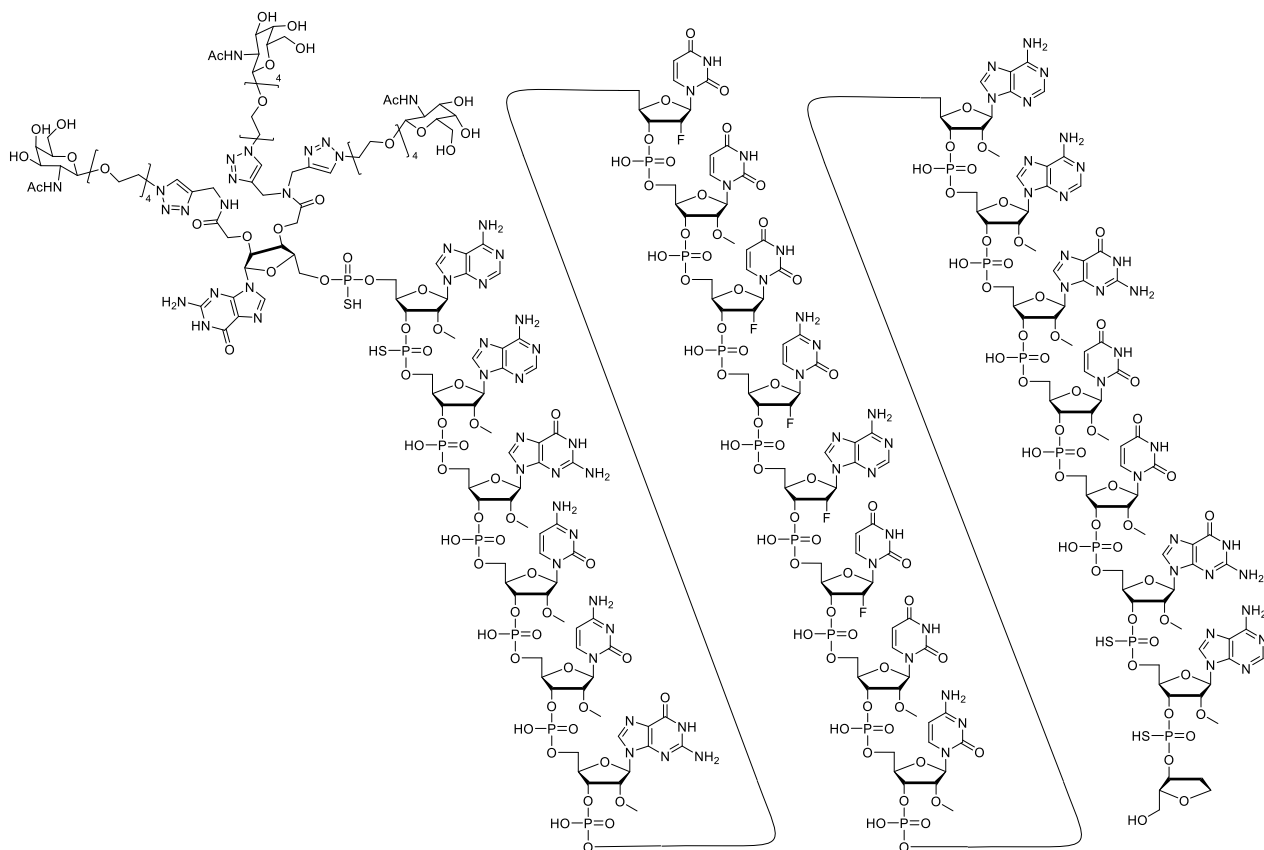
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IS1252 es un oligonucleótido modificado, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

- 5 **[0114]** En un aspecto proporcionado en el presente, es un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



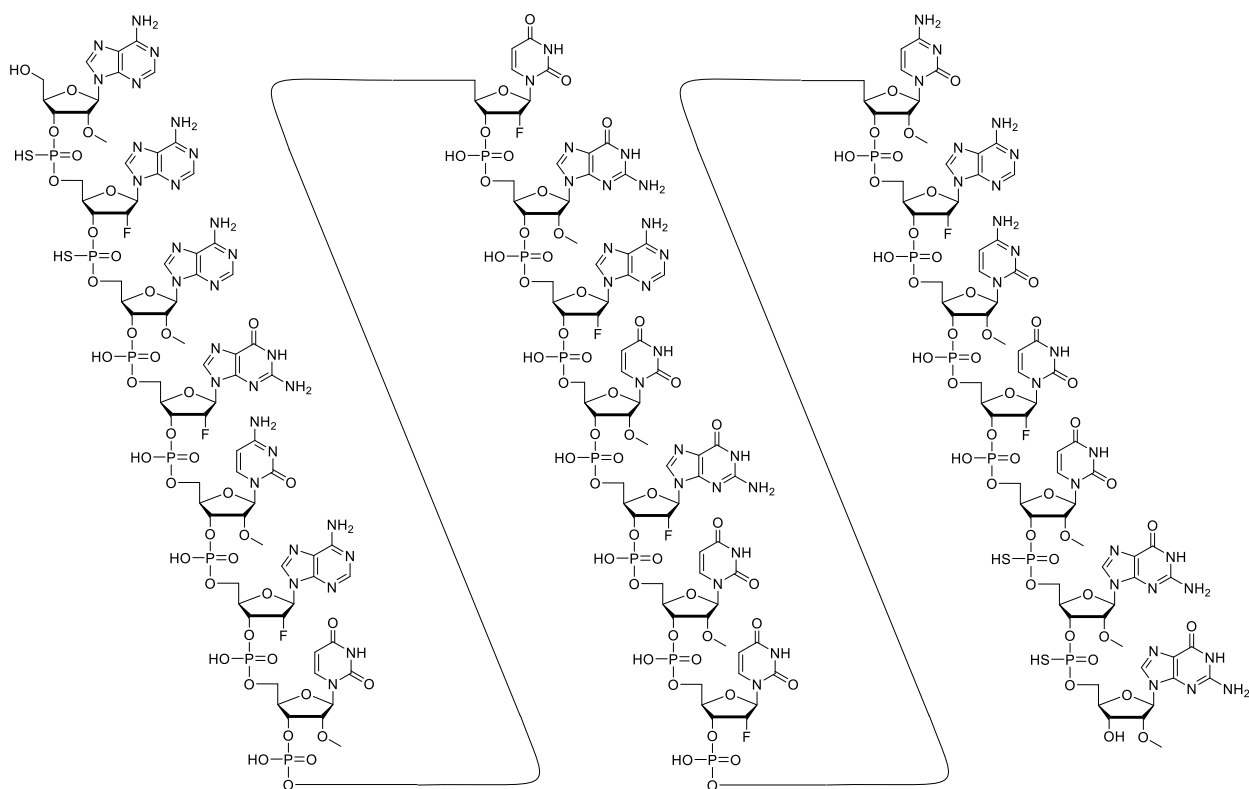
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IA1017 es un oligonucleótido modificado, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

- 5 **[0115]** En un aspecto proporcionado en el presente, es un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



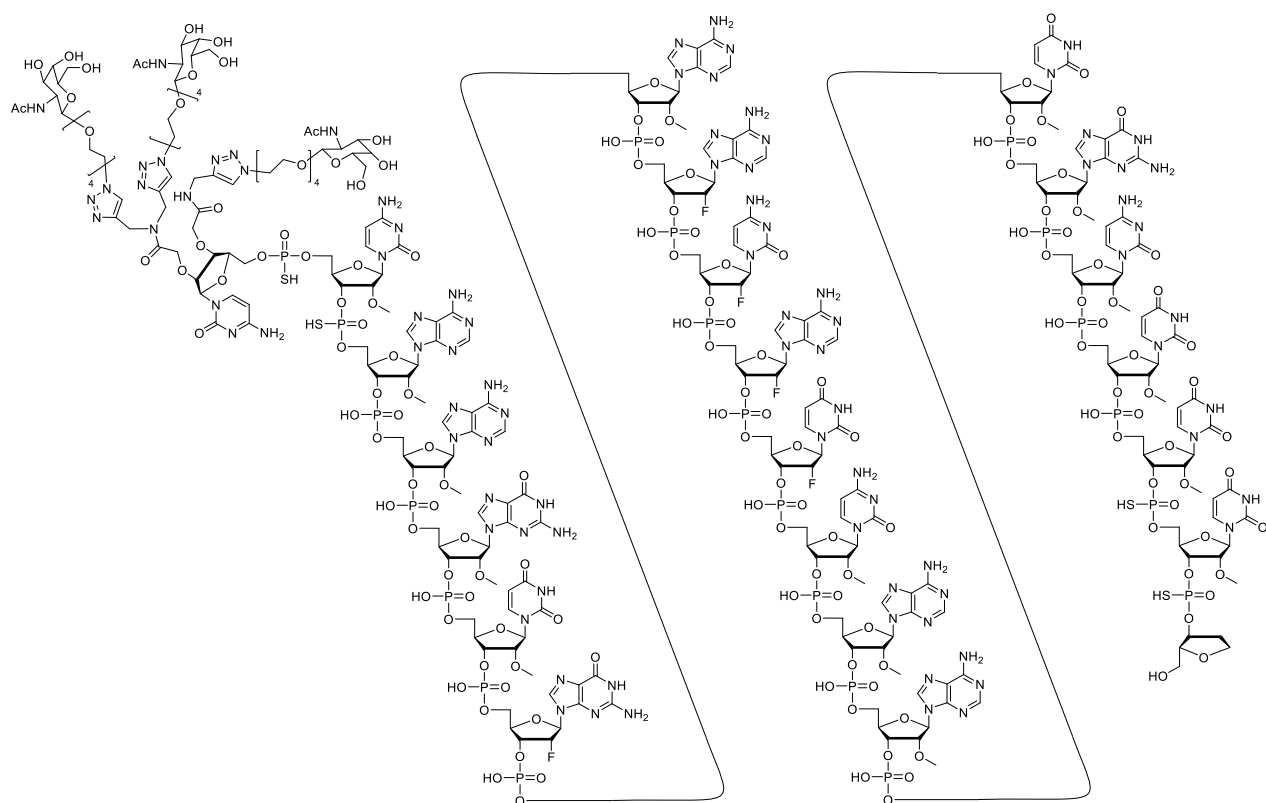
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IS1253 es un oligonucleótido modificado, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

- 5 **[0116]** En un aspecto proporcionado en el presente, es un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



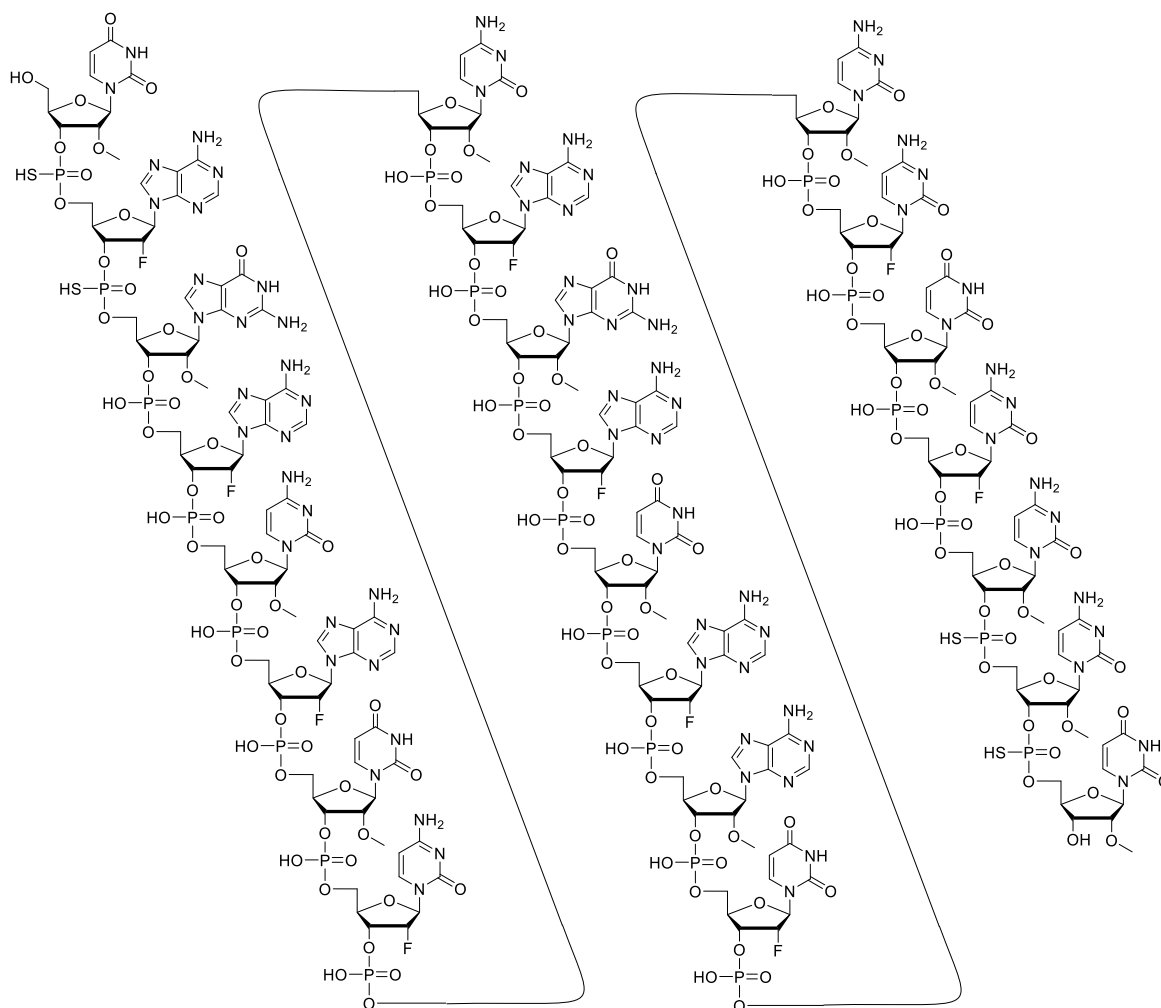
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IA1010 es un oligonucleótido modificado, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

- 5 **[0117]** En un aspecto proporcionado en el presente, es un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



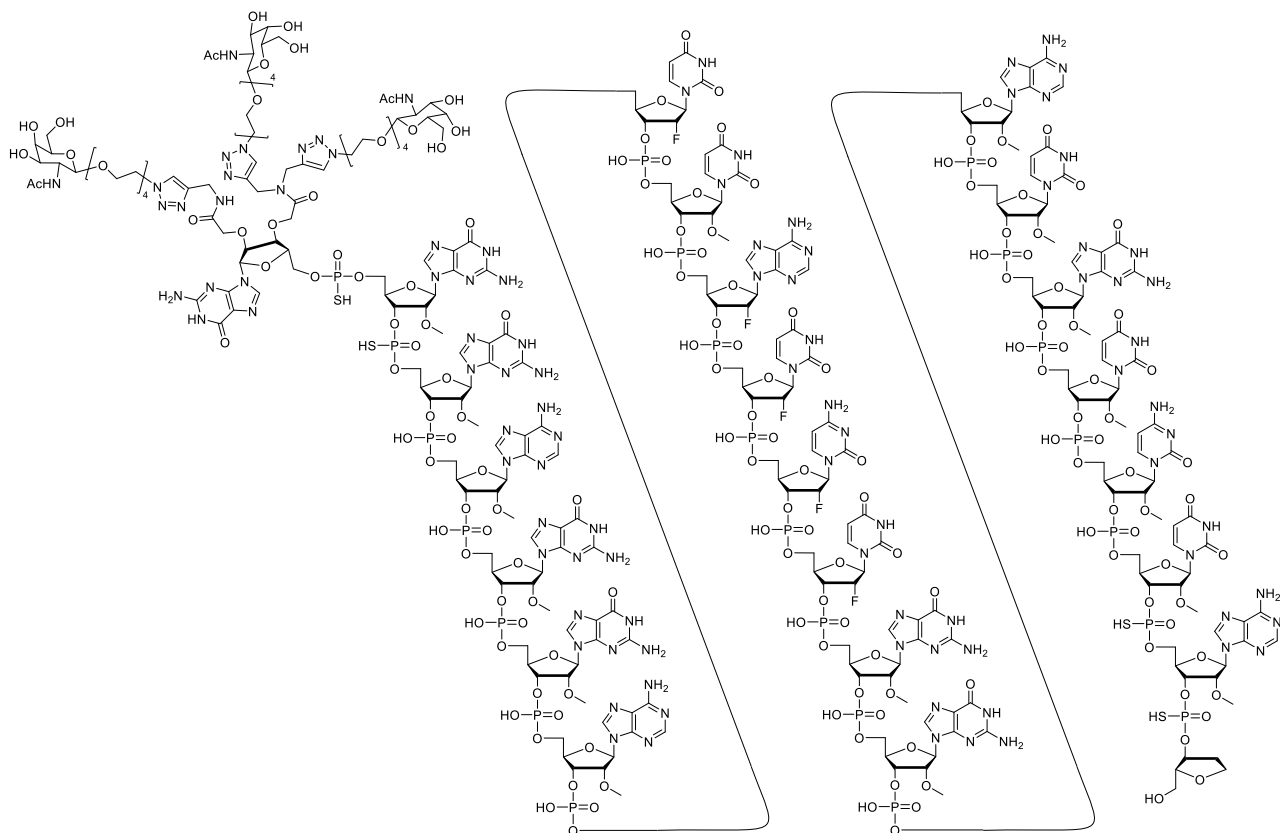
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IS1109 es un oligonucleótido modificado, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

- 5 **[0118]** En un aspecto proporcionado en el presente, es un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



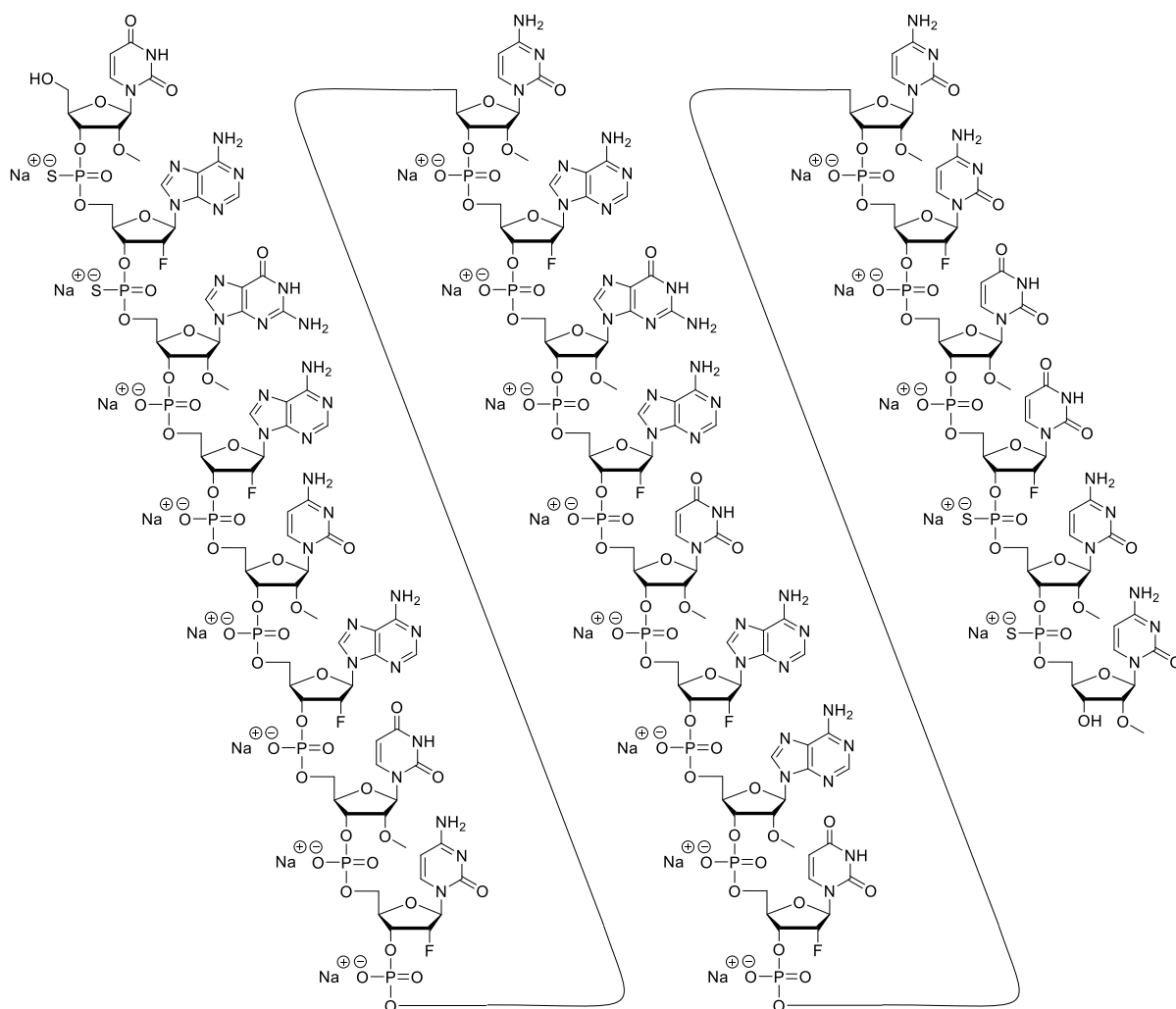
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IA1011 es un oligonucleótido modificado, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

- 5 **[0119]** En un aspecto proporcionado en el presente, es un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



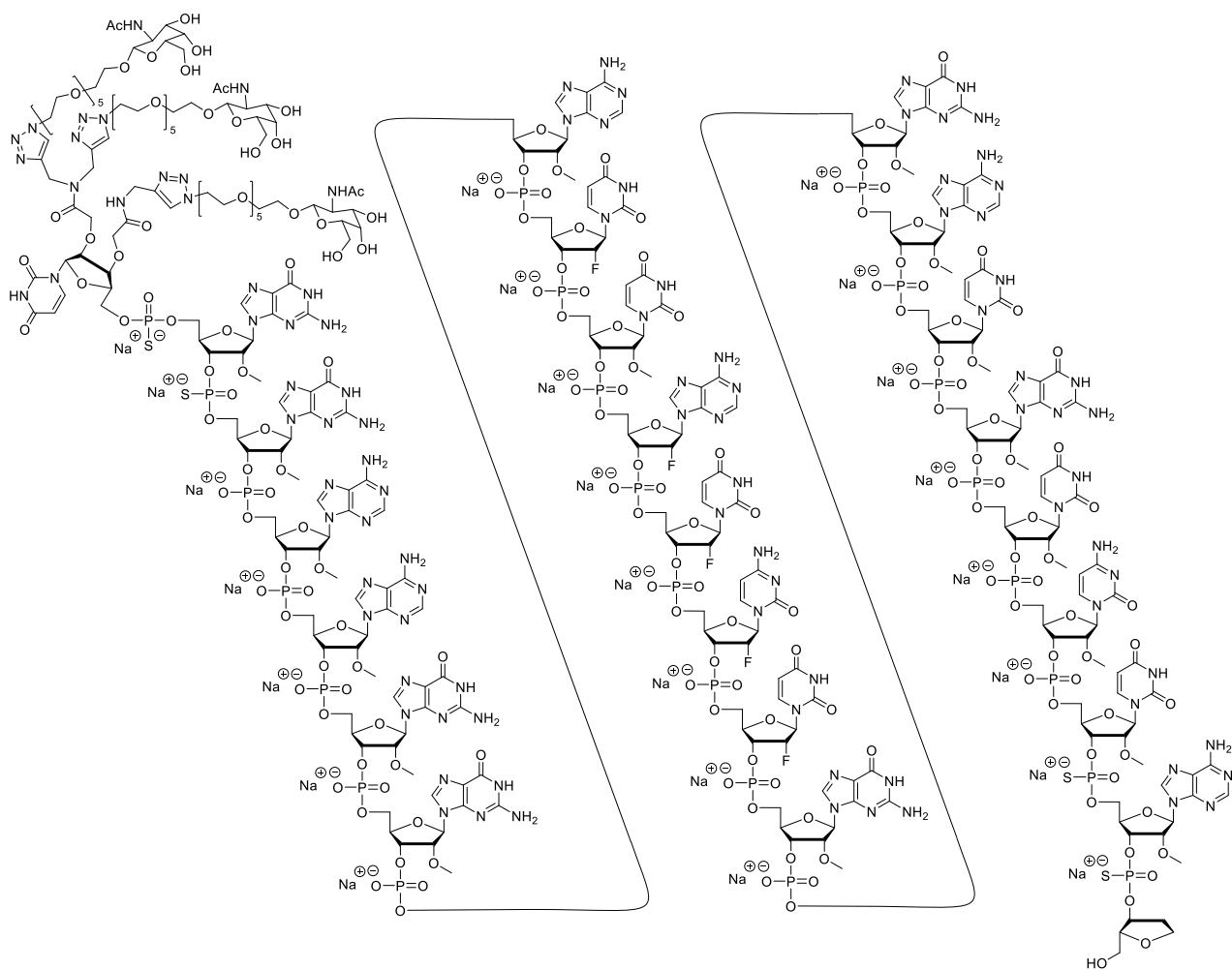
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IS1239 es un oligonucleótido modificado, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

- 5 **[0120]** 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: IA1016 es un oligonucleótido modificado o un estereoisómero de este, según la estructura química anterior.

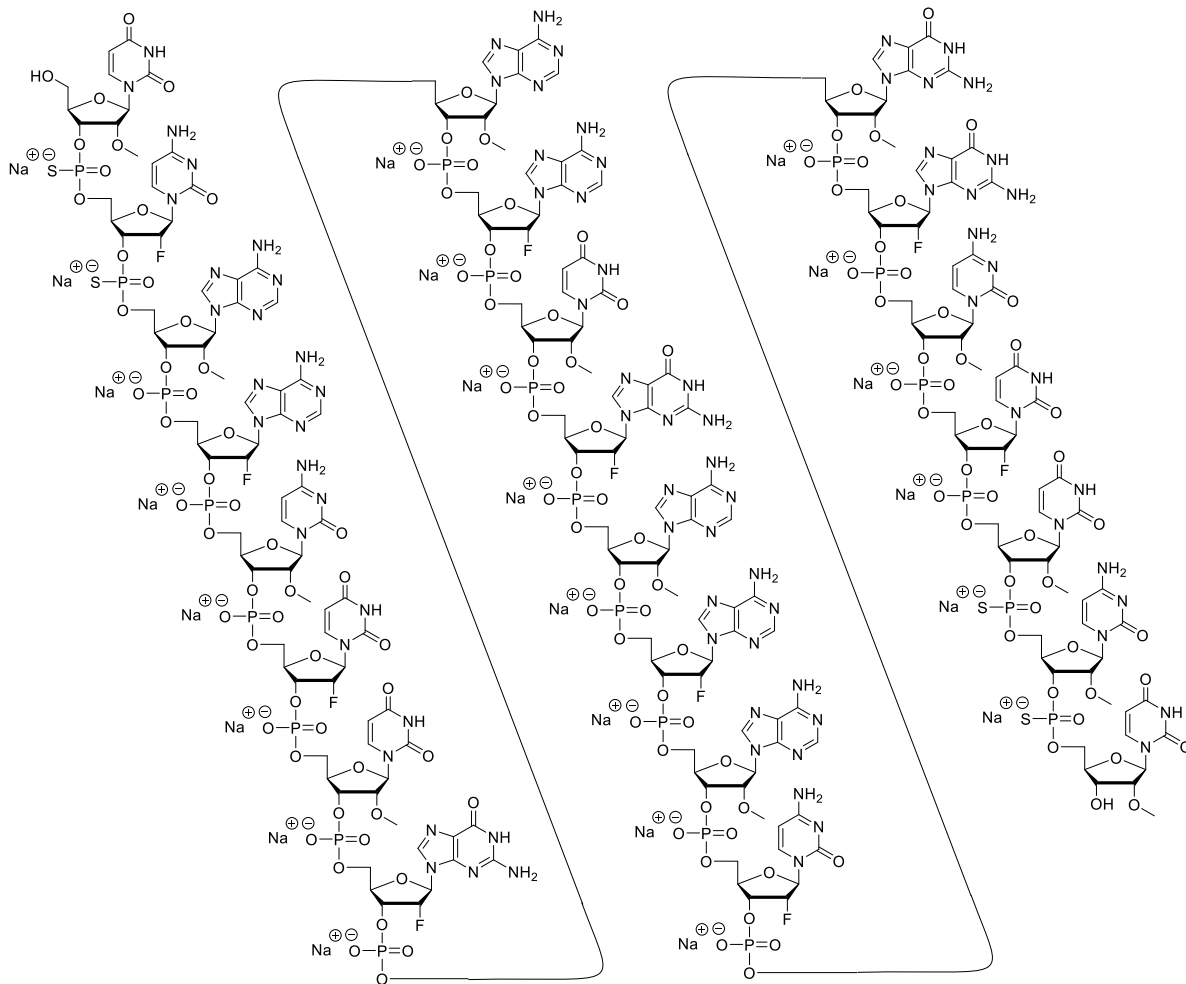
[0121] En un aspecto proporcionado en el presente, es una sal de sodio de un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IS1252 es un oligonucleótido modificado o un estereoisómero de este, según la estructura química anterior.

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

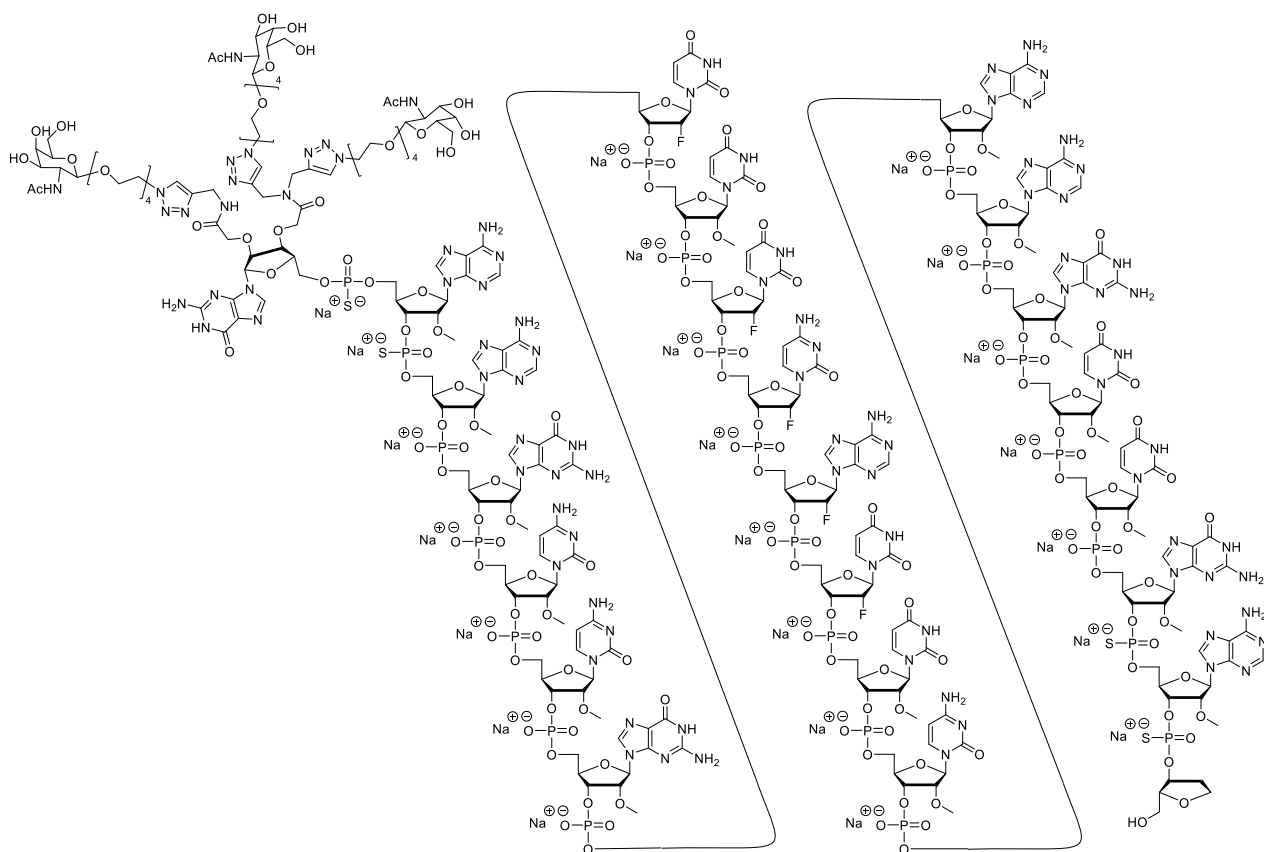
5



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IA1017 es un oligonucleótido modificado 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 oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:

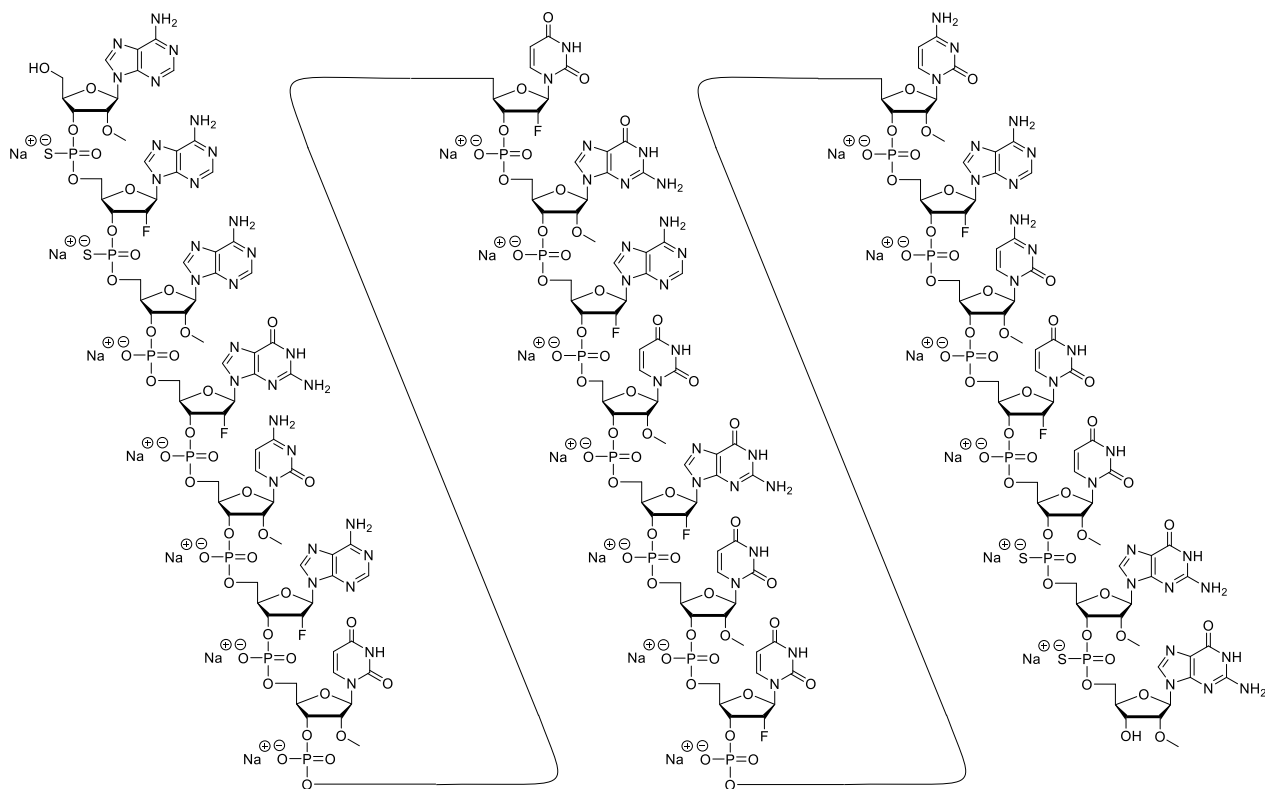
5



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IS1253 es un oligonucleótido modificado o un estereoisómero de este, según la estructura química anterior.

[0124] En un aspecto proporcionado en el presente, es una sal de sodio de un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:

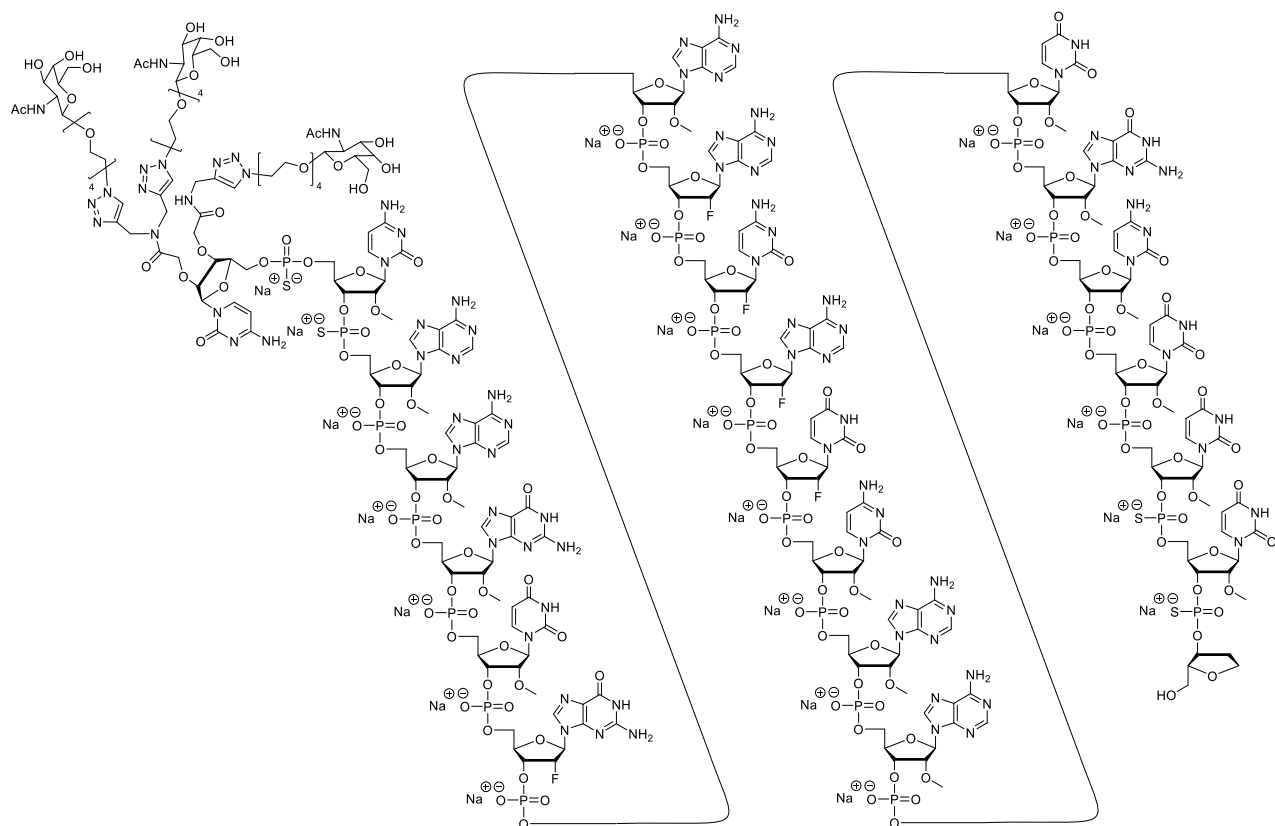
5



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IA1010 es un oligonucleótido modificado o un estereoisómero de este, según la estructura química anterior.

[0125] En un aspecto proporcionado en el presente, es una sal de sodio de un oligonucleótido

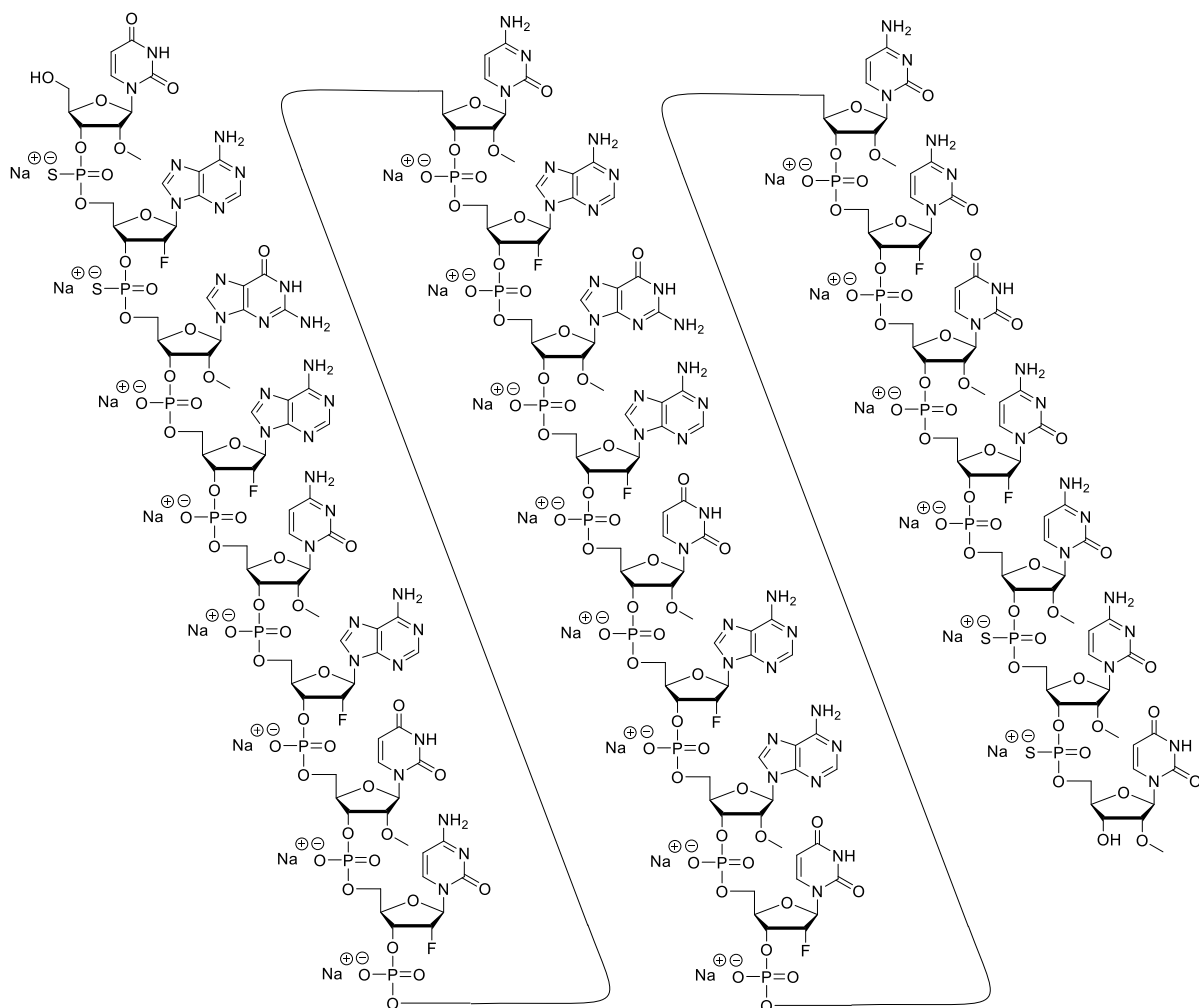
5 modificado según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IS1109 es un oligonucleótido modificado o un estereoisómero de este, según la estructura química anterior.

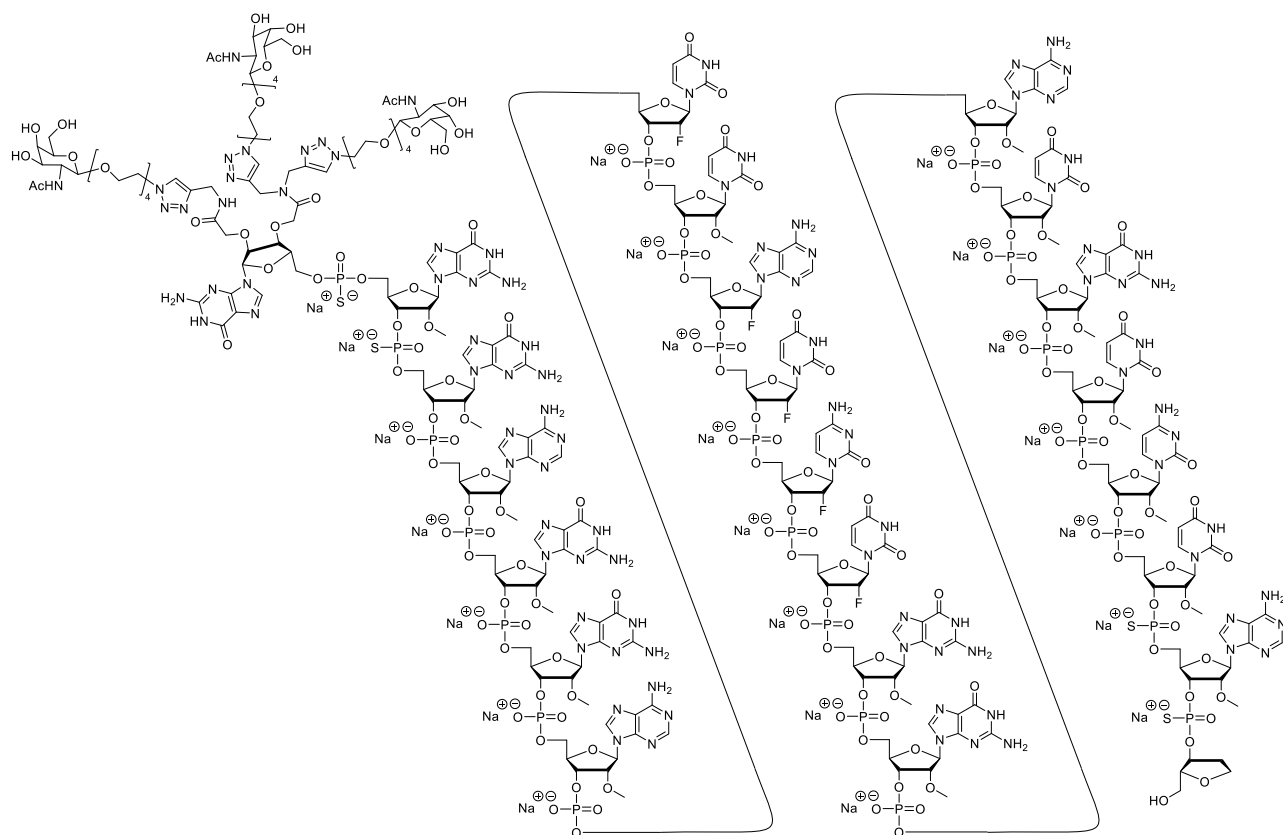
[0126] En un aspecto proporcionado en el presente, es una sal de sodio de un oligonucleótido

5 modificado según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IA1011 es un oligonucleótido modificado o un estereoisómero de este, según la estructura química anterior.

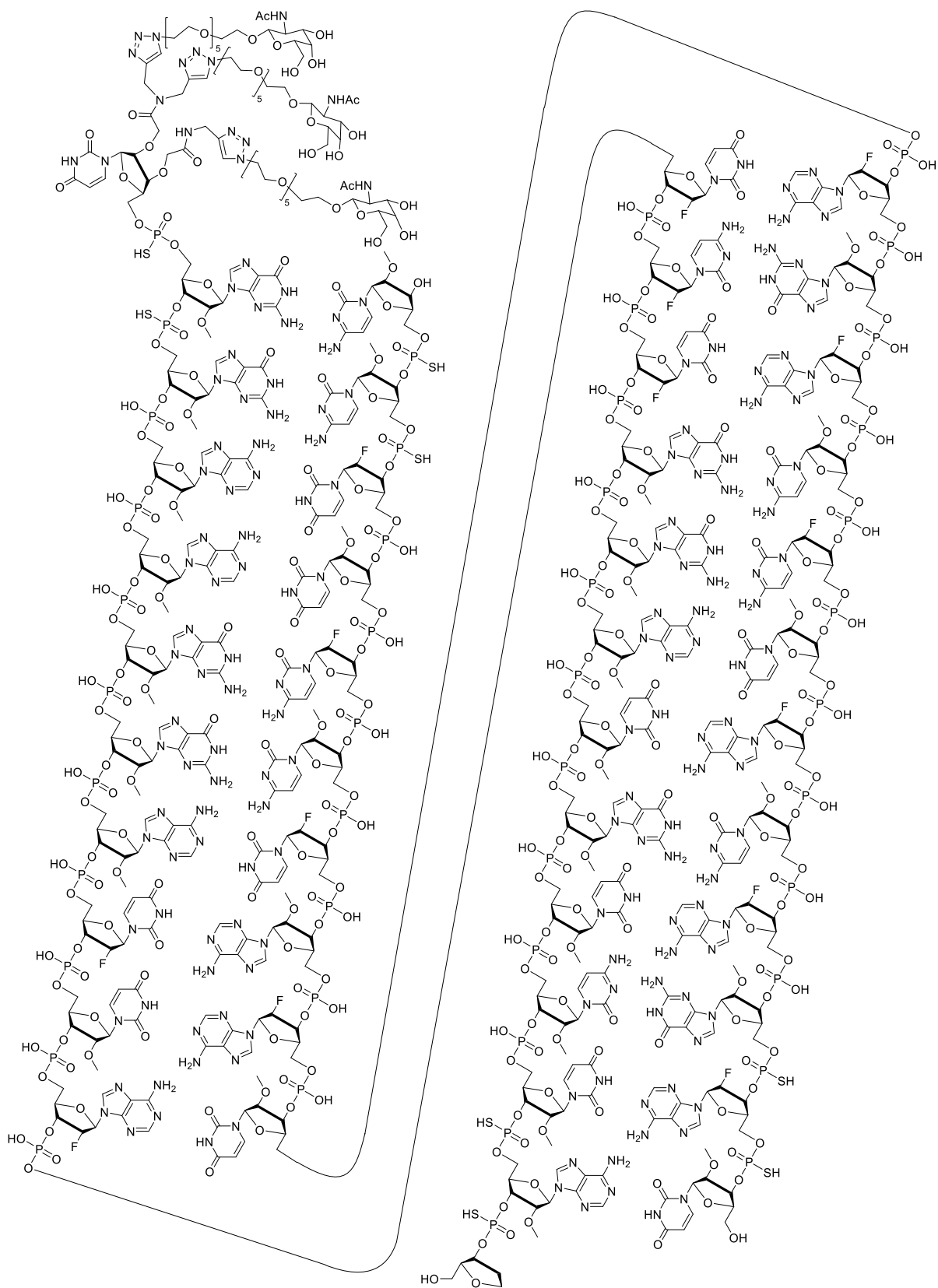
[0127] En un aspecto proporcionado en el presente, es una sal de sodio de un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, Ref ID NO: IS1239 es un oligonucleótido modificado o un estereoisómero de este, según la estructura química anterior.

[0128] En un aspecto proporcionado en el presente, es un compuesto según la siguiente estructura química:

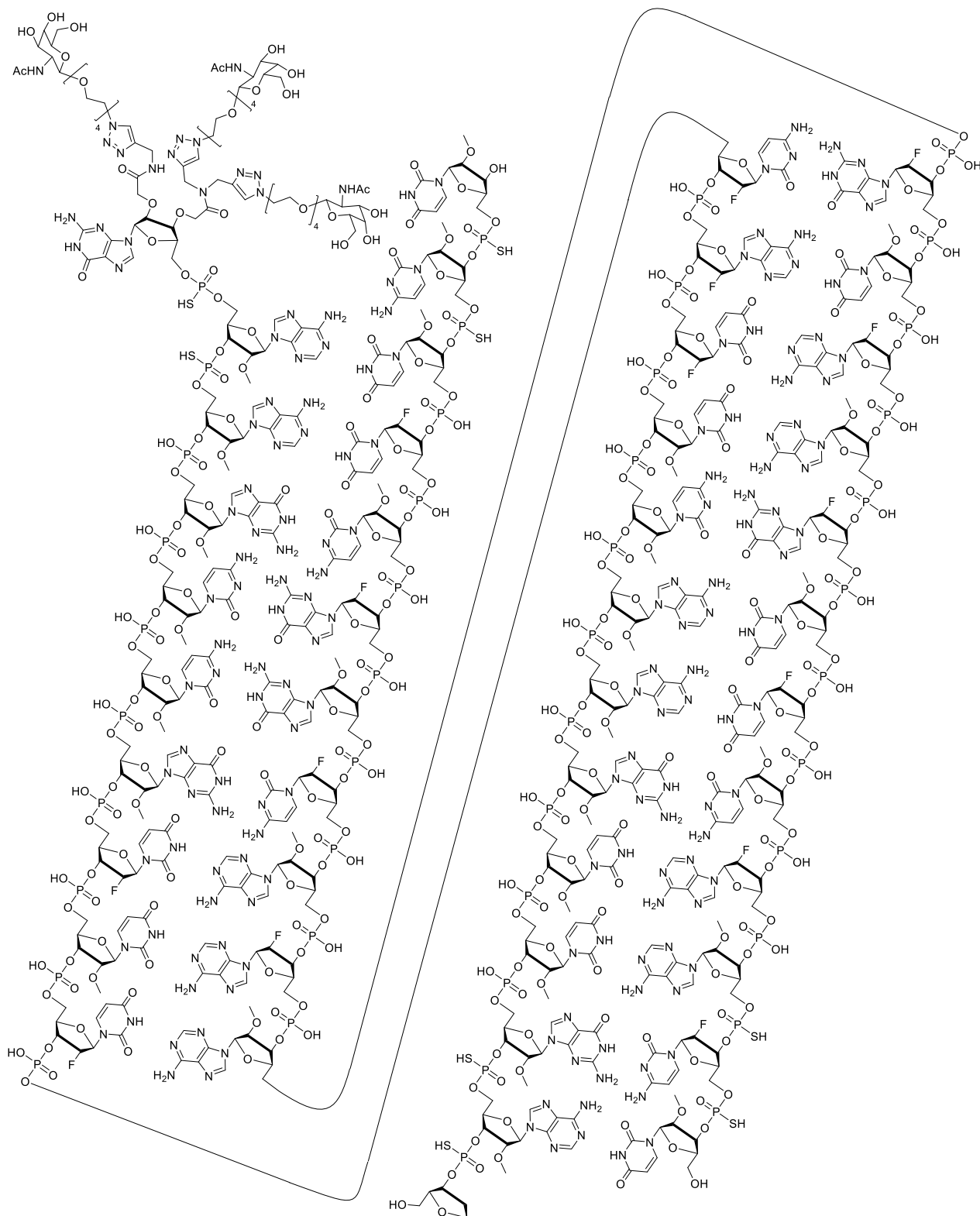
5



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, el

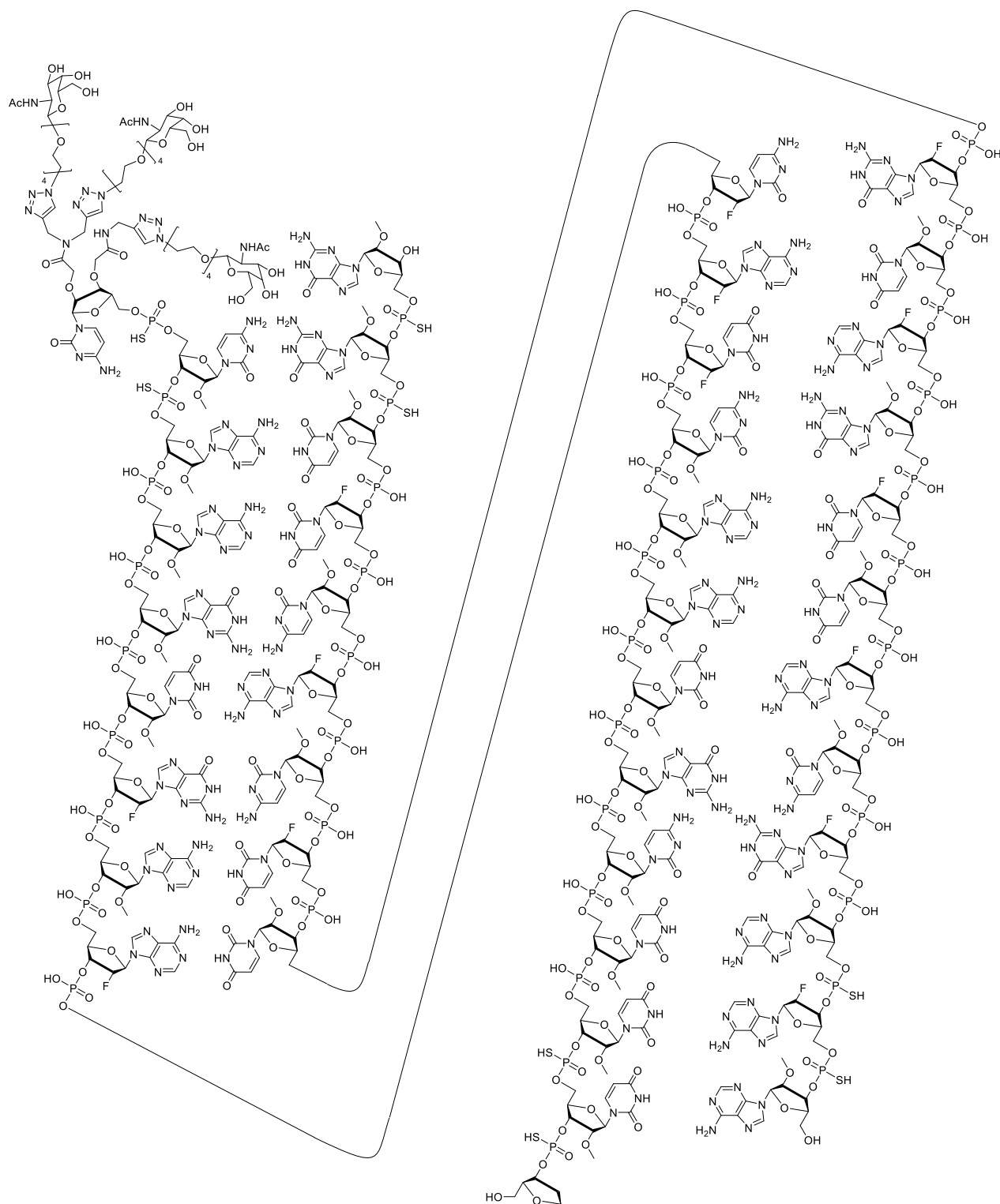
Compuesto número RD2830 es un compuesto, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

[0129] 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 RD2831 es un compuesto, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

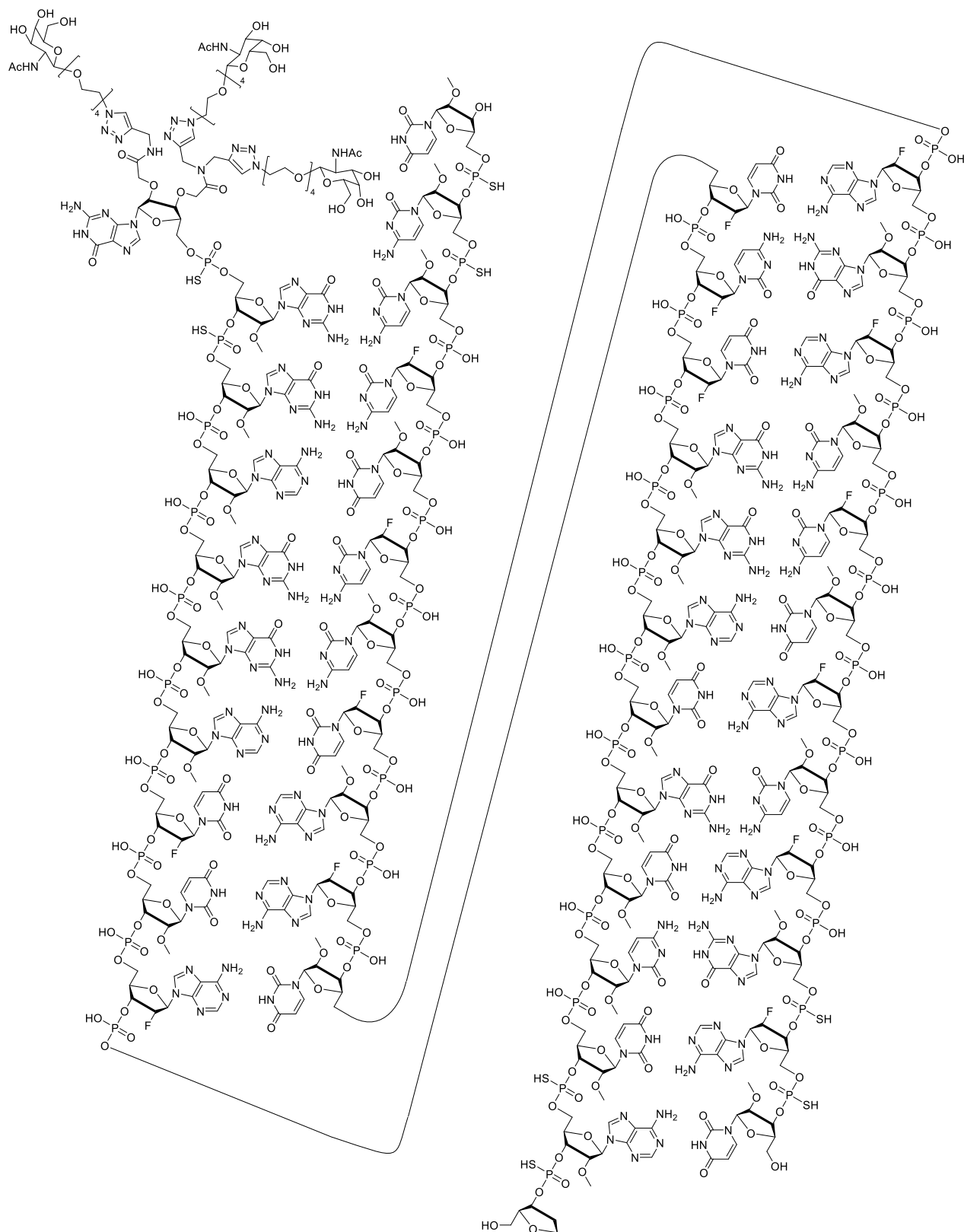
[0130] En un aspecto proporcionado en el presente, es un compuesto según la siguiente estructura química:



5 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, el

Compuesto número RD2795 es un compuesto, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

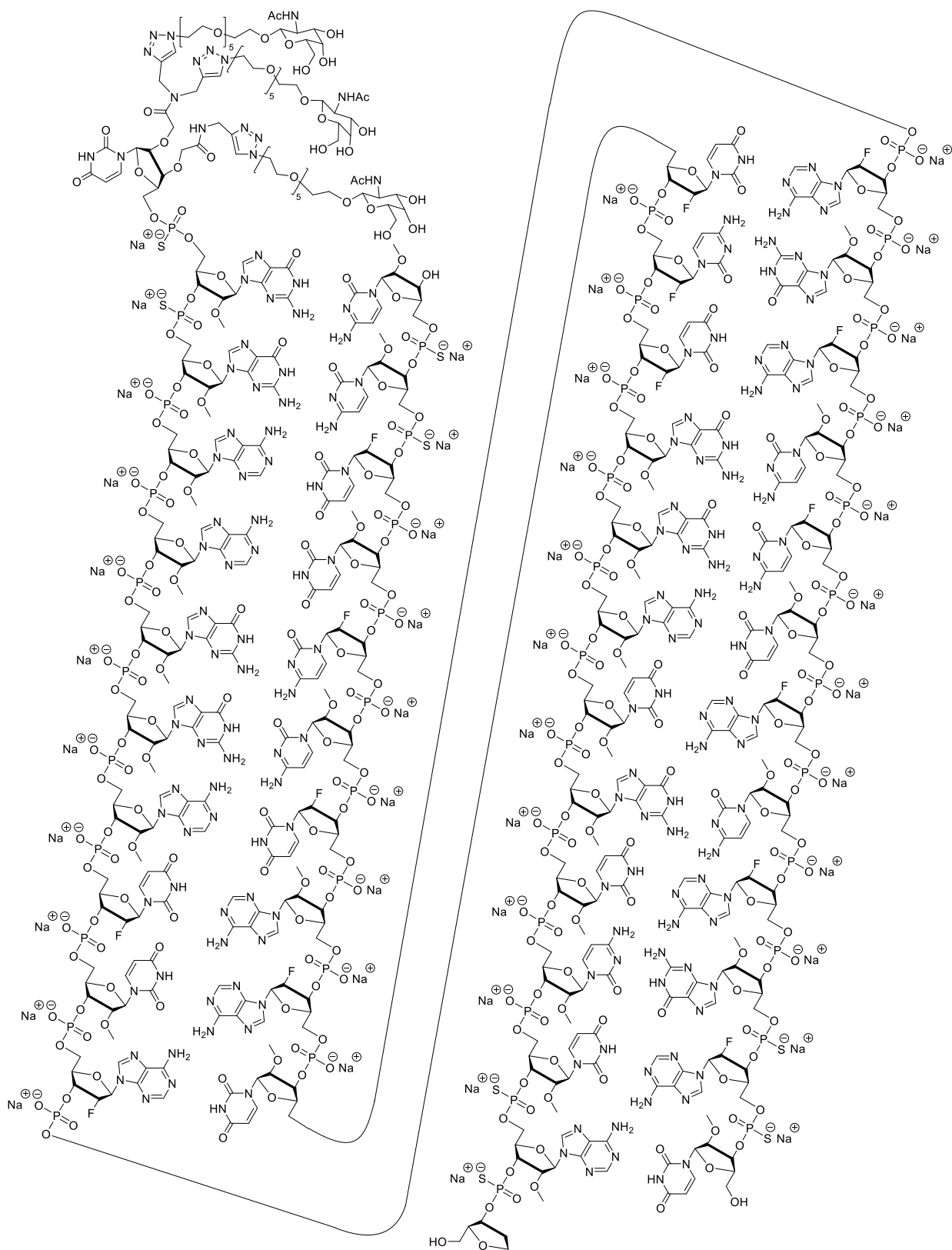
[0131] En un aspecto proporcionado en el presente, es un compuesto según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, el Compuesto número RD2798 es un compuesto, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable

de este, según la estructura química anterior.

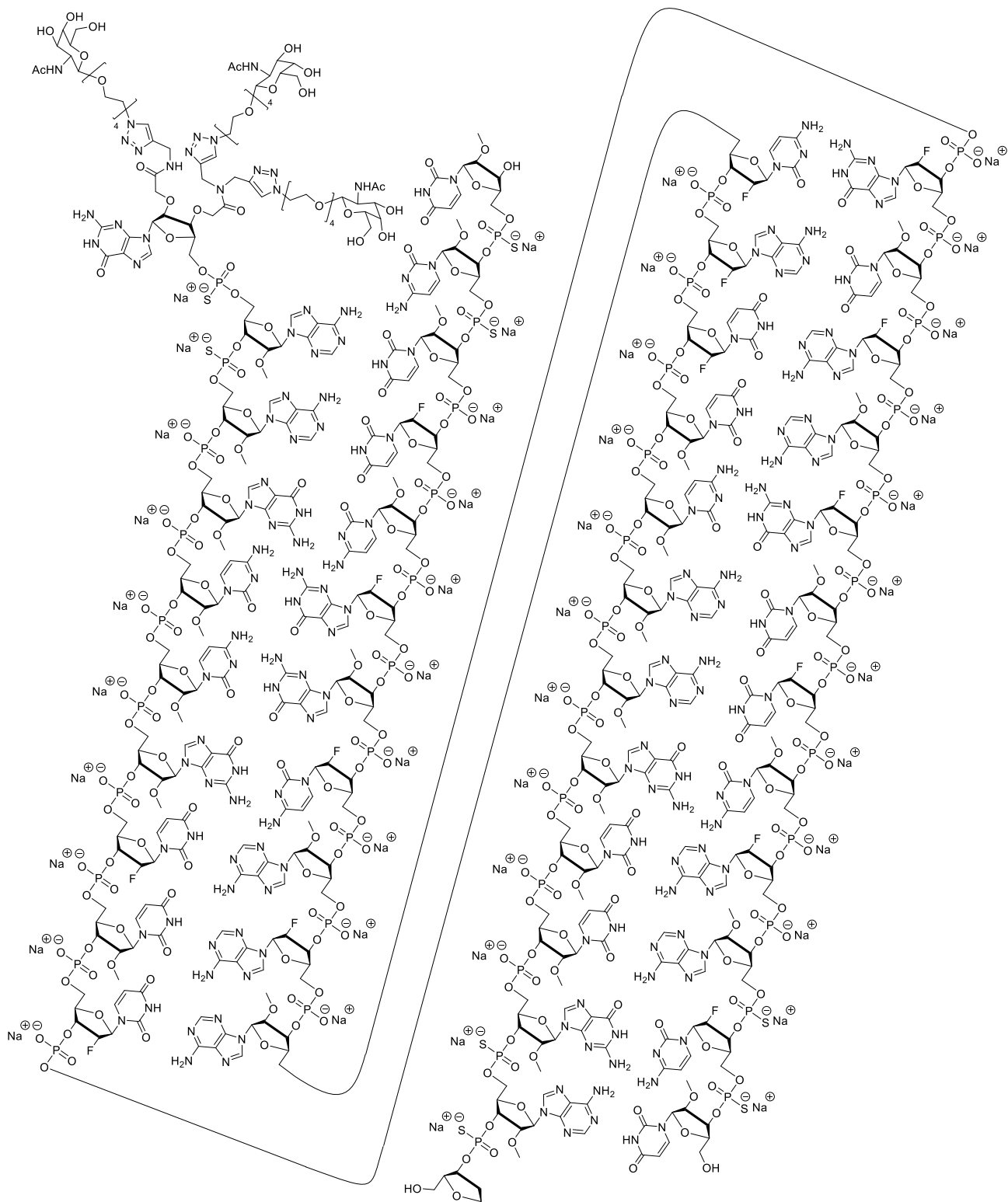
[0132] En un aspecto proporcionado en el presente, es una sal de sodio de un compuesto según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, el Compuesto número RD2830 es un compuesto, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura

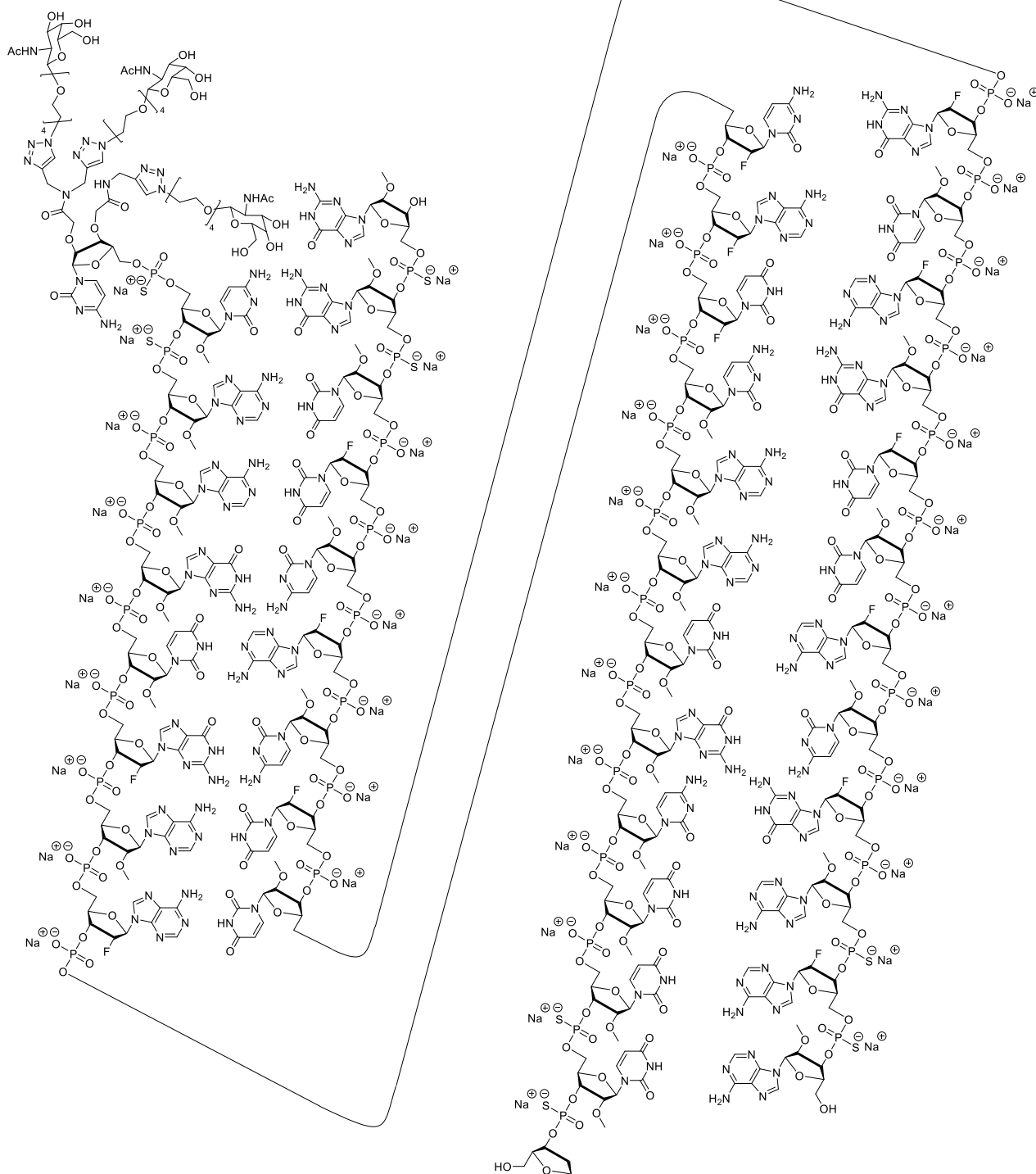
química anterior.

[0133] 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 RD2831 es un compuesto, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

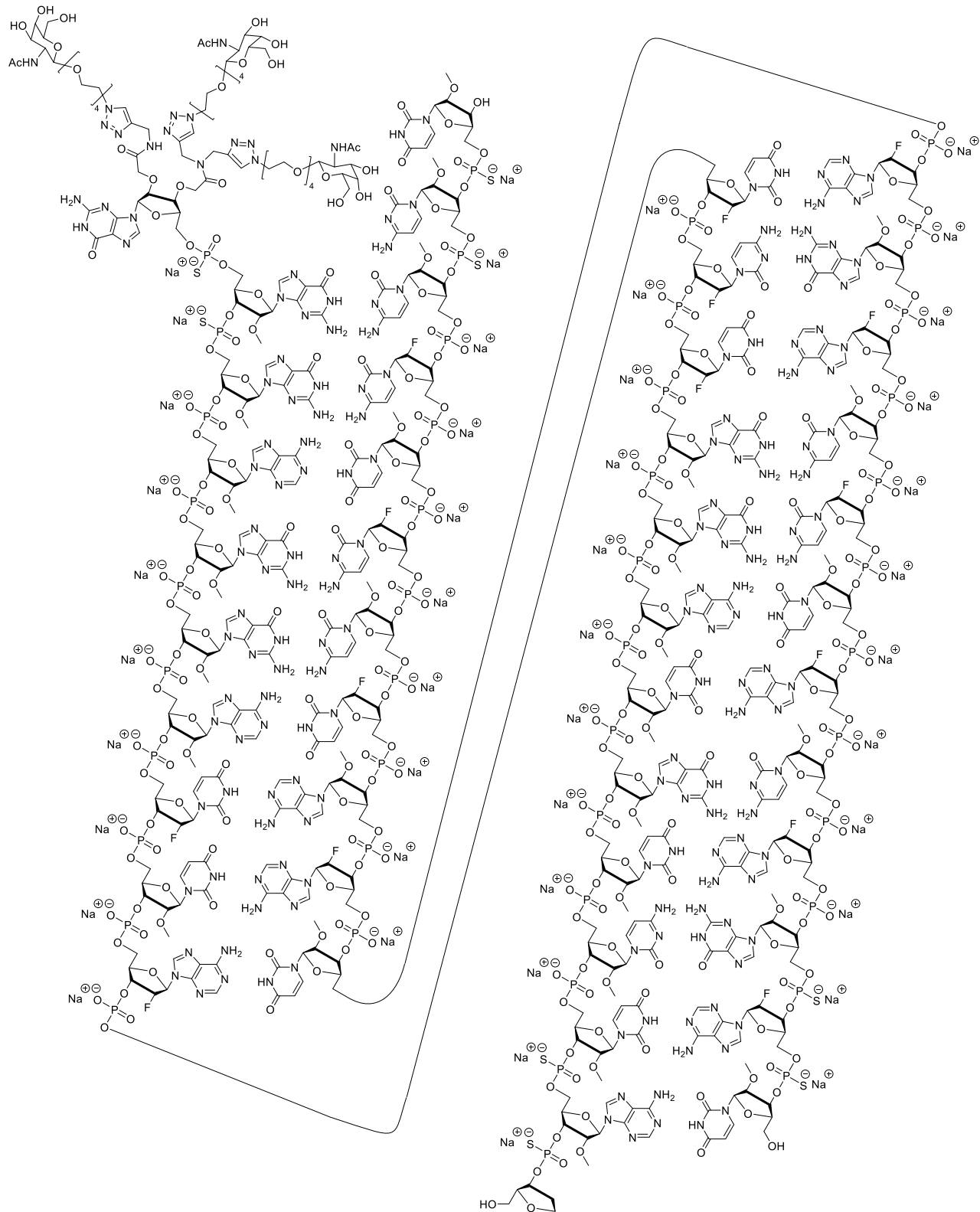
5 **[0134]** En un aspecto proporcionado en el presente, es una sal de sodio de un compuesto según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este. En determinadas modalidades, el Compuesto número RD2795 es un compuesto, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

5 **[0135]** 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 RD2798 es un

compuesto, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, según la estructura química anterior.

[0136] 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 internucleótidos fosforotioato del oligonucleótido modificado son estereoaleatorios.

[0137] Determinadas modalidades proporcionan una composición que comprende el compuesto de cualquier modalidad anterior y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0138] Determinadas modalidades proporcionan una composición que comprende un compuesto de cualquier modalidad anterior, para uso en terapia.

[0139] Determinadas modalidades proporcionan un método para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB en un individuo que comprende administrar al individuo un compuesto dirigido a CFB, tratando, previniendo o mejorando así la enfermedad.

[0140] En determinadas modalidades, el compuesto o composición de cualquier modalidad que antecede se administra a un individuo. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR). En determinadas modalidades, administrar el compuesto inhibe o reduce o mejora el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), la glomerulopatía C3 (C3G), la nefropatía por IgA (IgAN), el lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión, artritis reumatoide (AR) o un síntoma de estos.

[0141] 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.

[0142] 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.

[0143] Determinadas modalidades proporcionan un método para inhibir la expresión de CFB en una célula que comprende poner en contacto la célula con un compuesto dirigido a CFB, inhibiendo así la expresión de CFB en la célula. En determinadas modalidades, la célula está en el hígado de un individuo. En determinadas modalidades, el individuo tiene, o está riesgo de tener, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR).

[0144] Determinadas modalidades proporcionan un método para reducir o inhibir el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad renal poliquística, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión, artritis reumatoide (AR) o un síntoma de cualquiera de las mismas en un individuo, que comprende administrar un compuesto dirigido a CFB al individuo, reduciendo o inhibiendo así el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad renal poliquística, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión, artritis reumatoide (AR) o un síntoma de cualquiera de las mismas en el individuo. En determinadas modalidades, el individuo tiene, o está en riesgo de tener, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por

ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión, artritis reumatoide (AR) o un síntoma de cualquiera de las mismas. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto dirigido a CFB. En determinadas modalidades, el compuesto es cualquiera de los compuestos anteriores. En determinadas modalidades, el compuesto o composición se administra por vía parenteral.

[0145] Determinadas modalidades proporcionan el uso de un compuesto dirigido a CFB para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR). En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto dirigido a CFB. En determinadas modalidades, el compuesto es cualquiera de los compuestos anteriores.

[0146] Determinadas modalidades proporcionan el uso de un compuesto dirigido a la CFB en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR). En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto dirigido a CFB. En determinadas modalidades, el compuesto es cualquiera de los compuestos anteriores.

Algunas indicaciones

[0147] En determinados aspectos, la divulgación se refiere a métodos para inhibir la expresión de CFB, que pueden ser útiles para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB en un individuo, mediante la administración de un compuesto que se dirige a CFB. En determinadas modalidades, el compuesto puede ser un inhibidor específico de CFB. En determinadas modalidades, el compuesto puede ser un oligonucleótido antisentido, un compuesto oligomérico o un oligonucleótido dirigido a CFB.

[0148] En determinados aspectos, la divulgación se refiere al tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB. En determinadas modalidades, las enfermedades, trastornos o afecciones asociados con CFB tratable, prevenible y/o mejorable con los métodos

proporcionados en el presente incluyen síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), la glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR). Determinados compuestos proporcionados en el presente se dirigen a compuestos y composiciones que reducen el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), la glomerulopatía C3 (C3G), la nefropatía por IgA (IgAN), el lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión, artritis reumatoide (AR) o un síntoma de cualquiera de estos en un animal.

[0149] En determinadas modalidades, un método para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB en un individuo comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de CFB, 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 CFB. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad hepática, renal u ocular. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a CFB. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a CFB. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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: 11-44 y 96-102. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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 secuencias de nucleobase de las SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de una cualquiera de las secuencias de nucleobases de cualquiera de SEQ

ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 96, 97, 100 o 101. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 93, 106, 109 o 110. 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: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 100 y SEQ ID NO: 101. 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: 93, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 109 y SEQ ID NO: 110. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 96 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 93. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 97 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 106. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 100 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 109. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 101 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 110. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-110 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: 11-110 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 las secuencias de nucleobases de una cualquiera de las SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados en 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 el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), la glomerulopatía C3 (C3G), la nefropatía por IgA (IgAN), el lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión, artritis reumatoide (AR) o un síntoma de cualquiera de estos en un animal.

[0150] En determinadas modalidades, un método para tratar, prevenir o mejorar el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad renal poliquística, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión, artritis reumatoide (AR) o un síntoma de cualquiera de las mismas en un animal comprende administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de CFB, tratando, previniendo o mejorando así el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión, artritis reumatoide (AR) o un síntoma de cualquiera de las mismas. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a CFB. En determinadas modalidades, el

compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a CFB. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de una cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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: 11-44 y 96-102. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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 secuencias de nucleobase de las SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 96, 97, 100 o 101. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 93, 106, 109 o 110. 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: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ED NO: 100 y SEQ ID NO: 101. 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: 93, SEQ ID NO: 106, SEQ ED NO: 109 y SEQ ID NO: 110. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 96 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 93. En determinadas modalidades,

el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 97 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 106. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 100 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 109. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 101 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 110. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-110 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: 11-110 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 las secuencias de nucleobases de una cualquiera de las SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, administrar el compuesto mejora, preserva o previene el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), la glomerulopatía C3 (C3G), la nefropatía por IgA (IgAN), el lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, lesión por reperusión, artritis reumatoide (AR) o un síntoma de cualquiera de estos en un animal. En determinadas modalidades, el individuo se identifica como que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad, trastorno o afección asociados con CFB.

[0151] En determinadas modalidades, un método para inhibir la expresión de CFB en un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB comprende

administrar al individuo un compuesto que comprende un inhibidor específico de CFB, inhibiendo así la expresión de CFB en el individuo. En determinadas modalidades, la administración del compuesto inhibe la expresión de CFB en el hígado. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es una vía complementaria de una enfermedad, trastorno o afección relacionada o es síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR). En determinadas modalidades, el individuo tiene, o está en riesgo de tener,

5 síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR). En determinadas modalidades, el compuesto

10 comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a CFB. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a CFB. 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 o al menos

15 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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: 11-44 y 96-102. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que

20 tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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 secuencias de nucleobase de las SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En determinadas modalidades, un

25 compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. 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

30

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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 96, 97, 100 o 101. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 93, 106, 109 o 110. 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: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ED NO: 100 y SEQ ID NO: 101. 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: 93, SEQ ID NO: 106, SEQ ED NO: 109 y SEQ ID NO: 110. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 96 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 93. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 97 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 106. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 100 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 109. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 101 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 110. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-110 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: 11-110 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 las secuencias de nucleobases de una cualquiera de las SEQ ID NO: 11-110 y un

5 segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados en 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, la administración del compuesto mejora, preserva o previene el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus

10 eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad renal poliquística, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión, artritis reumatoide (AR) o un síntoma de cualquiera de las mismas. En determinadas modalidades, un método para inhibir la expresión de CFB en una célula comprende poner en contacto la célula con un compuesto que comprende un inhibidor

15 específico de CFB, inhibiendo así la expresión de CFB 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 individuo que tiene, o está en riesgo de tener, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo,

20 nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR). En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a CFB. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a CFB. En determinadas modalidades un compuesto comprende

25 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: 11-44 y 96-102. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo,

30 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: 11-44 y 96-102. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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 secuencias de nucleobase de las SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 96, 97, 100 o 101. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 93, 106, 109 o 110. 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: 96, SEQ ED NO: 100 y SEQ ID NO: 101. 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: 93, SEQ ID NO: 106, SEQ ED NO: 109 y SEQ ID NO: 110. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 96 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 93. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 97 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 106. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 100 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 109. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 101 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 110. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-110 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: 11-110 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 las secuencias de nucleobases de una cualquiera de las SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.
- 15 **[0152]** En determinadas modalidades, un método para reducir o inhibir una enfermedad, trastorno o afección relacionada con la vía del complemento el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad renal poliquística, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión, artritis reumatoide (AR) en un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con CFB que comprende administrar al individuo, un compuesto que comprende un inhibidor específico de CFB, reduciendo o inhibiendo así una enfermedad, trastorno o afección relacionada a la vía del complemento, o síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad renal poliquística, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR) en el individuo. En determinadas modalidades, el individuo tiene, o está en riesgo de tener, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR). En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a CFB. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido

dirigido a CFB. 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: 11-44 y 96-102. 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: 11-44 y 96-102. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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 una cualquiera de SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 96, 97, 100 o 101. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 93, 106, 109 o 110. 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: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ED NO: 100 y SEQ ID NO: 101. 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: 93, SEQ ID NO: 106, SEQ ED NO: 109 y SEQ ID NO: 110. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 96 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 93. En determinadas modalidades, el compuesto

comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 97 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 106. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 100 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 109. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 101 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 110. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-110 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: 11-110 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 las secuencias de nucleobases de una cualquiera de las SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados en 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 CFB.

[0153] Determinadas modalidades se refieren a un compuesto que comprende un inhibidor específico de CFB para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperusión o artritis reumatoide (AR).

En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a CFB. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a CFB. 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: 11-44 y 96-102. 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: 11-44 y 96-102. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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 una cualquiera de SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 96, 97, 100 o 101. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 93, 106, 109 o 110. 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: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ED NO: 100 y SEQ ID NO: 101. 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: 93, SEQ ID NO: 106, SEQ ED NO: 109 y SEQ ID NO: 110. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases

de SEQ ID NO: 96 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 93. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 97 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 106. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 100 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 109. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 101 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 110. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-110 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: 11-110 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 las secuencias de nucleobases de una cualquiera de las SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el compuesto se administra al individuo por vía parenteral.

[0154] Determinadas modalidades llevan a un compuesto que comprende un inhibidor específico de CFB para el uso en reducir o inhibir una vía complementaria de una enfermedad, trastorno o afección relacionada o síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia,

lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR) o un síntoma de cualquiera de estos. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a CFB. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a CFB. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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: 11-44 y 96-102. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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 una cualquiera de SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 96, 97, 100 o 101. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 93, 106, 109 o 110. 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: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ED NO: 100 y SEQ ID NO: 101. 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: 93, SEQ ID NO: 106, SEQ ED NO: 109 y SEQ ID NO: 110. En determinadas modalidades,

el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 96 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 93. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 97 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 106. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 100 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 109. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 101 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 110. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-110 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: 11-110 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 las secuencias de nucleobases de una cualquiera de las SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0155] Determinadas modalidades se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de CFB para la fabricación o preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB. Determinadas modalidades se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de CFB para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección relacionada

con la vía del complemento. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal,

5 degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR). En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a CFB. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a CFB. En determinadas modalidades un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23, nucleósidos enlazados

10 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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

15 nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. En determinadas modalidades, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, de 14 a 30, por ejemplo, de 14 a 23 nucleósidos enlazados en

20 longitud) con una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de una cualquiera de SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. En

25 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 96, 97, 100 o 101. En determinadas modalidades un

30 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 93, 106, 109 o 110. 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: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ED NO: 100 y SEQ ID NO: 101. 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: 93, SEQ ID NO: 106, SEQ ED NO: 109 y SEQ ID NO: 110. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 96 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 93. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 97 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 106. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 100 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 109. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 101 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 110. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-110 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: 11-110 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 las secuencias de nucleobases de una cualquiera de las SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0156] Determinadas modalidades se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de CFB para la fabricación o preparación de un medicamento para reducir o inhibir una

enfermedad, trastorno o afección relacionada con la vía del complemento, o un síntoma de estos en un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad relacionada con la vía del complemento. En determinadas modalidades, la enfermedad relacionada con la vía del complemento es síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR). Determinadas modalidades se refieren al uso de un compuesto que comprende un inhibidor específico de CFB para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), por ejemplo, nefritis lúpica, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR). En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido antisentido dirigido a CFB. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido dirigido a CFB. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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: 11-44 y 96-102. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. 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 una cualquiera de SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En determinadas modalidades, un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de SEQ ID NO: 24, 25, 42, 96, 97, 98 y 100. En cualquiera de las modalidades que anteceden, el compuesto puede ser monocatenario o bicatenario. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 96, 97, 100 o 101. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 93, 106, 109 o 110. 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: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ED NO: 100 y SEQ ID NO: 101. 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: 93, SEQ ID NO: 106, SEQ ED NO: 109 y SEQ ID NO: 110. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 96 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 93. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 97 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 106. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 100 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 109. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 101 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 110. 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 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-110 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: 11-110 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 una cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0157] 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 CFB. 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 que tiene una secuencia de nucleobase es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o 100 % complementario con las secuencias de nucleobase enumeradas en las SEQ ID NO: 1 o 3 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 que tiene una secuencia de nucleobases que tiene al menos 1, al menos 2 o al menos 3 coincidencias erróneas con una región de nucleobases de la SEQ ID NO: 1 o 3.

[0158] 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 entre 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 de un halógeno, un grupo alcoxi y un azúcar bicíclico. En determinadas modalidades, el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada de 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.

[0159] 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 y XII 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. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' de un oligonucleótido modificado es Fórmula XII o una sal, solvato o hidrato de estos, en donde R es el oligonucleótido modificado distinto al nucleósido 5'. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula XII y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula XII y R' es S.
- 5 **[0160]** En cualquiera de los métodos o usos, el compuesto comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de cualquiera de IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012 e IA1015-1018 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
- 10 seleccionado de IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012 e IA1015-1018, y un segundo oligonucleótido modificado seleccionado de IS0570-587, IS0969, IS0972-977, IS1023-1027, IS1029, IS1031-1037, IS1042-1046, IS1082, IS1085, IS1086, IS1091-1095, IS1108-1111, IS1236-1239, IS1242, IS1249, e IS1251-1254. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA0840 y un segundo
- 15 oligonucleótido modificado que es IS0972. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA0842 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS0974. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA0888 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1109. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA0888 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1236. Determinadas
- 20 modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA1010 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1109. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA1011 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1239. Determinadas modalidades proporcionan un
- 25
- 30

compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA1012 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1242. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA1016 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1252. Determinadas modalidades proporcionan un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que es IA1017 y un segundo oligonucleótido modificado que es IS1253.

[0161] 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.

[0162] 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.

[0163] 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

[0164] 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 secuencia de nucleobase o porción de esta de un ácido nucleico diana.

[0165] 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 secuencia de nucleobase o porción de esta de un ácido nucleico diana.

[0166] 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 secuencia de nucleobase o porción de esta de un ácido nucleico diana.

[0167] 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. 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. En tales modalidades, la nucleobase de timina en el oligonucleótido modificado se reemplaza por una nucleobase de uracilo.

[0168] 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 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.

[0169] En determinadas modalidades, un compuesto tiene una longitud de 14 a 30 nucleósidos enlazados. 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 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.

[0170] En determinadas modalidades, un compuesto tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 11-44 y 96-102. En 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 secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 11-44 y 96-102.

[0171] Los ejemplos de compuestos monocatenarios y bicatenarios incluyen, entre otros, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, ARNip, oligonucleótidos dirigidos a microARN, compuestos 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).

[0172] En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente tiene una secuencia de 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.

[0173] En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 12 a 30 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 12 a 23 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, el compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 14 a 30 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, el compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 14 a 23 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 15 a 30 subunidades unidas de longitud. En

determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 15 a 23 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 16 a 30 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 16 a 23 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 17 a 30 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 17 a 23 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 18 a 30 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 18 a 23 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 19 a 30 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 19 a 23 subunidades unidas de longitud. En otras palabras, dichos oligonucleótidos son de 12 a 30 unidades unidas, de 12 a 23 subunidades unidas, de 14 a 30 subunidades unidas, de 14 a 23 subunidades, de 15 a 30 subunidades unidas, de 15 a 23 subunidades unidas, de 16 a 30 subunidades unidas, de 16 a 23 subunidades unidas, de 17 a 30 subunidades unidas, de 17 a 23 subunidades unidas, de 18 a 30 subunidades unidas, de 18 a 23 subunidades unidas, de 19 a 30 subunidades unidas o de 19 a 23 subunidades unidas, respectivamente. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 14 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 16 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 17 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, el compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 18 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 19 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido de 20 subunidades unidas de longitud. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento comprende un 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.

[0174] 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.

[0175] 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.

[0176] 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 subunidad puede 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 puede ser el mismo o puede ser 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 es 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.

[0177] 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.

[0178] En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente puede comprender cualquiera de las secuencias de oligonucleótidos dirigidas a la CFB descritas en el presente. En determinadas modalidades, el compuesto puede ser bicatenario.

[0179] En determinadas modalidades, el compuesto comprende un oligonucleótido que tiene una secuencia de nucleobase 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 secuencias de nucleobase de las SEQ ID NO: 11-44 o 96-102. 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: 96, 97, 100 o 101. 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: 93, 106, 109 o 110. 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: 96 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: 93. 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: 97 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: 106. 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: 100 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: 109. 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: 101 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: 110. En determinadas modalidades el oligonucleótido es un oligonucleótido modificado.

[0180] 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.

Ciertos mecanismos

[0181] 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.

[0182] 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 en una porción de los compuestos, 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).

[0183] 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.

- 10 **[0184]** 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.

15 ***Determinadas modificaciones***

- [0185]** 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.

- [0186]** 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.

[0187] 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'.

- [0188]** 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, OCH₂CH₂OCH₃ ("MOE"), O(CH₂)₂ON(CH₃)₂ ("DMAOE"), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ ("DMAEOE") y OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ ("NMA").
- [0189]** 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.

[0190] 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

5 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'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2' ("LNA"), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH₃)-O-2' ("etilo restringido" o "cEt" cuando se encuentra en la configuración S), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-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'-CH₂-N(OCH₃)-2' y análogos de estos (p. ej., Patente de EE.UU. No. 8,278,425), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (p. ej., Publicación de Patente de EE.UU. No. 2004/0171570), 4'-CH₂-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'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (p. ej., Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134), y 4'-CH₂-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

20 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

25 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.

[0191] En determinadas modalidades, un azúcar modificado es un sustituto del azúcar. En determinadas

30 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.

[0192] 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.

[0193] 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.

[0194] 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.

[0195] 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 número 10,668,170, cuyo contenido completo se incorpora al presente mediante referencia.

[0196] 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 cuádruple en consecuencia.

[0197] 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 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, 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.

[0198] En determinadas modalidades, cada nucleósido de un oligonucleótido se modifica 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 modificación de azúcar.

Modificaciones y motivos de la nucleobase.

[0199] 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 modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que no comprenden una nucleobase, denominado nucleósido abásico.

[0200] 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-aminoetoxy)-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.

[0201] 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.

[0202] 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.

[0203] 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.

[0204] 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

[0205] 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.

[0206] 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.

[0207] 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.

[0208] 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 sentido.

[0209] 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

[0210] 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 determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al extremo 3' de un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al extremo 5' de un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos están unidos

covalentemente a uno o más grupos conjugados.

[0211] En determinadas modalidades, los grupos conjugados son grupos terminales unidos a uno o ambos extremos de un oligonucleótido. En dichas determinadas modalidades, los grupos terminales están unidos al extremo 3' de un oligonucleótido. En dichas determinadas modalidades, los grupos terminales están unidos 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.

[0212] 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 grupos conjugados imparten una nueva propiedad al oligonucleótido unido, por ejemplo, fluoróforos o grupos indicadores que permiten la detección del oligonucleótido.

[0213] En determinadas modalidades, los grupos conjugados incluyen, entre otros, intercaladores, moléculas indicadoras, poliaminas, poliamidas, péptidos, carbohidratos, restos de vitaminas, polietilenglicoles, tioéteres, poliéteres, colesterolos, tiocolesterolos, restos de ácido cólico, folato, lípidos, fosfolípidos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona, adamantano, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas, fluoróforos y tintes.

[0214] 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.

[0215] 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, tirotropina, 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.

[0216] 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. Lett., 1994, 4:1053-1060), tioéter, p. ej., hexil-S-tritilol (p. ej., Manoharan et al., Ann. NY. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Lett., 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., 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.

[0217] 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

5 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 incluye un

10 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.

15 **[0218]** 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-

20 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

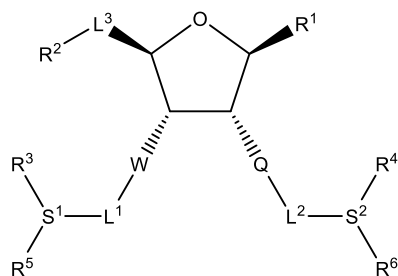
25 et al., J Med Chem, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770; Kim et al., Tetrahedron Lett, 1997, 38, 3487-3490; Lee et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 762-765; Kato et al., Glycohiol, 2001, 11, 821-829; Rensen et al., J Biol Chem, 2001, 276, 37577-37584; Lee et al., Methods 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

30 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; 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

[0219] En determinadas modalidades, un compuesto proporcionado en el presente comprende un grupo conjugado. En determinadas modalidades, un oligonucleótido u oligonucleótido modificado 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 determinadas modalidades, el anillo de furanosa es una subunidad del oligonucleótido u oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el anillo de furanosa es el azúcar nucleósido 5' de un oligonucleótido u oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el anillo de furanosa es el azúcar nucleósido 5' de un oligonucleótido sentido u oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, un compuesto, oligonucleótido u oligonucleótido modificado comprende una o más subunidades con la siguiente fórmula o una sal, solvato o hidrato de este:



Fórmula IX

5 en donde:

R^1 es H, adenina, guanina, timina, citosina, uracilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o un isómero de nucleobase;

R^2 es una secuencia de oligonucleótidos, un oligonucleótido modificado o un compuesto;

L^1 es alquilo o alquil-C(=O)-NH-alquilo;

10 L^2 es alquilo o alquil-C(=O)-NH-alquilo;

L^3 es un enlace, un enlace fosfodiéster, un enlace fosforotioato, un triazol, un tetrazol, una amida, una amida inversa, un carbamato, un carbonato, urea, O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, grupo N sustituido, alquilo, alquenilo, dienilo, alquinilo, heteroalquilo o fosfato;

R^3 es H, -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc, o -C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc;

15 R^4 es H, -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_k-GalNAc, o -C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc;

R^5 es -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_m-GalNAc, o -C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc;

R^6 es -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_n-GalNAc, o -C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc;

W y Q son cada uno independientemente O, NH, CH₂ o CH₂O;

S^1 y S^2 son cada uno independientemente C(R^7) o N, en donde cada caso de R^7 es independientemente

20 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;

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

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

25 **[0220]** 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.

[0221] En determinadas modalidades, L^1 y L^2 son iguales.

[0222] En determinadas modalidades, L^1 y L^2 son cada uno independientemente alquilo; R^3 es H, -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc, o -C(=O)-NH-alquil-NH-C(=O)-alquil-O-GalNAc; R^4 es H, -C(=O)-NH-

$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_k\text{-GalNAc}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$; R^5 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-GalNAc}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$; y R^6 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-GalNAc}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$.

- 5 **[0223]** En determinadas modalidades, L^1 y L^2 son cada uno independientemente alquilo- $\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo}$; R^3 es H, $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_j\text{-GalNAc}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$; R^4 es H, $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_k\text{-GalNAc}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$; R^5 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-GalNAc}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$; y R^6 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-GalNAc}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$.

[0224] En determinadas modalidades, R^4 es H.

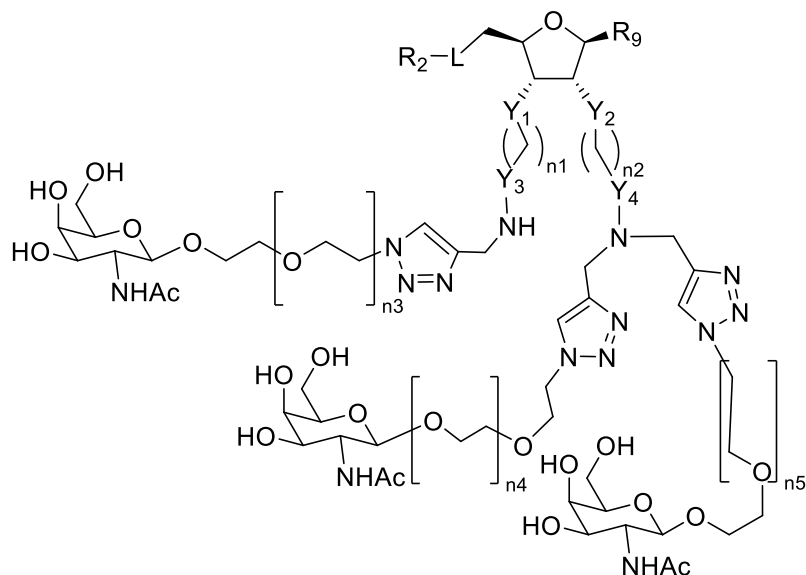
- 10 **[0225]** En determinadas modalidades, L^1 y L^2 son cada uno independientemente alquilo; R^3 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_j\text{-GalNAc}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$; R^4 es H; R^5 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-GalNAc}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$; y R^6 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-GalNAc}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$.

- 15 **[0226]** En determinadas modalidades, L^1 y L^2 son cada uno independientemente alquilo- $\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo}$; R^3 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_j\text{-GalNAc}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$; R^4 es H; R^5 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-GalNAc}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$; y R^6 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-GalNAc}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$.

[0227] En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_j\text{-GalNAc}$; R^4 es H; R^5 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-GalNAc}$; y R^6 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-GalNAc}$.

- 20 **[0228]** En determinadas modalidades, R^3 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$; R^4 es H; R^5 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$; y R^6 es $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-alquilo-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo-O-GalNAc}$.

[0229] En determinadas modalidades, un compuesto, oligonucleótido modificado u oligonucleótido comprende una o más subunidades con la siguiente fórmula o una sal, solvato o hidrato de este.



Fórmula X

en donde:

- R^9 es H, adenina, guanina, timina, citosina o uracilo, o adenina, guanina, timina, citosina o uracilo, comprendiendo cada uno un Grupo Protector (PG, por sus siglas en inglés), una nucleobase modificada, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o un isómero de nucleobase;
- L es 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;
- R^2 es una secuencia de oligonucleótidos, un oligonucleótido modificado o un compuesto;
- Y_1 es O, CH_2 , CH_2O o NH opcionalmente sustituido;
- Y_2 es O, CH_2 , CH_2O o NH opcionalmente sustituido;
- Y_3 es CO, SO_2 , $P(O)O$, $CH_2-O-C(O)$, $CH_2-NH-C(O)$, $CH_2-NH-SO_2$ o CH_2 ;
- Y_4 es CO, SO_2 , $P(O)O$, $CH_2-O-C(O)$, $CH_2-NH-C(O)$, $CH_2-NH-SO_2$ o CH_2 ;
- n_2 es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
- cada n_1 , n_3 , n_4 y n_5 es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

[0230] En determinadas modalidades, un compuesto, oligonucleótido modificado u oligonucleótido comprende una o más subunidades con la siguiente fórmula o una sal, solvato o hidrato de este.



en donde:

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

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;

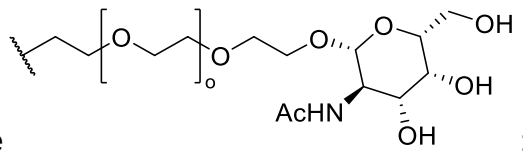
cada uno de L_1 , L_2 y L_3 está independientemente ausente, $C(=O)$, o $C(=O)NH$;

10 cada Y_1 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 Y_2 es independientemente O, $CH(R^b)$, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NH, grupo N sustituido, $NHC(=O)$, $C(=O)NH$, $P(=O)_2-O-$, $P(=O)(=S)-O-$, $P(=S)_2-O-$, $-O-P(=O)_2-O-$, $-O-P(=O)(=S)-O-$, $-O-P(=S)_2-O-$, $-O-P(=O)_2-$, $-O-P(=O)(=S)-$, $-O-P(=S)_2-$;

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

R¹ es una secuencia de oligonucleótidos, oligonucleótidos modificados o compuesto unidos 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;



20 R₉ es heterocíclico 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 alquiler.

[0231] En determinadas modalidades, R' es OH. En determinadas modalidades, R' es SH. En

25 determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es la Fórmula I y R' es OH.

En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es la Fórmula I y R' es SH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula II y R' es OH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula II y R' es SH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula III y R' es OH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula III y R' es SH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula IV y R' es OH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula IV y R' es SH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula V y R' es OH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula V y R' es SH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VI y R' es OH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VI y R' es SH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VII y R' es OH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VII y R' es SH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VIII y R' es OH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula VIII y R' es SH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es la Fórmula XII y R' es OH. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es la Fórmula XII y R' es SH.

[0232] En determinadas modalidades, la subunidad se selecciona de las Fórmulas I-VIII y XII 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 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. En determinadas modalidades, la subunidad es la fórmula XII o una sal, solvato o hidrato de esta, en donde R es el oligonucleótido modificado que no es el nucleósido 5'. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula XII y R' es O. En determinadas modalidades, el nucleósido 5' del oligonucleótido modificado es Fórmula XII y R' es S.

Ácidos nucleicos diana y regiones diana

[0233] 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 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. 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.

[0234] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en el presente se hibridan con un ácido nucleico de CFB. 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 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 CFB.

[0235] Las secuencias que codifican CFB incluyen, entre otros, lo siguiente: GENBANK NM_001710.6 (incorporado en el presente documento como SEQ ID NO: 1), los nucleótidos 31946095 a 31952084 del número de acceso de GenBank NC_000006.12 (incorporado en el presente documento como SEQ ID NO: 2), número de acceso de GenBank NM_001710.6 (incorporado en el presente documento como SEQ ID NO: 3) y nucleótidos 3423522 a 3429511 del número de acceso de GenBank NT_113891.3 (incorporado en el presente documento como SEQ ID NO: 4).

Complementariedad

[0236] 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

5 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 %

10 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

15 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

20 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

25 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

30 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.

[0237] 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.

[0238] 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.

25 **Identidad**

[0239] 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.

- 10 **[0240]** 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
- 15 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
- 20 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

- [0241]** Se pueden mezclar los compuestos descritos en el presente con sustancias inertes o activas farmacéuticamente aceptables para la preparación de formulaciones o composiciones farmacéuticas.
- 25 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
- 30 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.

- 10 **[0242]** Un compuesto descrito en el presente dirigido a CFB 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
- 15 dirigido a CFB 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.

- [0243]** 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
- 20 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
- 25 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
- 30 activo. En determinadas modalidades, los compuestos o las composiciones comprenden además un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0244] Se entiende que los ejemplos y modalidades descritos en el presente documento tienen fines ilustrativos y que a las personas expertas en la técnica se sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos y se incluirán dentro del espíritu y alcance de esta solicitud y alcance de las

reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en la presente se incorporan por la presente mediante referencia en su totalidad para todos los fines.

Modalidades adicionales

[0245] Determinadas modalidades incluyen la modalidad 1 a la modalidad 97 siguientes.

5 **[0246]** Modalidad 1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado 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 o al menos 20 nucleobases contiguas de una cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-44 o 96-102.

10 **[0247]** Modalidad 2. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado 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: 11-44 o 96-102.

[0248] Modalidad 3. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de las SEQ ID NO: 11-44 y 96-102.

15 **[0249]** Modalidad 4. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % complementaria a la secuencia de nucleobases de las SEQ ID NO: 1 o 3.

20 **[0250]** Modalidad 5. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 4, en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada de un enlace entre nucleósidos modificado, un azúcar modificado y una nucleobase modificada.

[0251] Modalidad 6. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde el compuesto es bicatenario.

25 **[0252]** Modalidad 7. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado 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 o al menos 20 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

30 **[0253]** Modalidad 8. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado 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: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0254] Modalidad 9. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una

secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de las SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.

[0255] Modalidad 10. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 7 a 9, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % de complementariedad o identidad a las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 1 o 3 en su longitud.

[0256] Modalidad 11. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 7 a 10, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado tiene al menos 1, al menos 2 o al menos 3 desapareamientos con una región de la secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 1 o 3 que es la misma longitud que el primer oligonucleótido modificado.

[0257] Modalidad 12. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 7 a 11, en donde la región de complementariedad entre el primer oligonucleótido modificado y el segundo oligonucleótido modificado es de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud.

[0258] Modalidad 13. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 7 a 11, en donde la región de complementariedad entre el primer oligonucleótido modificado y el segundo oligonucleótido modificado es de 19 a 23 nucleósidos enlazados en longitud.

[0259] Modalidad 14. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 7 a 11, en donde la región de complementariedad entre el primer oligonucleótido modificado y el segundo oligonucleótido modificado es de 21 a 23 nucleósidos enlazados en longitud.

[0260] Modalidad 15. El compuesto de cualquiera de las modalidades 7 a 11, en donde el primer oligonucleótido modificado es completamente complementario al segundo oligonucleótido modificado.

[0261] Modalidad 16. El compuesto de cualquiera de las modalidades 7 a 15, en donde el primer oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada de un enlace entre nucleósidos modificado, un azúcar modificado y una nucleobase modificada.

[0262] Modalidades 17. El compuesto de cualquiera de las modalidades 7 a 16, en donde el segundo oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada de un enlace entre nucleósidos modificado, un azúcar modificado y una nucleobase modificada.

[0263] Modalidad 18. El compuesto de cualquiera de las modalidades 5, 16 o 17, en donde el enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido de fosforotioato o un enlace internucleósido de metilfosfonato.

[0264] Modalidad 19. El compuesto de la modalidad 18, en donde 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.

- [0265]** Modalidad 20. El compuesto de cualquiera de las modalidades 5, 16 o 17, en donde el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada de un halógeno, un grupo alcoxi y un azúcar bicíclico.
- 5 **[0266]** Modalidad 21. El compuesto de la modalidad 20, en donde el azúcar modificado comprende una modificación 2'-F.
- [0267]** Modalidad 22. El compuesto de la modalidad 20, en donde el azúcar modificado comprende una modificación 2'-OMe.
- [0268]** Modalidad 23. El compuesto de cualquiera de las modalidades 7 a 15, en donde cada nucleósido del primer oligonucleótido modificado comprende un azúcar modificado.
- 10 **[0269]** Modalidad 24. El compuesto de cualquiera de las modalidades 7 a 15, en donde cada nucleósido del segundo oligonucleótido modificado comprende un azúcar modificado.
- [0270]** Modalidad 25. El compuesto de la modalidad 23 o 24, en donde el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada de un halógeno, un grupo alcoxi y un azúcar bicíclico o una combinación de este.
- 15 **[0271]** Modalidad 26. El compuesto de la modalidad 25, en donde el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada de LNA, cEt, 2'-MOE, 2'-F, 2'-OMe y 2'-desoxi, o una combinación de estos.
- [0272]** Modalidad 27. El compuesto de la modalidad 23, en donde el primer oligonucleótido modificado comprende no más de diez modificaciones de azúcar 2'-F.
- [0273]** Modalidad 28. El compuesto de la modalidad 24, en donde el segundo oligonucleótido modificado
- 20 comprende no más de cinco modificaciones de azúcar 2'-F.
- [0274]** Modalidad 29. El compuesto de una cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende un grupo conjugado.
- [0275]** Modalidad 30. El compuesto de la modalidad 29, en donde el grupo conjugado está unido al extremo 5' del oligonucleótido modificado.
- 25 **[0276]** Modalidad 31. El compuesto de la modalidad 29 o 30, en donde el grupo conjugado comprende un resto de direccionamiento.
- [0277]** Modalidad 32. El compuesto de la modalidad 31, en donde el resto de direccionamiento comprende una o más GalNAc.
- [0278]** Modalidad 33. El compuesto de la modalidad 32, en donde el oligonucleótido modificado es el
- 30 segundo oligonucleótido modificado.
- [0279]** Modalidad 34. El compuesto de la modalidad 32 o 33, en donde una o más GalNAc están unidas a la posición 2' o 3' del anillo de ribosilo del nucleósido 5' del oligonucleótido modificado.
- [0280]** Modalidad 35. El compuesto de la modalidad 34, en donde el nucleósido 5' tiene la siguiente fórmula:

en donde:

5 comprendiendo cada uno un Grupo Protector (PG), una nucleobase modificada, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o un isómero de nucleobase;

L es 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;

10 R² es una secuencia de oligonucleótidos o un oligonucleótido modificado;

Y₁ es O, CH₂, CH₂O o NH opcionalmente sustituido;

Y₂ es O, CH₂, CH₂O o NH opcionalmente sustituido;

Y₃ es CO, SO₂, P(O)O, CH₂-O-C(O), CH₂-NH-C(O), CH₂-NH-SO₂ o CH₂;

Y₄ es CO, SO₂, P(O)O, CH₂-O-C(O), CH₂-NH-C(O), CH₂-NH-SO₂ o CH₂;

15 n_2 es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

cada n_1, n_3, n_4 y n_5 es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

[0281] Modalidad 36. El compuesto de la modalidad 34, en donde el nucleósido 5' se selecciona de cualquiera de las Fórmulas I-VIII y XII, y en donde R' es S o SH y R es la porción del oligonucleótido modificado distinta del nucleósido 5'.

20 **[0282]** Modalidad 37. El compuesto de la modalidad 34, en donde el nucleósido 5' se selecciona de cualquiera de las Fórmulas I-VIII y XII, y en donde R' es O u OH y R es la porción del oligonucleótido modificado distinta del nucleósido 5'.

[0283] Modalidad 38. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una

secuencia de nucleobases seleccionada de una cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 21 nucleósidos enlazados en longitud totalmente complementaria con el primer oligonucleótido modificado.

[0284] Modalidad 39. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionado de cualquiera de las secuencias de nucleobases con número de identificación de referencia: IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012 e IA1015-1018 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 21 nucleósidos enlazados en longitud completamente complementario al primer oligonucleótido modificado.

[0285] Modalidad 40. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionado de una cualquiera de las secuencias de nucleobases de los números de ID de referencia: IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012 e IA1015-1018, y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de una cualquiera de las secuencias de nucleobases de los números de ID de referencia: IS0570-587, IS0969, IS0972-977, IS1023-1027, IS1029, IS1031-1037, IS1042-1046, IS1082, IS1085, IS1086, IS1091-1095, IS1108-1111, IS1236-1239, IS1242, IS1249, e IS1251-1254.

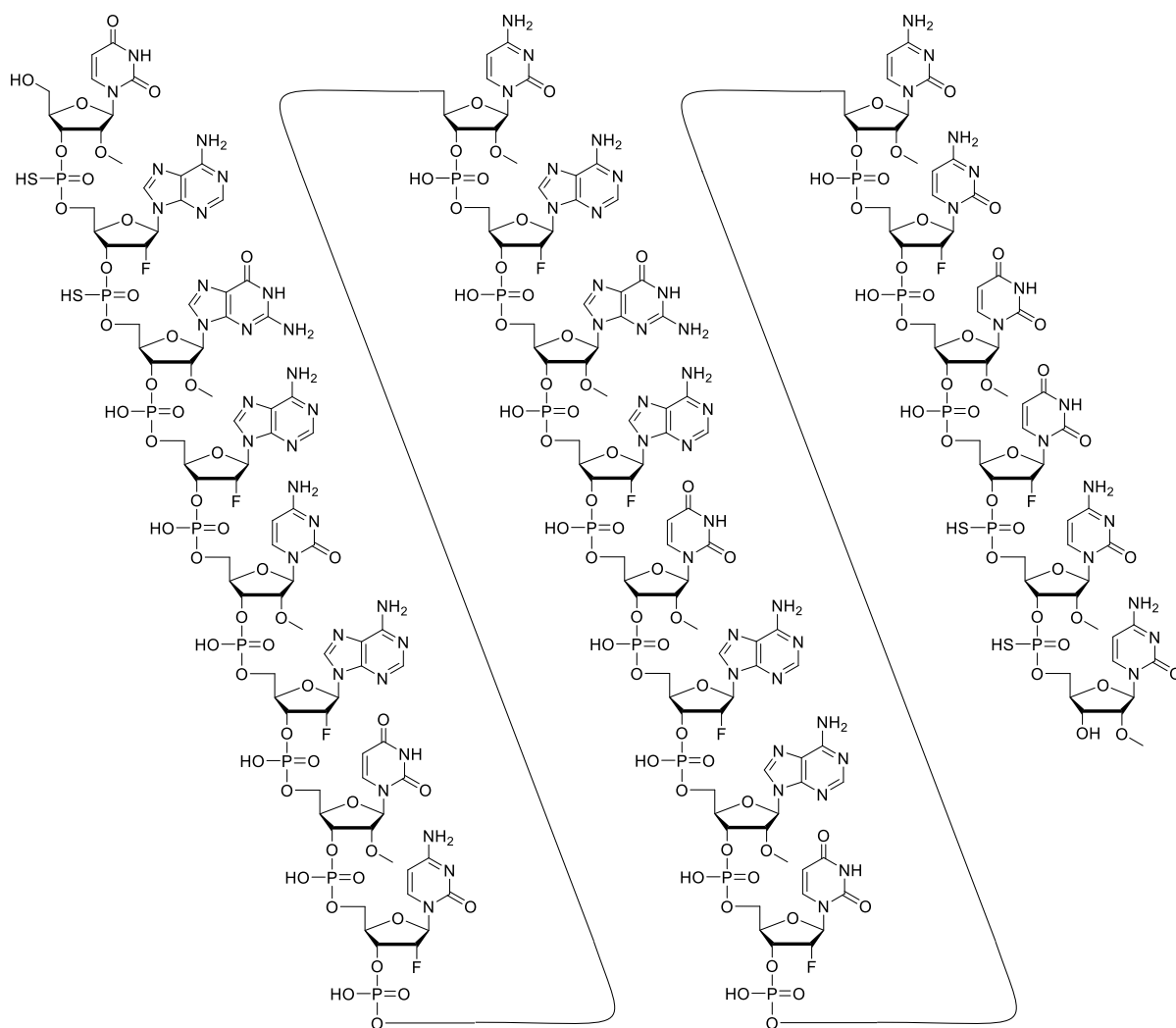
[0286] Modalidad 41. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de una cualquiera de las secuencias de nucleobases de Ref ID NO: IA0840, IA0842, IA0888, IA1010-1012 e IA1016 y un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de una cualquiera de las secuencias de nucleobases de Ref ID NO: IS0972, IS0974, IS1109, IS1236, IS1239, IS1242 e IS1252.

[0287] Modalidad 42. Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 41, en donde el compuesto está en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

[0288] Modalidad 43. El compuesto de la modalidad 42, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

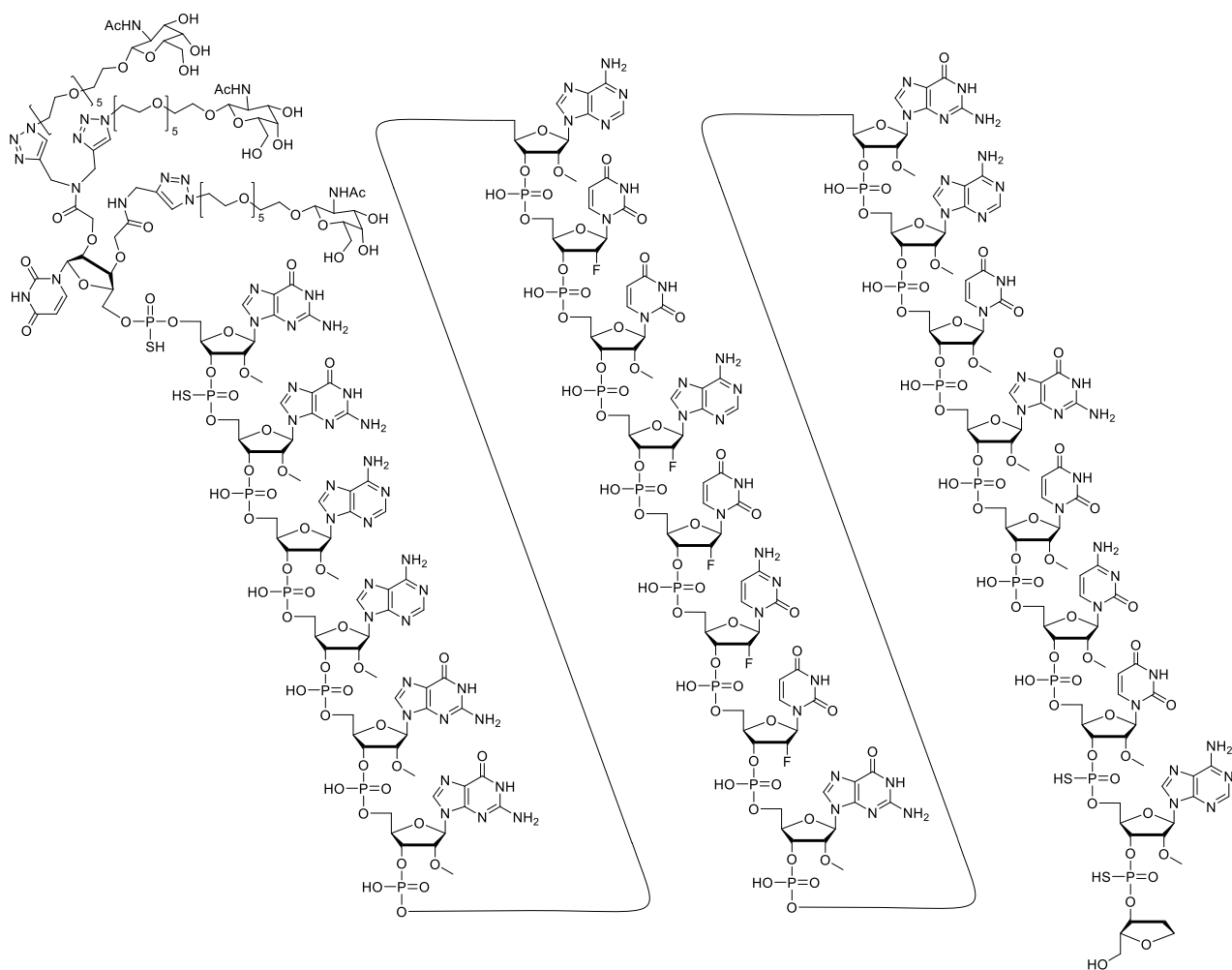
[0289] Modalidad 44. El compuesto de la modalidad 42, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio.

[0290] Modalidad 45. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



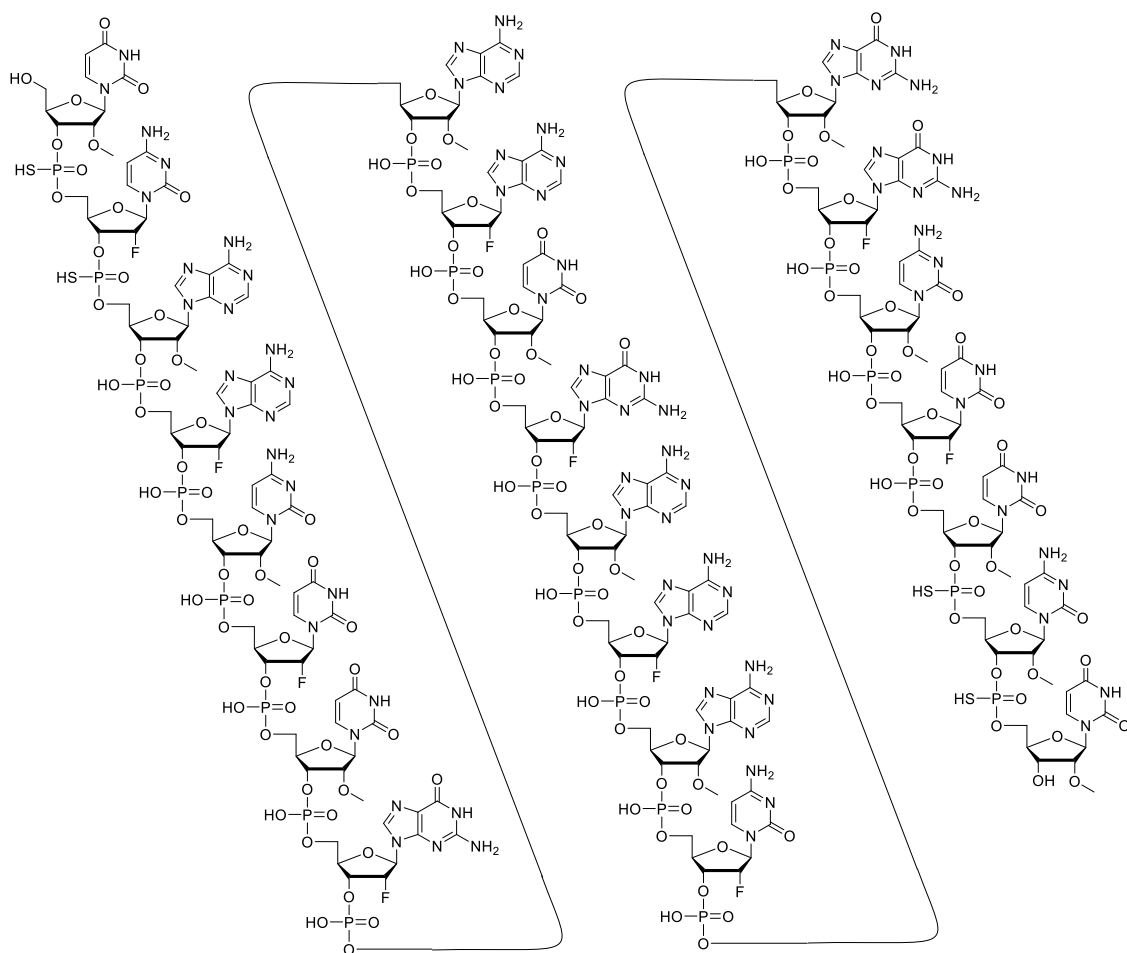
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

[0291] Modalidad 46. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



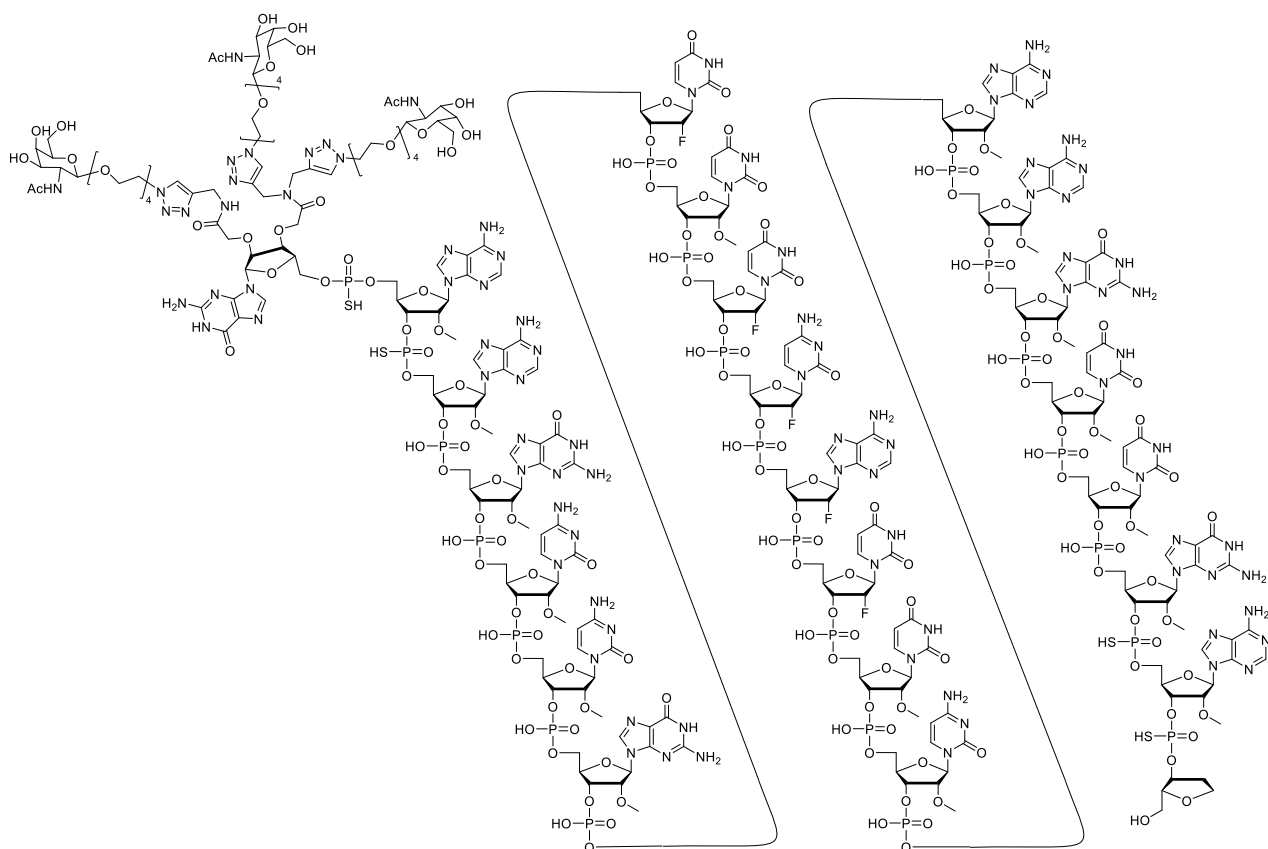
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

[0292] Modalidad 47. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



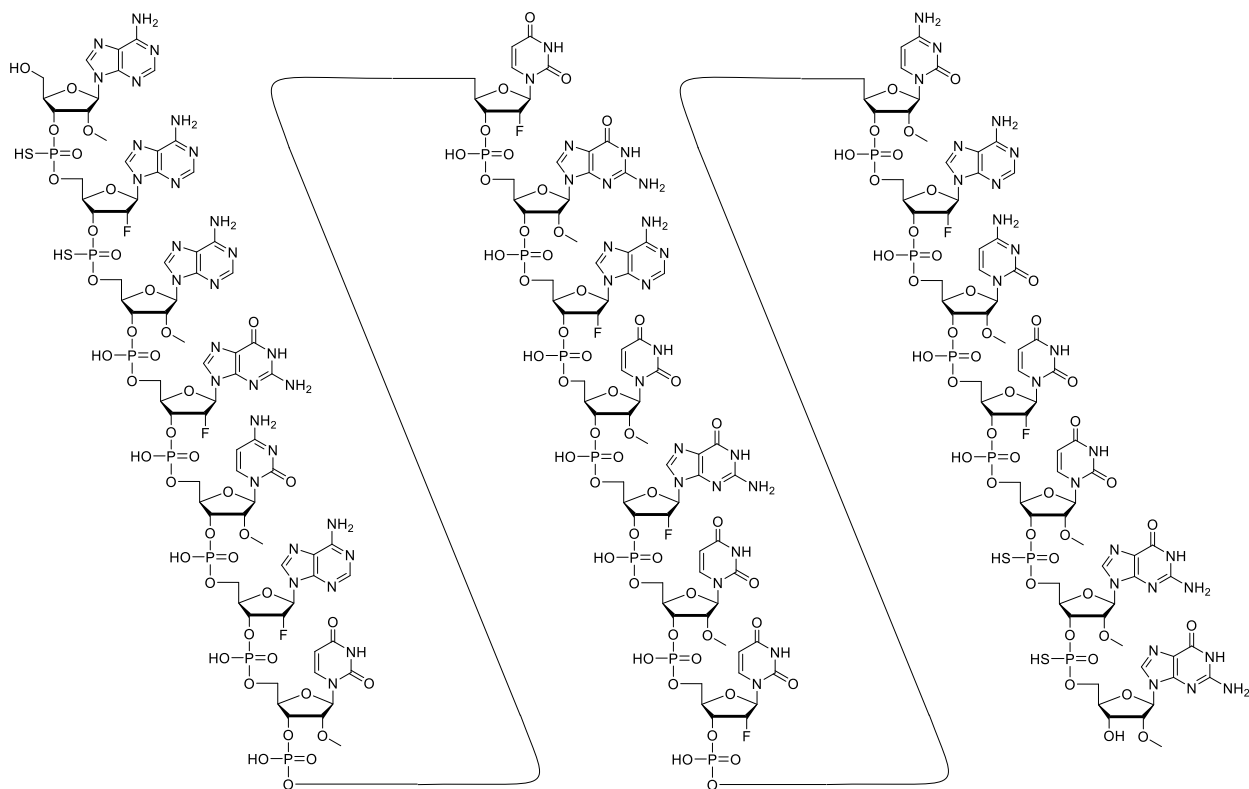
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

[0293] Modalidad 48. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



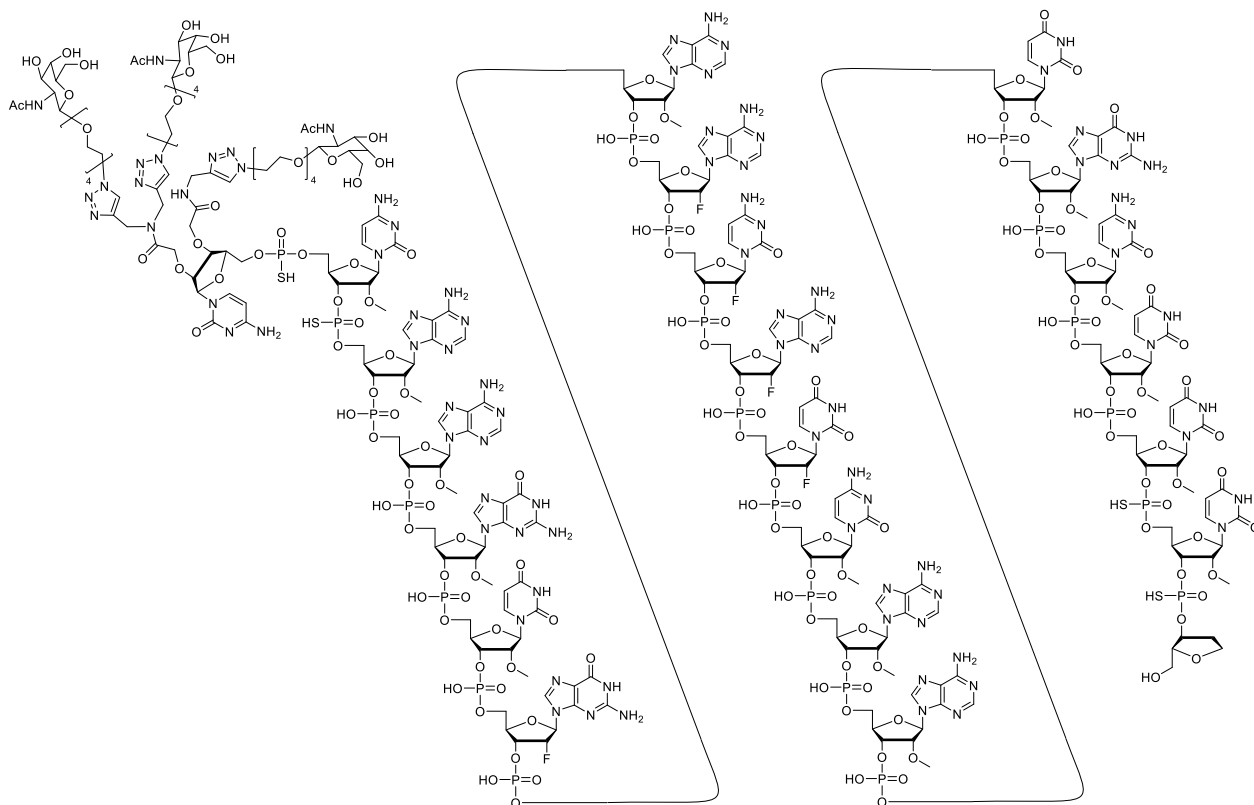
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

[0294] Modalidad 49. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



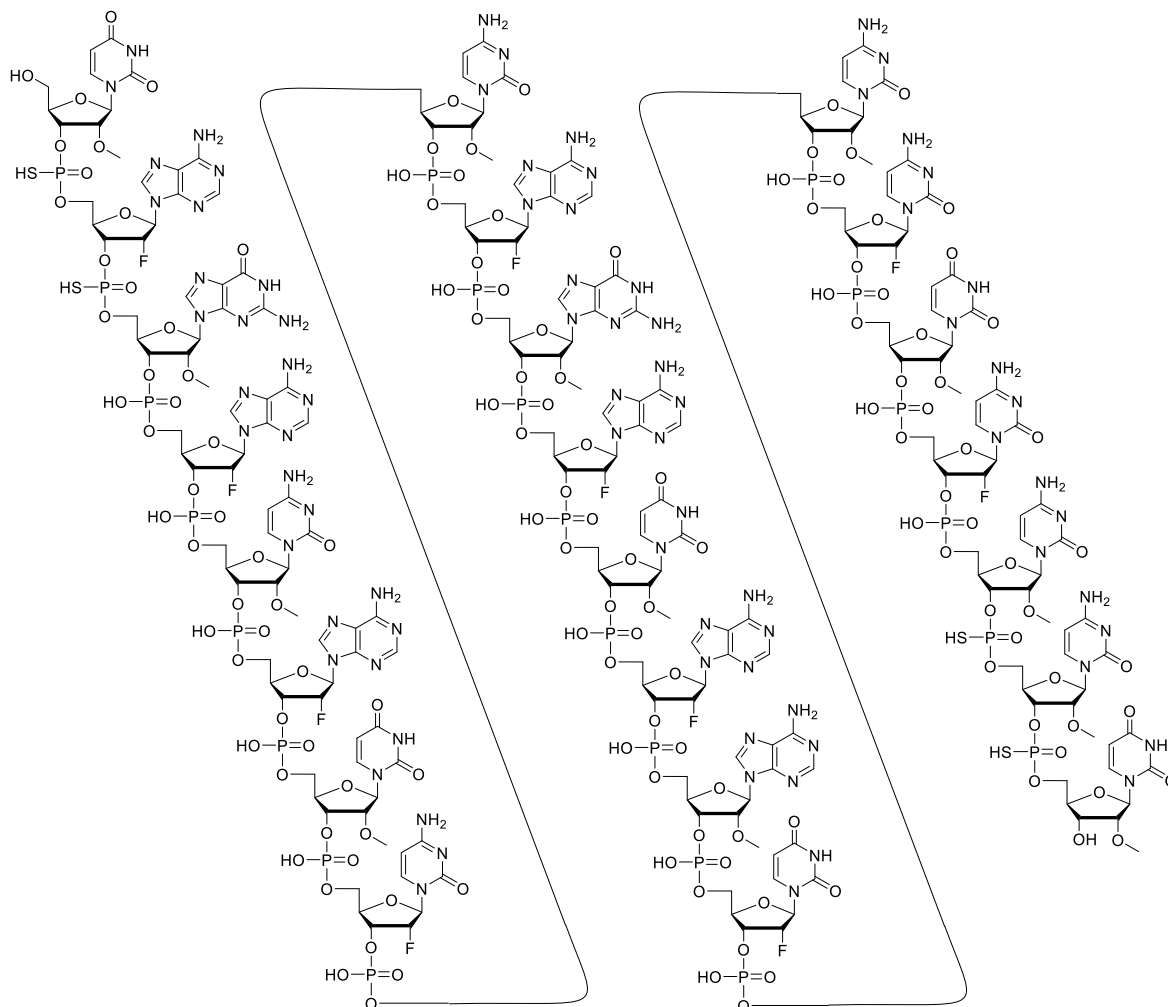
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

[0295] Modalidad 50. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



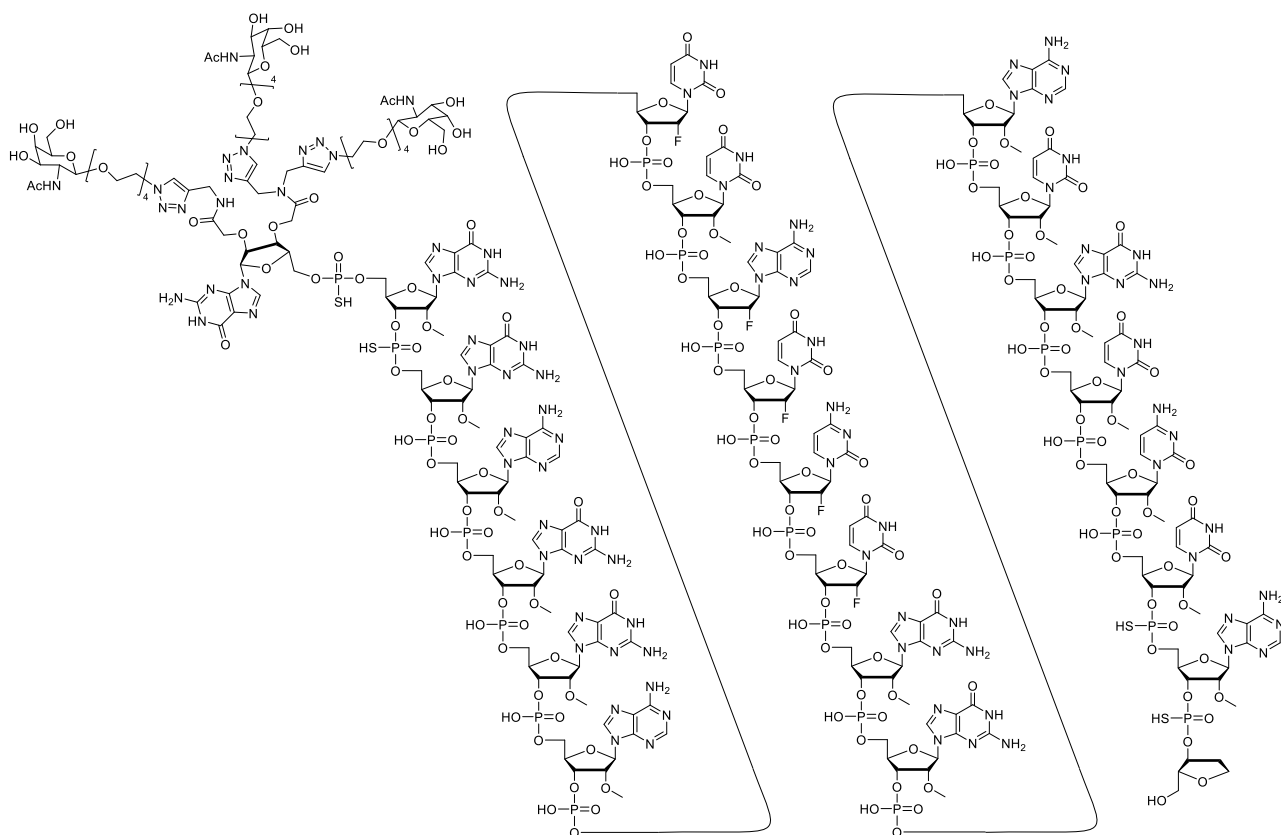
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

[0296] Modalidad 51. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

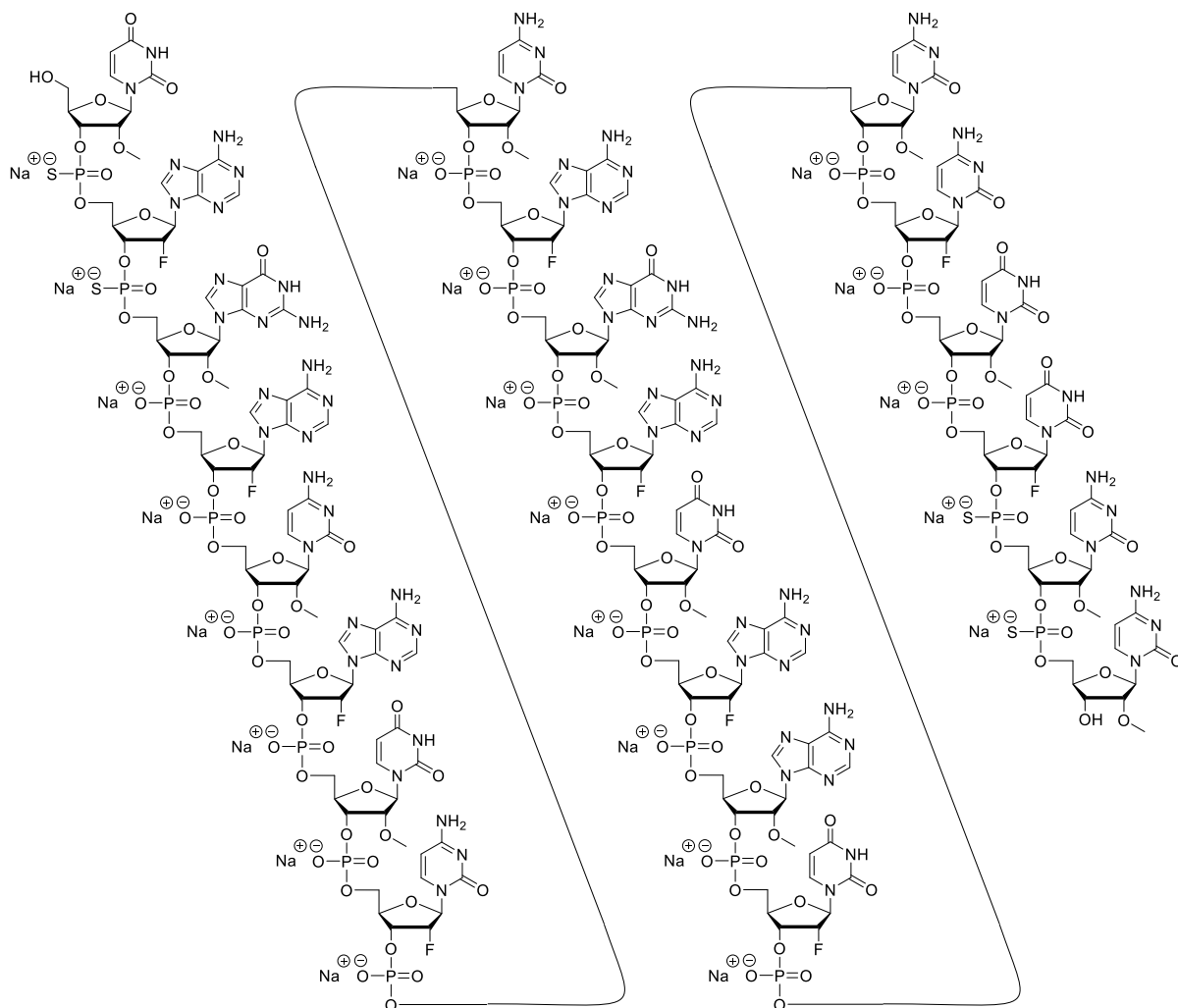
5 **[0297]** Modalidad 52. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

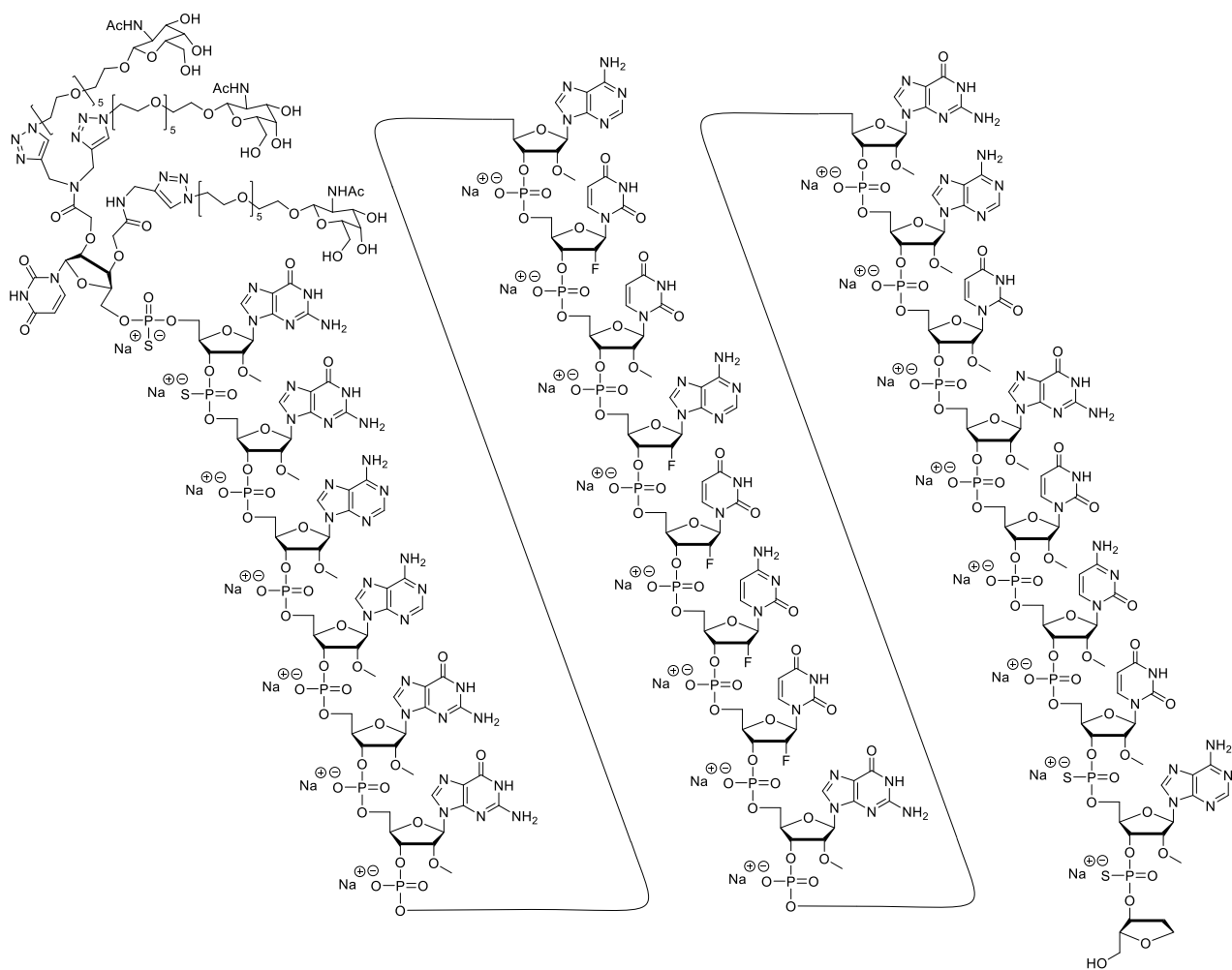
[0298] Modalidad 53. El oligonucleótido modificado de una cualquiera de las modalidades 45 a 52, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o una sal de potasio.

- 5 **[0299]** Modalidad 54. El oligonucleótido modificado de la modalidad 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



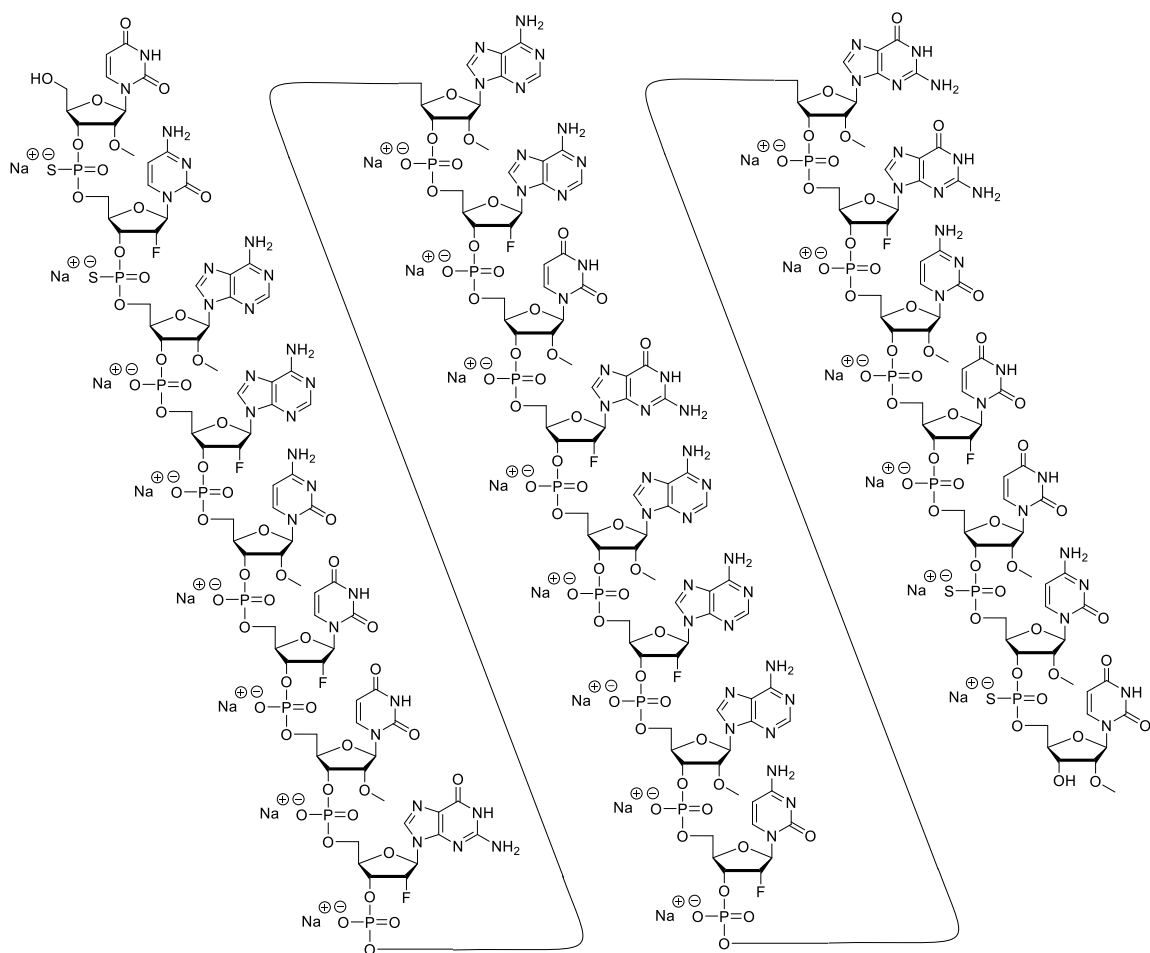
o un estereoisómero de este.

[0300] Modalidad 55. El oligonucleótido modificado de la modalidad 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



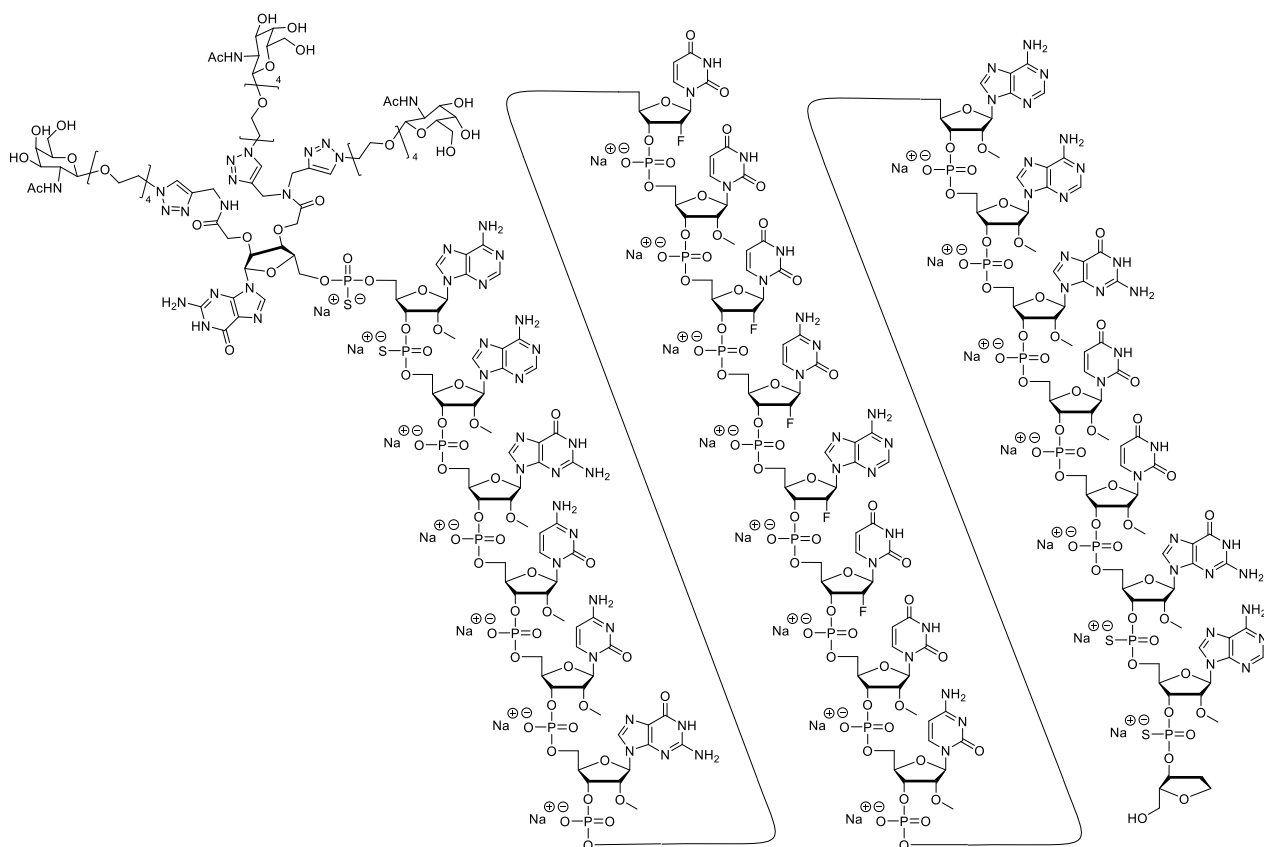
o un estereoisómero de este.

[0301] Modalidad 56. El oligonucleótido modificado de la modalidad 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



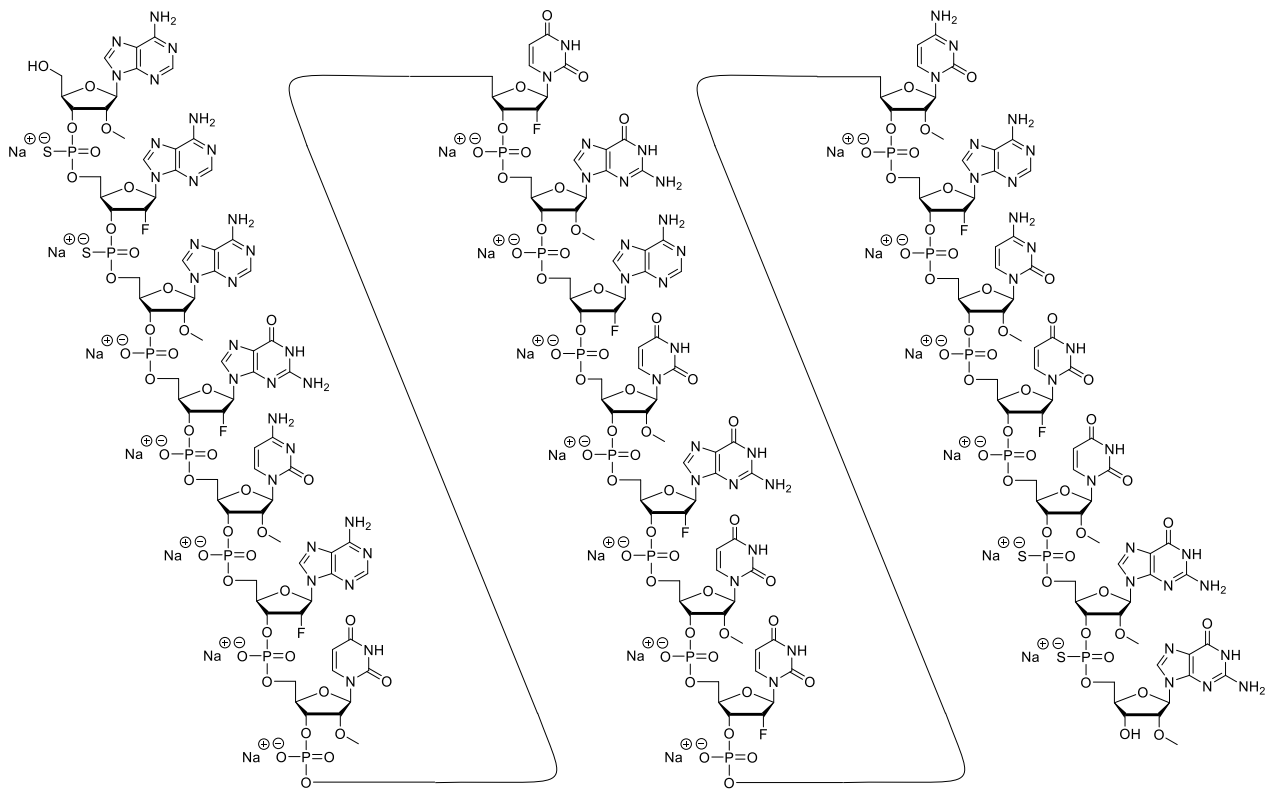
o un estereoisómero de este.

[0302] Modalidad 57. El oligonucleótido modificado de la modalidad 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



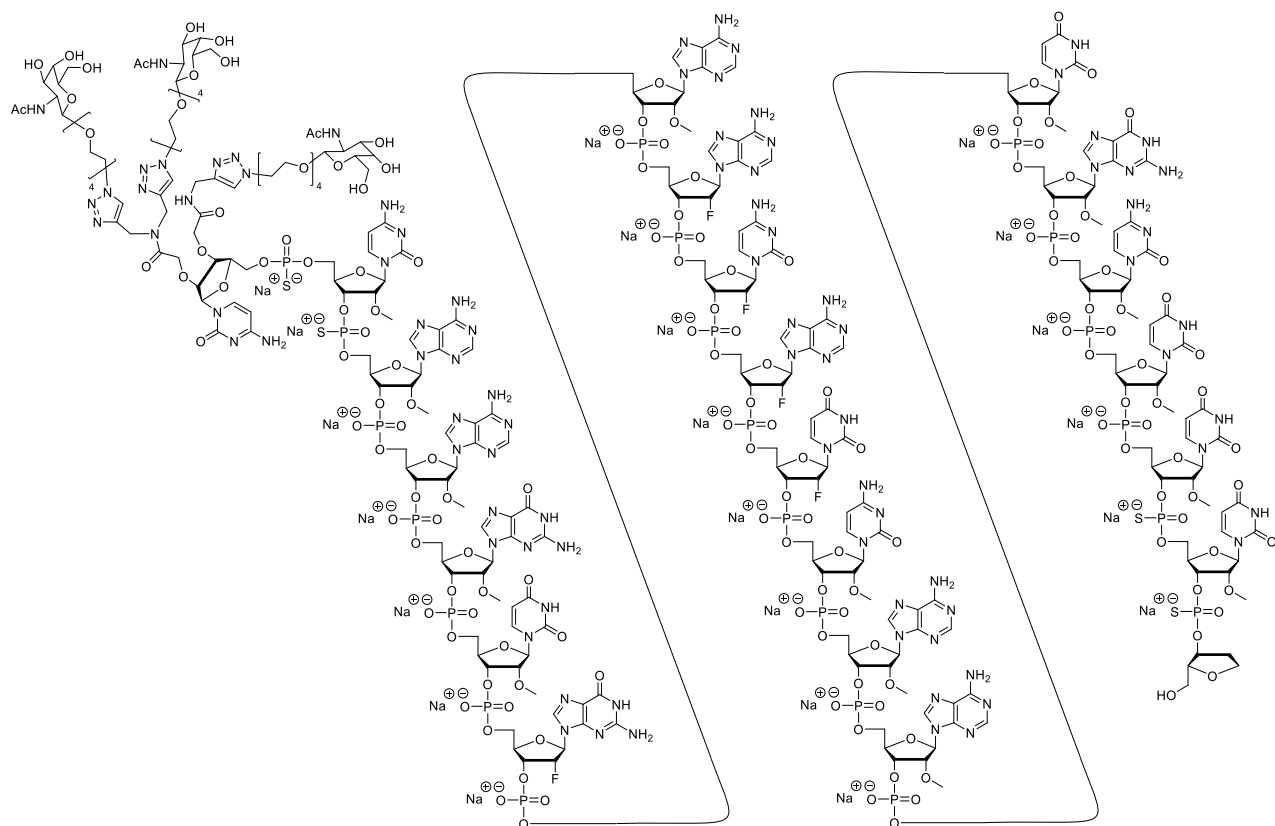
o un estereoisómero de este.

[0303] Modalidad 58. El oligonucleótido modificado de la modalidad 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



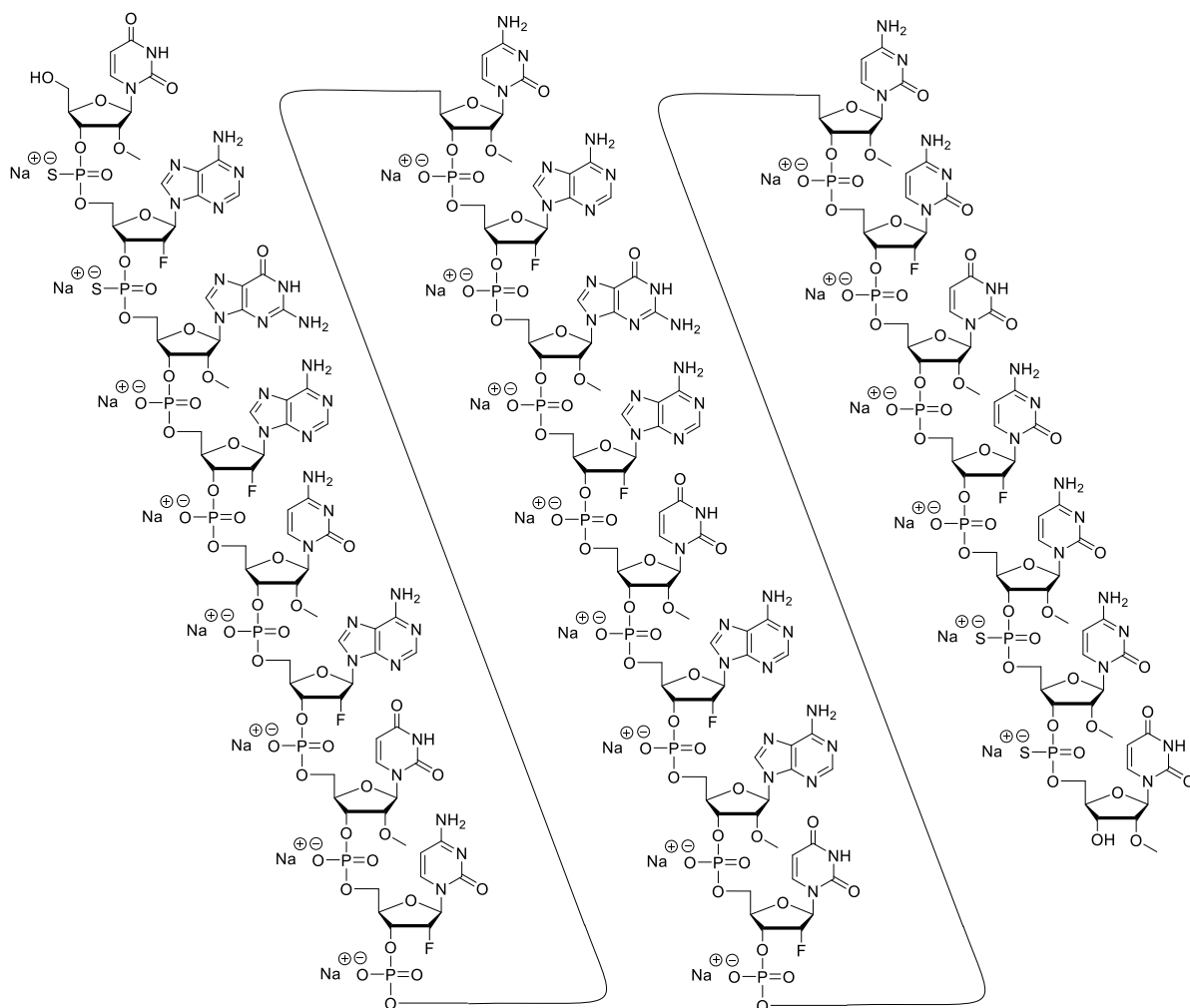
o un estereoisómero de este.

[0304] Modalidad 59. El oligonucleótido modificado de la modalidad 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



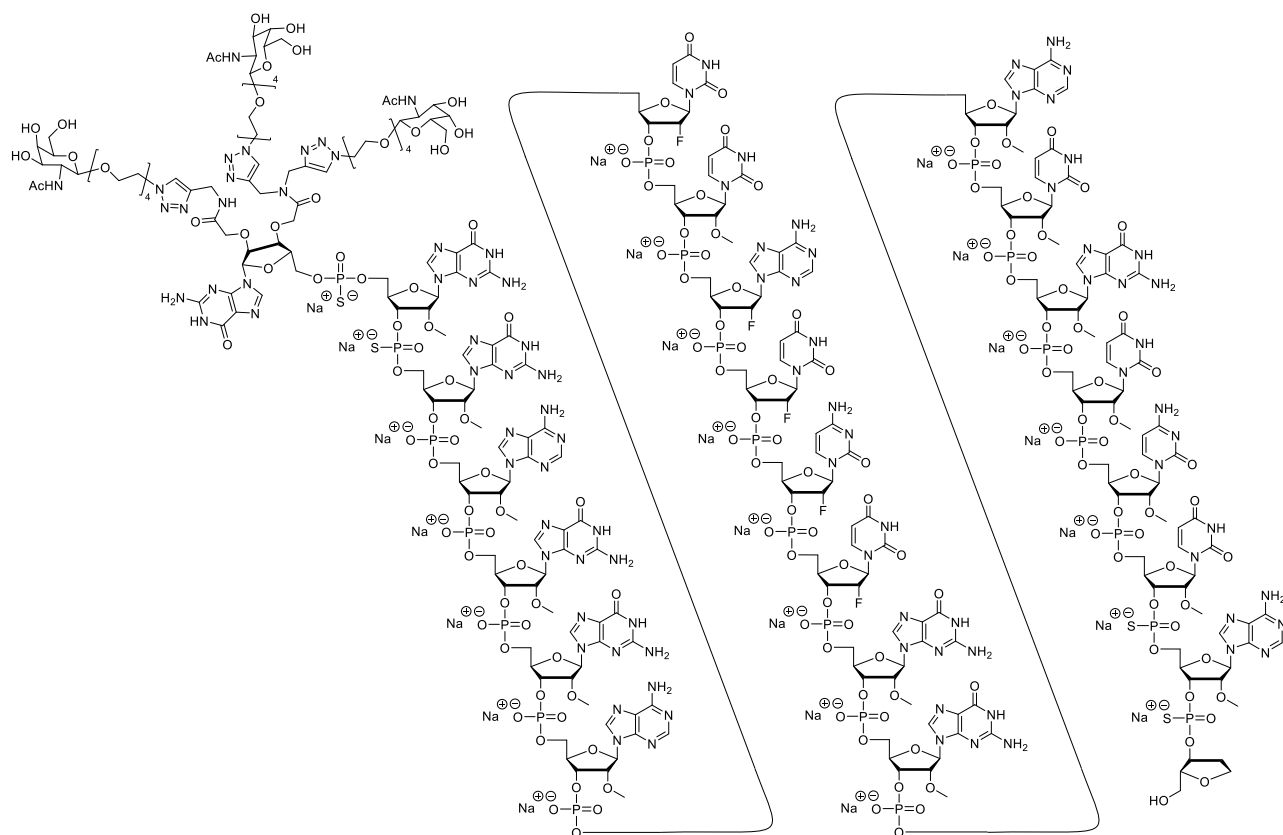
o un estereoisómero de este.

[0305] Modalidad 60. El oligonucleótido modificado de la modalidad 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



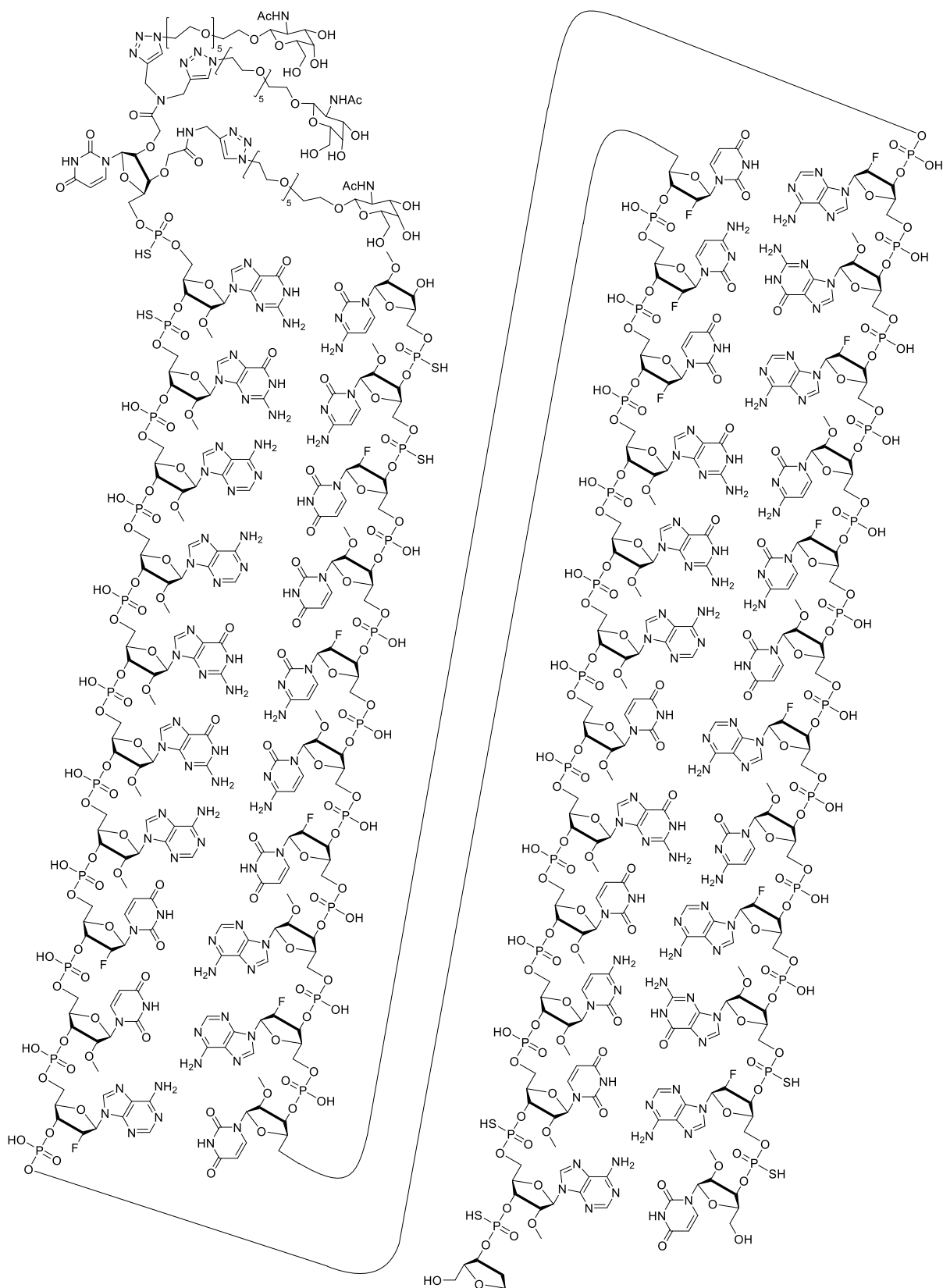
o un estereoisómero de este.

[0306] Modalidad 61. El oligonucleótido modificado de la modalidad 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



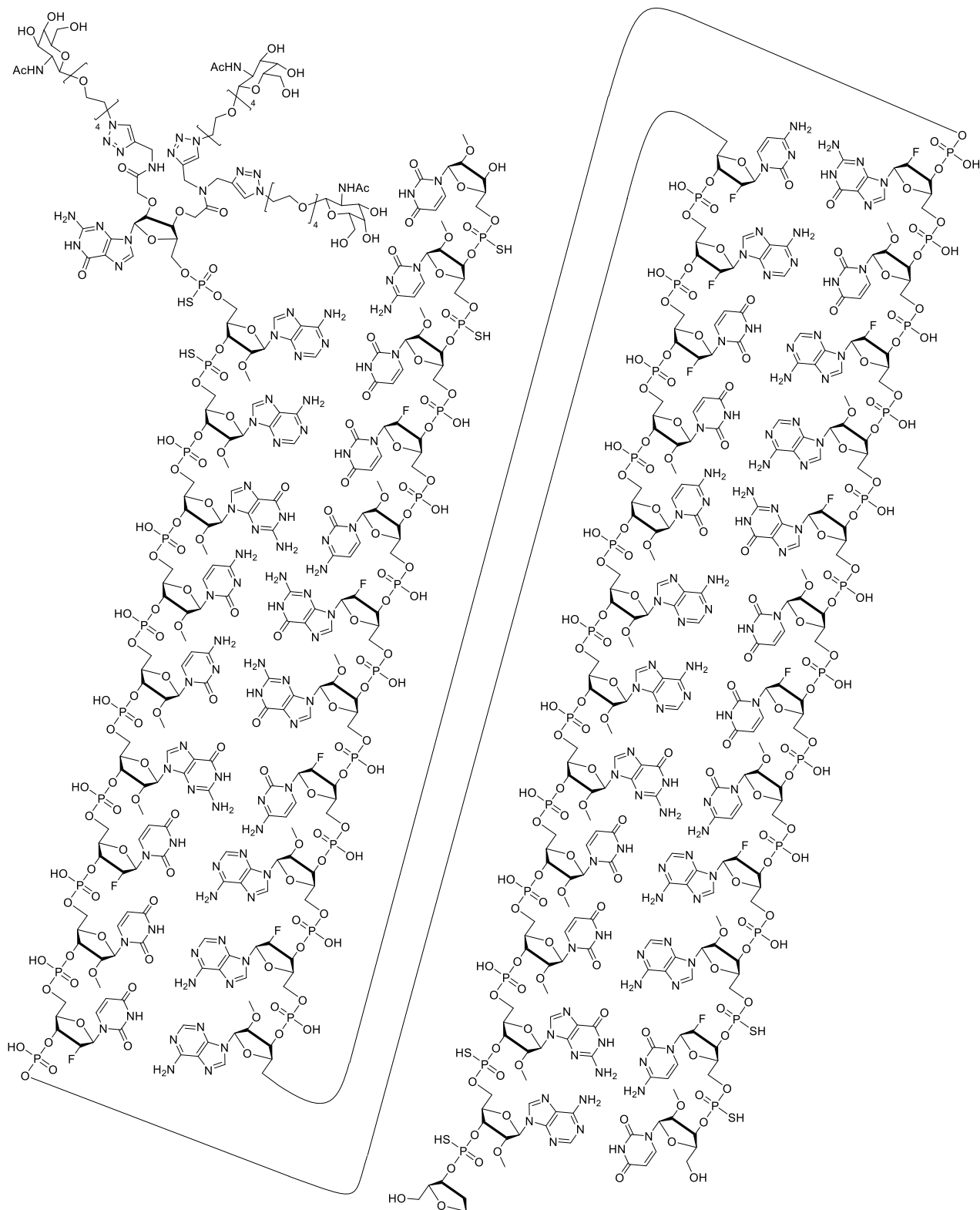
o un estereoisómero de este.

[0307] Modalidad 62. Un compuesto según la siguiente estructura química:



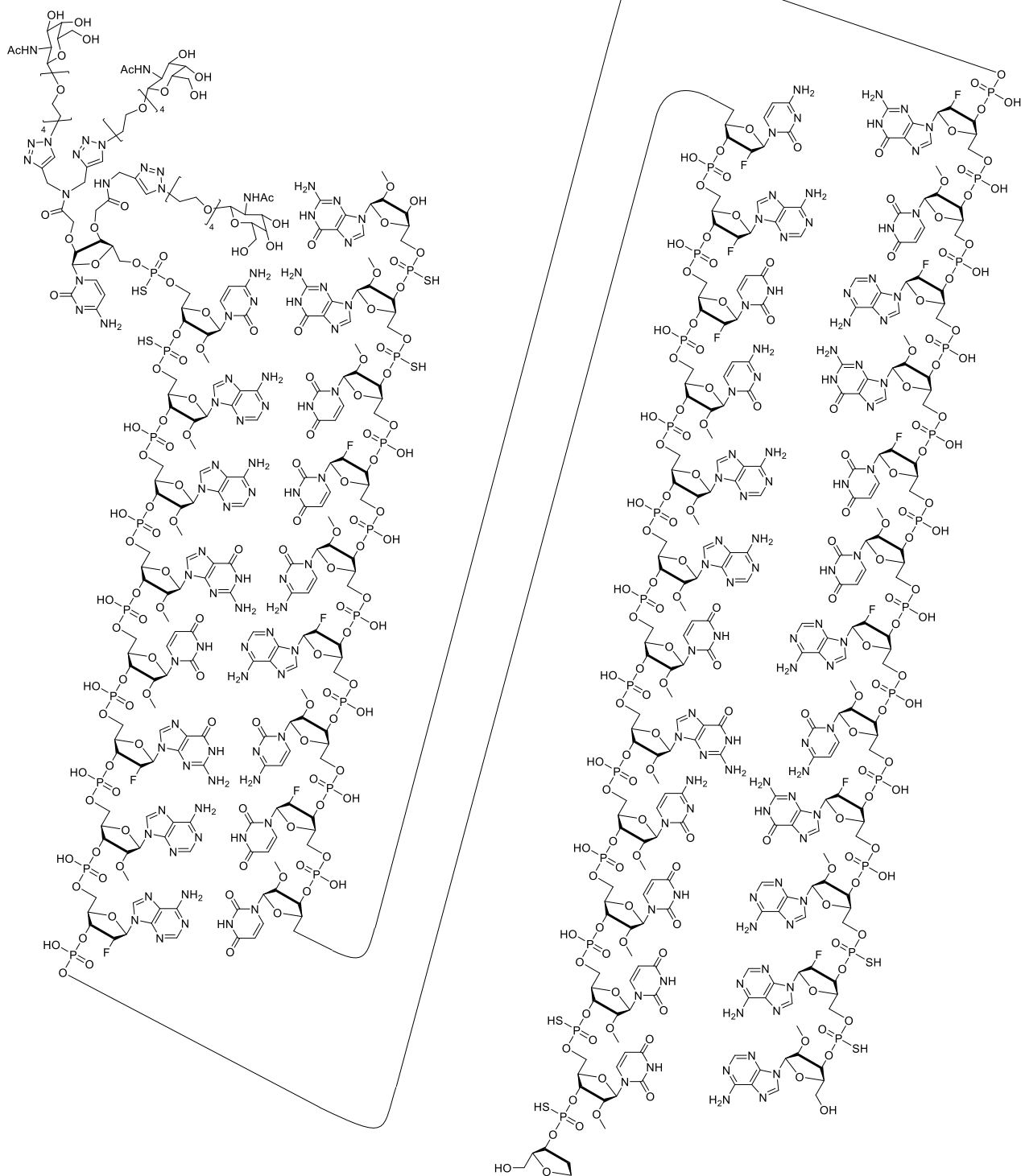
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

[0308] Modalidad 63. Un compuesto según la siguiente estructura química:



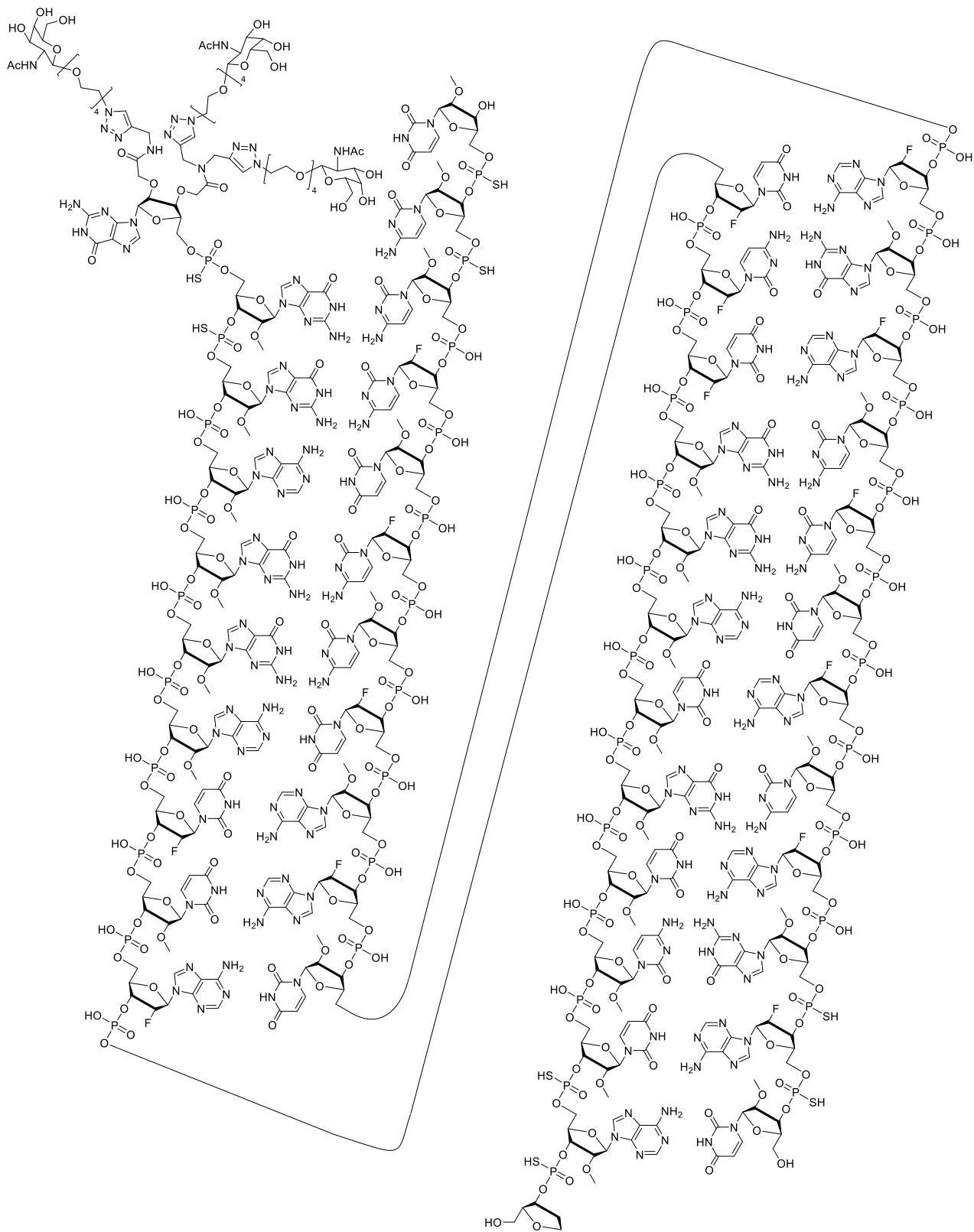
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

[0309] Modalidad 64. Un compuesto según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

[0310] Modalidad 65. Un compuesto según la siguiente estructura química:

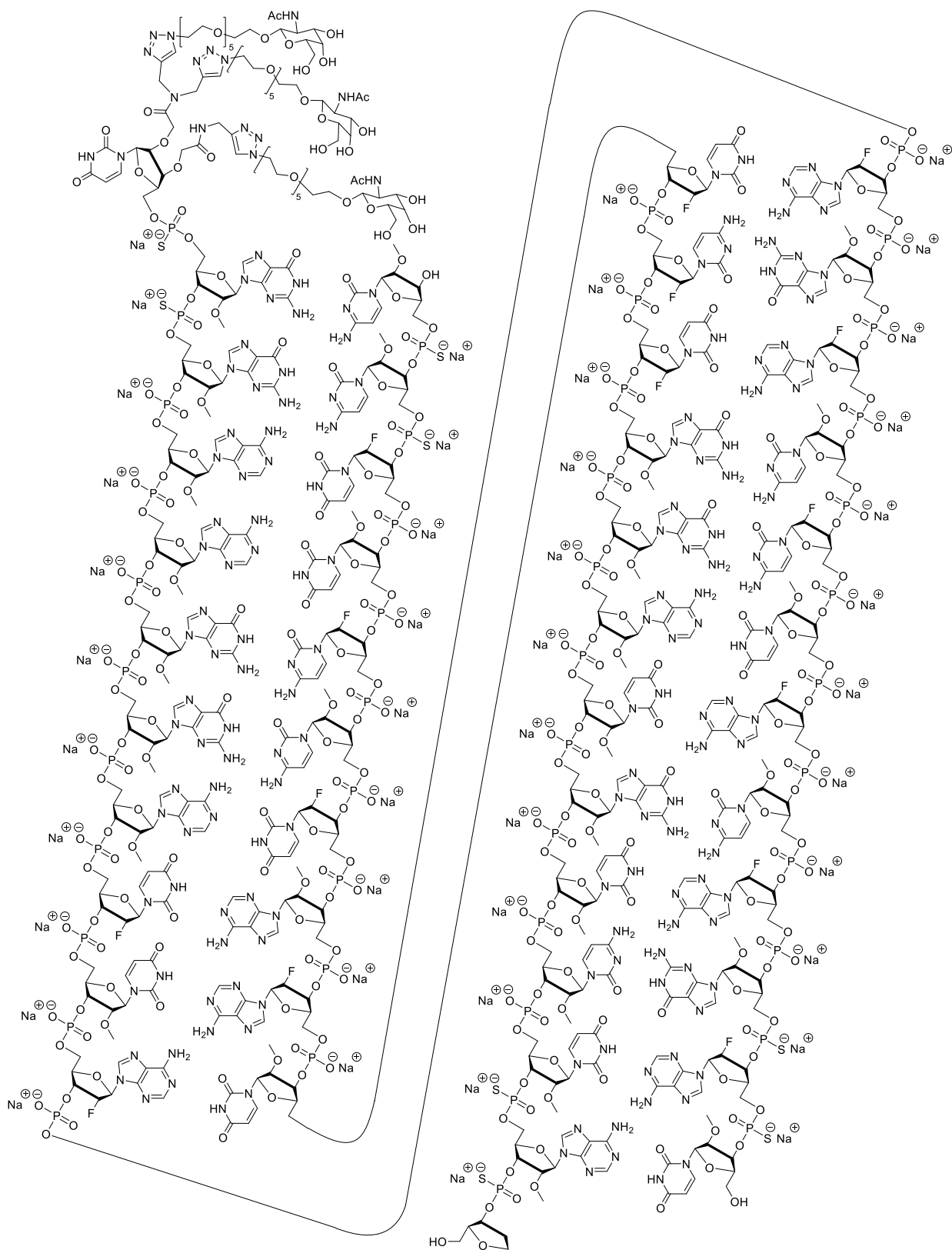


o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

[0311] Modalidad 66. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 62 a 65, en donde la sal

farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o una sal de potasio.

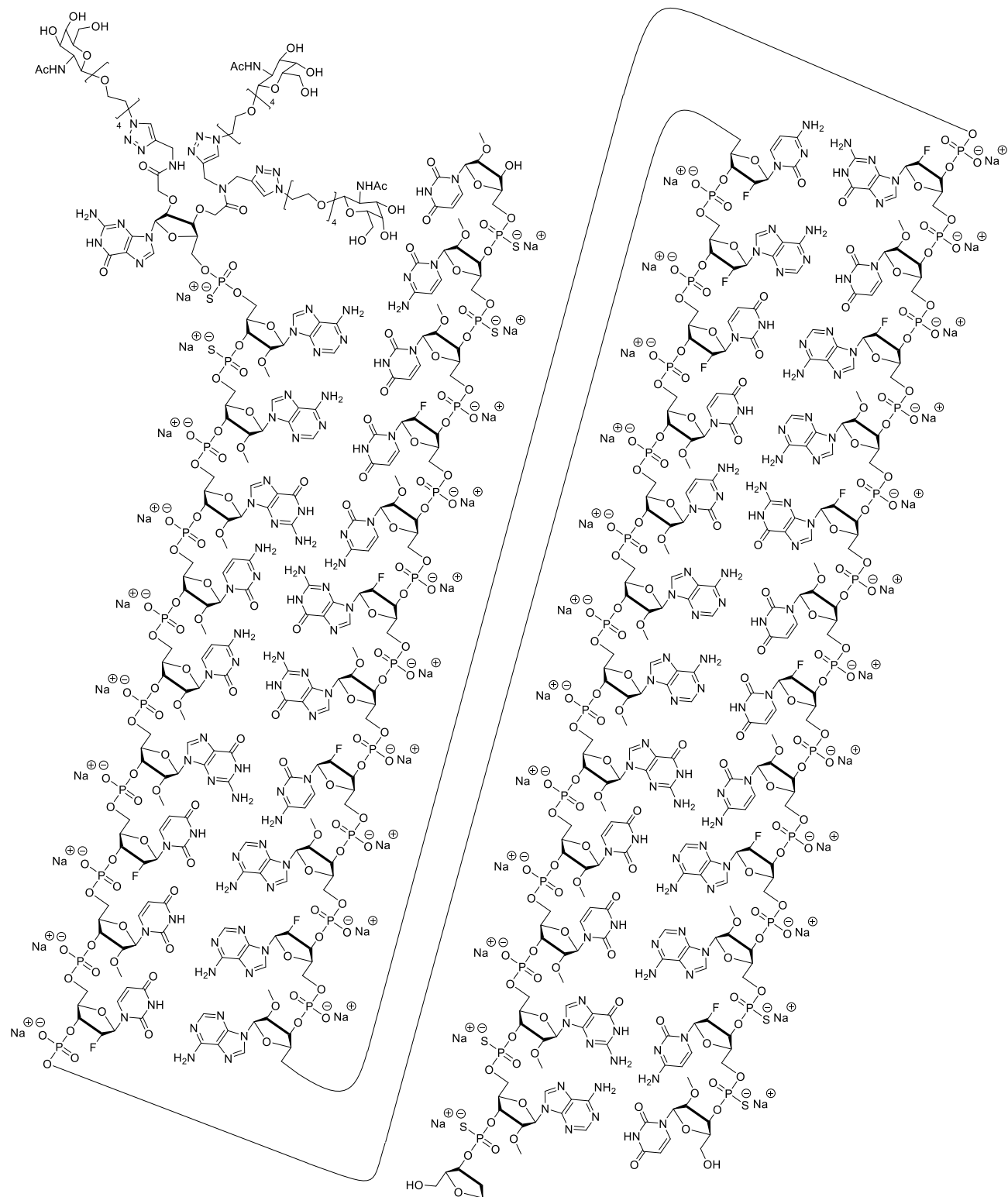
[0312] Modalidad 67. El compuesto de la modalidad 66, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este.

[0313] Modalidad 68. El compuesto de la modalidad 66, que es una sal de sodio según la siguiente

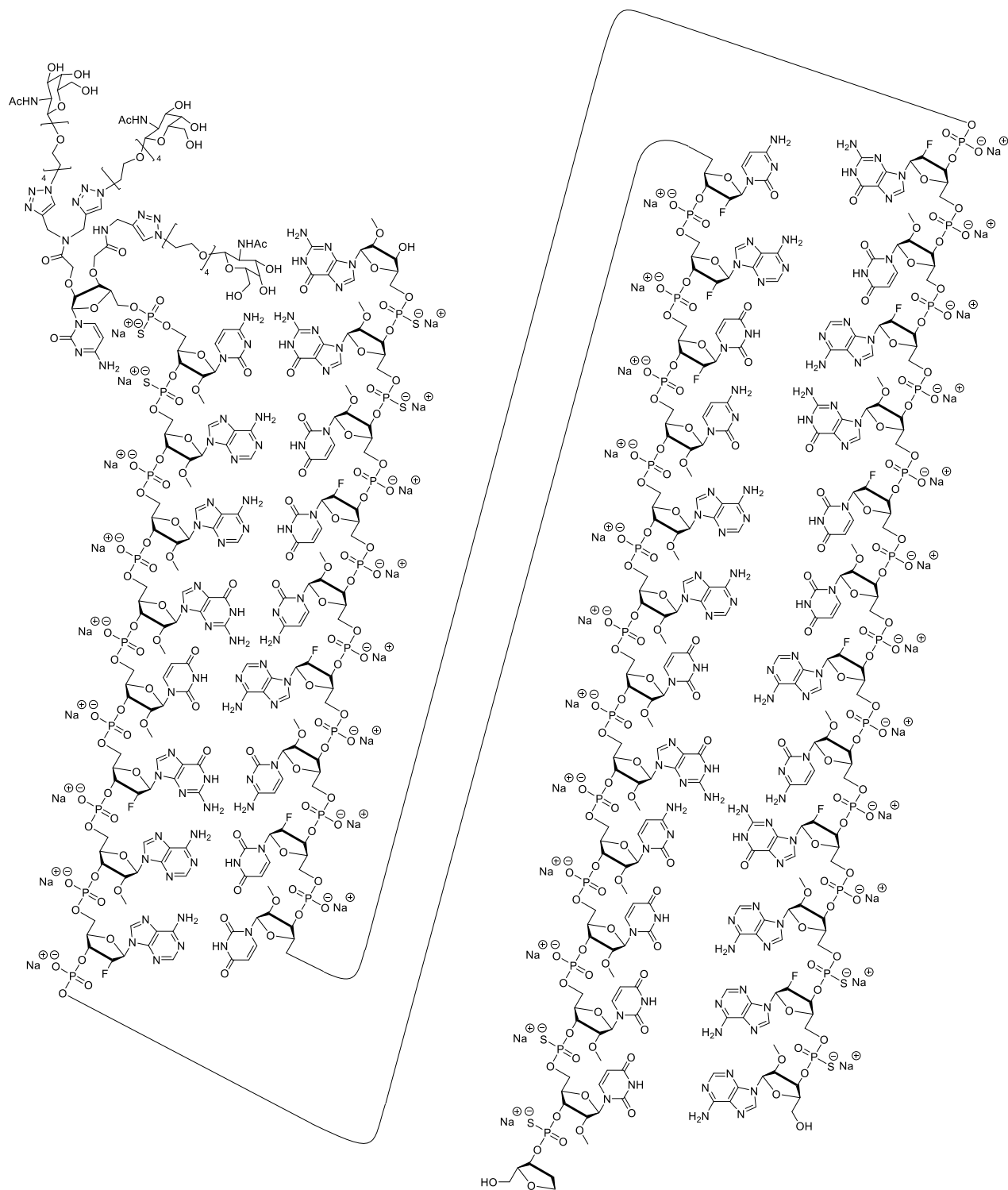
estructura química:



o un estereoisómero de este.

[0314] Modalidad 69. El compuesto de la modalidad 66, que es una sal de sodio según la siguiente

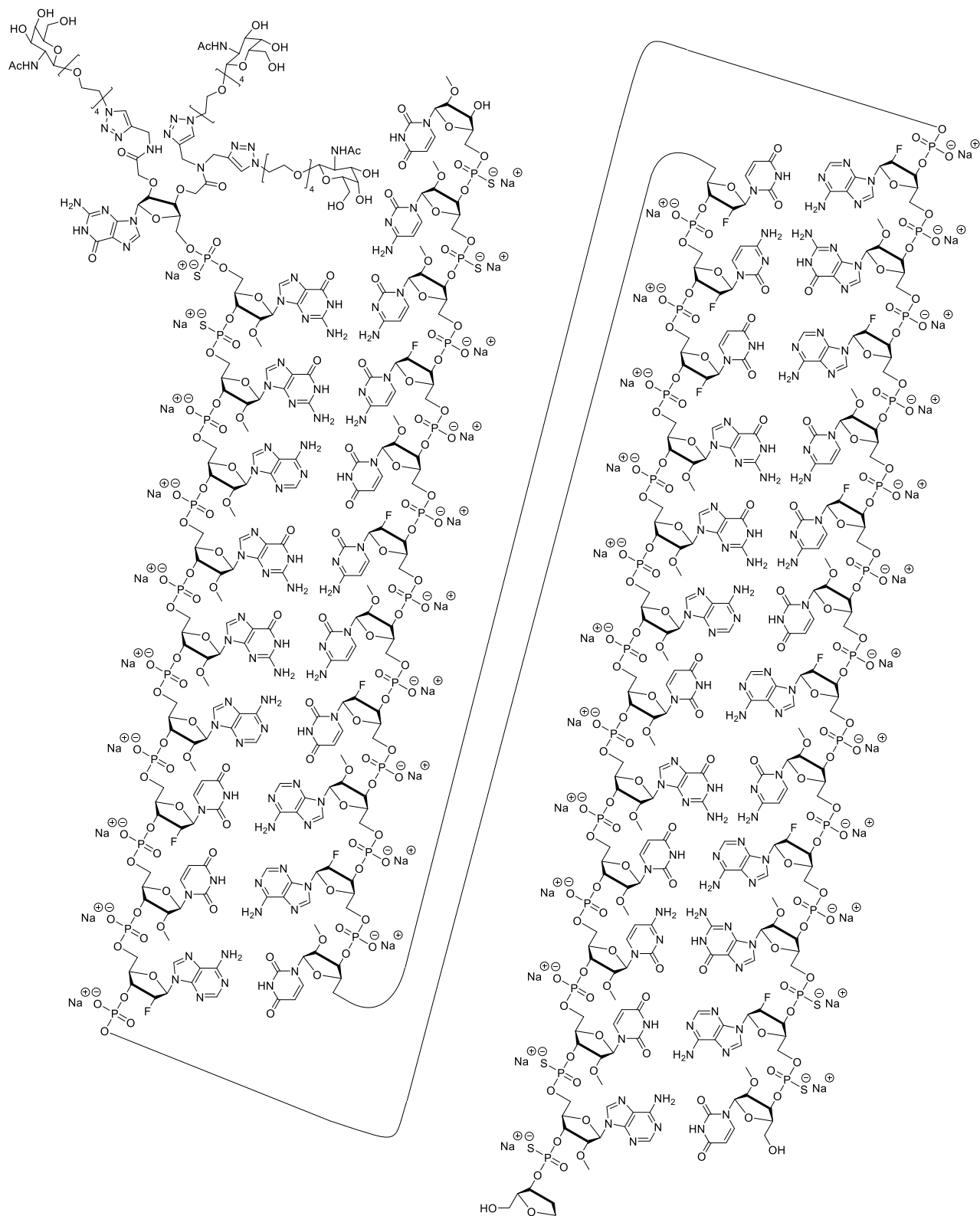
estructura química:



o un estereoisómero de este.

- 5 [0315] Modalidad 70. El compuesto de la modalidad 66, que es una sal de sodio según la siguiente

estructura química:



o un estereoisómero de este.

[0316] Modalidad 71. Una composición que comprende el compuesto u oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1 a 70 o una sal de este y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0317] Modalidad 72. Una composición que comprende un compuesto u oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades anteriores, para uso en terapia.

5 **[0318]** Modalidad 73. Un método para administrar el compuesto u oligonucleótido modificado de una cualquiera de las modalidades 1 a 70 o la composición de la modalidad 71 o 72 a un sujeto que lo necesita.

[0319] Modalidad 74. Un método para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con el Complemento del Factor B (CFB) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita
10 un compuesto u oligonucleótido modificado dirigido a CFB, tratando, previniendo o mejorando así la enfermedad, trastorno o afección.

[0320] Modalidad 75. El método de la modalidad 74, en donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad de la vía del complemento.

[0321] Modalidad 76. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 75, en donde la administración
15 del compuesto inhibe, reduce y/o mejora la enfermedad, trastorno, afección o un síntoma del mismo.

[0322] Modalidad 77. Un método para inhibir la expresión de CFB en una célula que comprende poner en contacto la célula con un compuesto u oligonucleótido modificado dirigido a CFB, inhibiendo así la expresión de CFB en la célula.

[0323] Modalidad 78. El método de la modalidad 77, en donde la célula está en el hígado de un individuo.

20 **[0324]** Modalidad 79. El método de la modalidad 78, en donde el sujeto tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad, trastorno, afección o un síntoma de la vía del complemento.

[0325] Modalidad 80. Un método para reducir o inhibir una enfermedad, trastorno, afección o un síntoma de la vía del complemento que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto u oligonucleótido modificado dirigido a CFB.

25 **[0326]** Modalidad 81. El método de la modalidad 80, en donde el sujeto tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad, trastorno o afección, o un síntoma de la vía del complemento.

[0327] Modalidad 82. El método de una cualquiera de las modalidades 74 a 81, en donde la enfermedad, trastorno o afección es síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE),
30 nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR).

[0328] Modalidad 83. El método de cualquiera de las modalidades 74 a 82, en donde la enfermedad, trastorno o afección es nefritis lúpica.

[0329] Modalidad 84. El método de una cualquiera de las modalidades 74 a 83, en donde el compuesto es un compuesto dirigido a CFB.

[0330] Modalidad 85. El método de una cualquiera de las modalidades 74 a 84, en donde el compuesto es el compuesto u oligonucleótido modificado de una cualquiera de las modalidades 1 a 70 o la composición de la modalidad 71 o 72.

[0331] Modalidad 86. El método de la modalidad 85, en donde el compuesto, oligonucleótido modificado o la composición se administra de forma parenteral.

[0332] Modalidad 87. El uso de un compuesto dirigido a CFB para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto u oligonucleótido modificado dirigido a CFB.

[0333] Modalidad 88. El uso de la modalidad 87, en donde la enfermedad es una enfermedad, trastorno, afección de la vía del complemento o un síntoma del mismo.

[0334] Modalidad 89. El uso de las modalidades 87 u 88, en donde el compuesto es un compuesto dirigido a CFB.

[0335] Modalidad 90. El uso de una cualquiera de las modalidades 87 a 89, en donde el compuesto es el compuesto u oligonucleótido modificado de una cualquiera de las modalidades 1 a 70 o la composición de la modalidad 71 o 72.

[0336] Modalidad 91. El uso de un compuesto dirigido a la CFB en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB.

[0337] Modalidad 92. El uso de una cualquiera de las modalidades 87 a 91, en donde la enfermedad es una enfermedad, trastorno o afección de la vía del complemento o un síntoma de este, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperusión o artritis reumatoide (AR).

[0338] Modalidad 93. El uso de cualquiera de las modalidades 87 a 92, en donde la enfermedad, trastorno o afección es nefritis lúpica.

[0339] Modalidad 94. El uso de una cualquiera de las modalidades 87 a 93, en donde el compuesto es un compuesto dirigido a CFB.

[0340] Modalidad 95. El uso de una cualquiera de las modalidades 87 a 94, en donde el compuesto es el compuesto u oligonucleótido modificado de una cualquiera de las modalidades 1 a 70 o la composición de la modalidad 71 o 72.

[0341] Modalidad 96. El método o uso de una cualquiera de las modalidades 73 a 95, en donde el compuesto o composición se administra al sujeto aproximadamente una vez cada tres meses hasta

aproximadamente una vez por año.

[0342] Modalidad 97. El método o uso de una cualquiera de las modalidades 73 a 96, en donde el compuesto o composición se administra al sujeto aproximadamente una vez cada tres meses, aproximadamente una vez cada seis meses o aproximadamente una vez por año.

5 EJEMPLOS

[0343] Los siguientes ejemplos describen el proceso para identificar los mejores compuestos dirigidos a CFB. Determinados compuestos se distinguen por tener alta potencia y tolerabilidad.

[0344] 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.

[0345] Cada una de las referencias citadas en la presente solicitud se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

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

Abreviatura	Estructura
"H7"	Fórmula V
"H9"	Fórmula VI
"Hd"	Fórmula VII
"HL"	Fórmula VIII
"Hi"	Fórmula XII

[0346] Los compuestos bicatenarios recientemente diseñados en las Tablas 2 y 3 a continuación fueron diseñados como compuestos no modificados (Tabla 2) y modificados (Tabla 3). Las abreviaturas para modificaciones químicas usadas en la Tabla 3 se proporcionan en la Tabla 1 que antecede. IA e IS en Ref ID NO: se identifican como una cadena antisentido o una cadena sentido de un compuesto, respectivamente. 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. 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 y modificaciones químicas. "Sitio de inicio" indica el nucleótido más en 5' al que se dirige el compuesto en la secuencia del gen humano (opuesto al nucleósido más en 3' de un oligonucleótido antisentido). "Sitio de detención" indica el nucleótido más en 3' al que se dirige el compuesto en la secuencia del gen humano opuesto al nucleósido más en 5' de un oligonucleótido antisentido). Cada compuesto enumerado en las Tablas 2 y 3 está dirigido al ARNm de CFB humano, designado en el presente documento como SEQ ID NO: 1 (N.º de acceso de GENBANK NM_001710.6).

Tabla 2

Secuencias antisentido y sentido no modificadas de compuestos bicatenarios dirigidos a CFB

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:
RD1705	940	960	UAUCCAUCUAGC AUCAGGUAG	11	UCUACCUGAUGC UAGAUGGAUA	45
RD1706	943	963	UCUGAUCCAUCU AICACCAGG	12	UCCUGGUGUUA GAUGGAUCAGA	46
RD1707	2398	2418	AGAAAACCCAAA	13	UAGAUGAGAAUU	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:
			UUCUCAUCU		UGGGUUUUCU	
RD1708	2398	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCC	14	UGGAUGAGAAUU UGGGUUUUCU	48
RD1709	2281	2301	UAGACAUCCACU AUUCCCCAG	15	UCUGGGGAAUA GUGGAUGUCUA	49
RD1710	2281	2301	UAGACAUCCACU AUUCCCCAU	16	UAUGGGGAAUA GUGGAUGUCUA	50
RD1711	2284	2304	UUGCAGACAUCC AUUACUCCC	17	UGGGAGUAAUG GAUGUCUGCAA	51
RD1712	2284	2304	UUGCAGACAUCC AUUACUCCC	17	UGGGAGUAAUG GAUGUCUACAA	52
RD1713	2284	2304	UUGCAGACAUCC AUUACUCCU	18	UAGGAGUAAUG GAUGUCUACAA	53
RD1714	241	261	UUGAUCUCUACC CUCUCCAGA	19	UUCUGGAGAGG GUAGAGAUCAA	54
RD1715	1759	1779	UCUAUCUCCAGG UUCCGCUUC	20	UGAAGCGGAACC UGGAGAUAGA	55
RD1716	2050	2070	UUGAUGUAGACC UUCUCCGA	21	UUCGGAAGAAG GUCUACAUCAA	56
RD1725	947	967	UCUGUCUGAUC CAUCUAGCAC	22	UGUGCUAGAUG GAUCAGACAGA	57
RD1726	947	967	UCUGUCUGAUC CAUCUAGCAC	22	UGUGCUAGAUG GAUCAGAUAGA	58
RD1727	947	967	UCUGUCUGAUC CAUCUAGCAC	22	UGUGCUAGAUG GAUCAGAAAGA	59
RD1728	1988	2008	AUCCUGUGCAG GGAGCAGCUC	23	GAGCUGCUCUCC UGCACAGGAU	60
RD1729	1988	2008	AUCCUGUGCAG GGAGCAGCUC	23	GAGCUGCUCUCC UGCACAGAAU	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:
RD1730	1988	2008	AUCCUGUGCAG GGAGCAGCUC	23	GAGCUGCUCCC UGCACAAGAU	62
RD2262	2050	2070	UUGAUGUAGACC UUCUCCGA	21	UUCGGAAGAAG GUCUACAUCAA	56
RD2273	493	515	UGAAAGAGAUCU CAUCACUCACA	24	UGUGAGUGAUG AGAUCUCUUUCA	63
RD2275	1383	1404	UAGACAUCCAGA UAAUCCUCCC	25	UGGGAGGAUUA UCUGGAUGUCU A	64
RD2276	1452	1473	UCAUUGUCUUUC UUGGAAGCCA	26	UGGCUUCCAAGA AAGACAAUGA	65
RD2277	1759	1779	UCUAUCUCCAGG UCCCGCUUC	27	UGAAGCGGGAC CUGGAGAUAGA	66
RD2278	2056	2076	UCAUUCUUGAUG UAGACCUCC	28	UGGAGGUCUAC AUCAAGAAUGA	67
RD2279	923	944	UGUAGAUGUUCA UGGAGCCUGA	29	UCAGGCUCCAU GAACAUCUACA	68
RD2380	2284	2304	UUGCAGACAUCC AUUACUCCC	17	UGGGAGUAAUG GAUGUCUGCAA	51
RD2381	2282	2304	UUGCAGACAUCC AUUACUCCCCA	30	UGGGGAGUAAU GGAUGUCUGCA A	69
RD2382	2282	2304	UUGCAGACAUCC AUUACUCCCCA	30	UGGGAGUAAUG GAUGUCUGCAA	51
RD2383	2283	2304	UUGCAGACAUCC AUUACUCCCC	31	UGGGAGUAAUG GAUGUCUGCAAU	70
RD2384	2282	2304	UUGCAGACAUCC AUUACUCCCCA	30	UGGGGAGUAAU GGAUGUCUGCA AU	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:
RD2385	2282	2304	UUGCAGACAUCC AUUACUCCCCA	30	UGGGAGUAAUG GAUGUCUGCAAU	70
RD2386	2281	2301	UAGACAUCCACU AUUCCCCAG	15	UCUGGGGAAUA GUGGAUGUCUA	49
RD2388	2279	2301	UAGACAUCCACU AUUCCCCAGCU	32	CUGGGGAAUAG UGGAUGUCUA	72
RD2390	2279	2301	UAGACAUCCACU AUUCCCCAGCU	32	CUGGGGAAUAG UGGAUGUCUAU	73
RD2391	2280	2301	UAGACAUCCACU AUUCCCCAGC	33	UGCUGGGGAAU AGUGGAUGUCU A	74
RD2392	2396	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCUUG	34	CAAGAUGAGAAU UUGGGUUUUCU	75
RD2393	2396	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCUGG	35	CCAGAUGAGAAU UUGGGUUUUCU	76
RD2394	2397	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCUG	36	UCAGAUGAGAAU UUGGGUUUUCU	77
RD2395	2397	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCUG	36	CAGAUGAGAAUU UGGGUUUUCU	78
RD2396	2397	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCCG	37	CGGAUGAGAAUU UGGGUUUUCU	79
RD2401	940	960	UAUCCAUCUAGC AUCAGGUAG	11	UCUACCUGAUGC UAGAUGGAUA	45
RD2402	938	960	UAUCCAUCUAGC AUCAGGUAGAU	38	UCUACCUGAUGC UAGAUGGAUA	45
RD2403	939	960	UAUCCAUCUAGC AUCAGGUAGA	39	UUCUACCUGAUG CUAGAUGGAUA	80
RD2404	939	960	UAUCCAUCUAGC AUCAGGUAGG	40	UCCUACCUGAUG CUAGAUGGAUA	81

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:
RD2405	939	960	UAUCCAUCUAGC AUCAGGUAGA	39	UCUACCUGAUGC UAGAUGGAUA	45
RD2406	938	960	UAUCCAUCUAGC AUCAGGUAGAU	38	UCUACCUGAUGC UAGAUGGAUAU	82
RD2407	940	960	UAUCCAUCUAGC AUCAGGUAG	11	UCUACCUGAUGC UAGAUGGAUAU	82
RD2408	939	960	UAUCCAUCUAGC AUCAGGUAGA	39	UCUACCUGAUGC UAGAUGGAUAU	82
RD2409	939	960	UAUCCAUCUAGC AUCAGGUAGG	40	UCCUACCUGAUG CUAGAUGGAUAU	83
RD2501	2398	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUU UUCU	84
RD2502	2398	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUU UUCU	84
RD2503	2398	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUU UUCU	84
RD2504	2398	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUU UUCU	84
RD2505	2398	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUU UUCU	84
RD2506	2398	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUU UUCU	84
RD2507	2398	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUU UUCU	84
RD2508	2398	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUU UUCU	84
RD2509	2398	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUU UUCU	84
RD2512	2398	2418	AGAAAACCCAAA	13	UUUGGGUUUUC	85

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:
			UUCUCAUCU		U	
RD2513	2279	2301	UAGACAUCCACU AUUCCCCAGCU	32	AGCUGGGGAAU AGUGGAUGUCU AU	86
RD2518	2398	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCU	13	AAUUUGGGUUU UCU	87
RD2519	2398	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCU	13	AUUUGGGUUUU CU	88
RD2520	2279	2301	UAGACAUCCACU AUUCCCCAGCU	32	AGCUGGGGAAU AGUGGAUGUCU A	89
RD2533	2396	2418	AGAAAACCCAAA UUCUCAUCUUG	34	AAGAUGAGAAUU UGGGUUUUCU	90
RD2534	2282	2304	UUGCAGACAUCC AUUACUCCCCA	30	UGGGAGUAAUG GAUGUUUGCAA	91
RD2557	1316	1338	UCAUCAUGACA GUAAUUGGGUC	41	CCCAAUUACUGU CAUUGAUGA	92
RD2558	1430	1452	AAAGCAUUGAUG UUCACUUGGUU	42	CCAAGUGAACAU CAAUGCUUU	93
RD2559	1667	1689	ACAAAGUACUCA GACACCACACG	43	UGUGGUGUCUG AGUACUUUGU	94
RD2560	2249	2271	UCAACUUGAAUG AAACGACUUCU	44	AAGUCGUUUCAU UCAAGUUGA	95

Tabla 3

Secuencias antisentido y sentido modificadas de compuestos bicatenarios dirigidos a CFB

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD1705	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.	IA0478	11

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	mU*fA*mG		
	H2.mC*mU*mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU. mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS0570	45
RD1706	mU*fC*mU.fG.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mC.fU.mA.fl.mC.fA.mC.fC.m A*fG*mG	IA0479	12
	H2.mC*mC*mU.mG.mG.mU.fG.mU.fU.fA.fG.fA.mU.mG.mG.mA .mU.mC.mA.mG*mA*dQ	IS0571	46
RD1707	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA. mU*fC*mU	IA0480	13
	H2.mA*mG*mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU. mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS0572	47
RD1708	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA. mU*fC*mC	IA0481	14
	H2.mG*mG*mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU .mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS0573	48
RD1709	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC. mC*fA*mG	IA0482	15
	H2.mC*mU*mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU .mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS0574	49
RD1710	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC. mC*fA*mU	IA0483	16
	H2.mA*mU*mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU. mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS0575	50
RD1711	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU. mC*fC*mC	IA0484	17
	H2.mG*mG*mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC .mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS0576	51
RD1712	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU. mC*fC*mC	IA0484	17
	H2.mG*mG*mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC .mU.mA.mC.mA*mA*dQ	IS0577	52

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD1713	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU. mC*fC*mU	IA0485	18
	H2.mA*mG*mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC. mU.mA.mC.mA*mA*dQ	IS0578	53
RD1714	mU*fU*mG.fA.mU.fC.mU.fC.mU.fA.mC.fC.mC.fU.mC.fU.mC.fC. mA*fG*mA	IA0486	19
	H2.mU*mC*mU.mG.mG.mA.fG.mA.fG.fG.fG.fU.mA.mG.mA.mG .mA.mU.mC.mA*mA*dQ	IS0579	54
RD1715	mU*fC*mU.fA.mU.fC.mU.fC.mC.fA.mG.fG.mU.fU.mC.fC.mG.fC. mU*fU*mC	IA0487	20
	H2.mG*mA*mA.mG.mC.mG.fG.mA.fA.fC.fC.fU.mG.mG.mA.mG. mA.mU.mA.mG*mA*dQ	IS0580	55
RD1716	mU*fU*mG.fA.mU.fG.mU.fA.mG.fA.mC.fC.mU.fU.mC.fU.mU.fC. mC*fG*mA	IA0488	21
	H2.mU*mC*mG.mG.mA.mA.fG.mA.fA.fG.fG.fU.mC.mU.mA.mC. mA.mU.mC.mA*mA*dQ	IS0581	56
RD1725	mU*fC*mU.fG.mU.fC.mU.fG.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mC.fU.mA.fG. mC*fA*mC	IA0489	22
	H2.mG*mU*mG.mC.mU.mA.fG.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mC.mA.mG. mA.mC.mA.mG*mA*dQ	IS0582	57
RD1726	mU*fC*mU.fG.mU.fC.mU.fG.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mC.fU.mA.fG. mC*fA*mC	IA0489	22
	H2.mG*mU*mG.mC.mU.mA.fG.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mC.mA.mG. mA.mU.mA.mG*mA*dQ	IS0583	58
RD1727	mU*fC*mU.fG.mU.fC.mU.fG.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mC.fU.mA.fG. mC*fA*mC	IA0489	22
	H2.mG*mU*mG.mC.mU.mA.fG.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mC.mA.mG. mA.mA.mA.mG*mA*dQ	IS0584	59
RD1728	mA*fU*mC.fC.mU.fG.mU.fG.mC.fA.mG.fG.mG.fA.mG.fC.mA.fG. mC*fU*mC	IA0490	23
	mG*mA*mG.mC.mU.mG.fC.mU.fC.fC.fC.fU.mG.mC.mA.mC.mA	IS0585	60

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	.mG.mG.mA*mU*dQ		
RD1729	mA*fU*mC.fC.mU.fG.mU.fG.mC.fA.mG.fG.mG.fA.mG.fC.mA.fG. mC*fU*mC	IA0490	23
	mG*mA*mG.mC.mU.mG.fC.mU.fC.fC.fC.fU.mG.mC.mA.mC.mA .mG.mA.mA*mU*dQ	IS0586	61
RD1730	mA*fU*mC.fC.mU.fG.mU.fG.mC.fA.mG.fG.mG.fA.mG.fC.mA.fG. mC*fU*mC	IA0490	23
	mG*mA*mG.mC.mU.mG.fC.mU.fC.fC.fC.fU.mG.mC.mA.mC.mA .mA.mG.mA*mU*dQ	IS0587	62
RD2262	mU*fU*mG.fA.mU.fG.mU.fA.mG.fA.mC.fC.mU.fU.mC.fU.mU.fC. mC*fG*mA	IA0488	21
	H4.mU*mC*mG.mG.mA.mA.fG.mA.fA.fG.fG.fU.mC.mU.mA.mC. mA.mU.mC.mA*mA*dQ	IS0969	56
RD2273	mU*fG*mA.fA.mA.fG.mA.fG.mA.fU.mC.fU.mC.fA.mU.fC.mA.fC. mU.fC.mA*fC*mA	IA0840	24
	H4.mG*mU*mG.mA.mG.mU.mG.fA.mU.fG.fA.fG.fA.mU.mC.mU. mC.mU.mU.mU.mC*mA*dQ	IS0972	63
RD2275	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC. mU.fC*mC*mC	IA0842	25
	H4.mG*mG*mG.mA.mG.mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA .mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS0974	64
RD2276	mU*fC*mA.fU.mU.fG.mU.fC.mU.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fG.mA.fA. mG.fC*mC*mA	IA0843	26
	H4.mG*mG*mC.mU.mU.mC.fC.mA.fA.fG.fA.fA.mA.mG.mA.mC. mA.mA.mU.mG*mA*dQ	IS0975	65
RD2277	mU*fC*mU.fA.mU.fC.mU.fC.mC.fA.mG.fG.mU.fC.mC.fC.mG.fC. mU*fU*mC	IA0844	27
	H4.mG*mA*mA.mG.mC.mG.fG.mG.fA.fC.fC.fU.mG.mG.mA.mG .mA.mU.mA.mG*mA*dQ	IS0976	66
RD2278	mU*fC*mA.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fA.mG.fA.mC.fC. mU*fC*mC	IA0845	28

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	H4.mG*mG*mA.mG.mG.mU.fC.mU.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mG. mA.mA.mU.mG*mA*dQ	IS0977	67
RD2279	mU*fG*mU.fA.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mU.fG.mG.fA.mG.fC. mC.fU*mG*mA	IA0846	29
	H4.mC*mA*mG.mG.mC.mU.fC.mC.fA.fU.fG.fA.mA.mC.mA.mU. mC.mU.mA.mC*mA*dQ	IS0973	68
RD2380	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU. mC*fC*mC	IA0484	17
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC .mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS1023	51
RD2381	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU. mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H4*mG*mG.mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU .mC.mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS1024	69
RD2382	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU. mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC .mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS1023	51
RD2383	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU. mC.fC*mC*mC	IA0853	31
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC .mU.mG.mC.mA.mA*mU*dQ	IS1025	70
RD2384	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU. mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H4.mG*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU .mC.mU.mG.mC.mA.mA*mU*dQ	IS1026	71
RD2385	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU. mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC .mU.mG.mC.mA.mA*mU*dQ	IS1025	70
RD2386	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC.	IA0482	15

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	mC*fA*mG		
	H4*mC*mU.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU .mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1027	49
RD2388	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC. mC.fA.mG*mC*mU	IA0854	32
	H9*mU*mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG .mU.mC.mU*mA*dQ	IS1029	72
RD2390	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC. mC.fA.mG*mC*mU	IA0854	32
	H9*mU*mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG .mU.mC.mU.mA*mU*dQ	IS1031	73
RD2391	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC. mC.fA*mG*mC	IA0855	33
	H4*mG*mC.mU.mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA .mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1032	74
RD2392	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA. mU.fC.mU*mU*mG	IA0856	34
	H9*mA*mA.mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG. mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1033	75
RD2393	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA. mU.fC.mU*mG*mG	IA0857	35
	H9*mC*mA.mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG. mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1034	76
RD2394	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA. mU.fC*mU*mG	IA0858	36
	H4*mC*mA.mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG. mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1035	77
RD2395	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA. mU.fC*mU*mG	IA0858	36
	H9*mA*mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU. mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1036	78

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2396	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA. mU.fC*mC*mG	IA0859	37
	H9*mG*mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU .mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1037	79
RD2401	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG. mU*fA*mG	IA0478	11
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU. mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1042	45
RD2402	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG. mU.fA.mG*mA*mU	IA0860	38
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU. mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1042	45
RD2403	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG. mU.fA*mG*mA	IA0861	39
	H4*mU*mC.mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA. mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1043	80
RD2404	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG. mU.fA*mG*mG	IA0862	40
	H4*mC*mC.mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA. mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1044	81
RD2405	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG. mU.fA*mG*mA	IA0861	39
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU. mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1042	45
RD2406	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG. mU.fA.mG*mA*mU	IA0860	38
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU. mG.mG.mA.mU.mA*mU*dQ	IS1045	82
RD2407	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG. mU*fA*mG	IA0478	11
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU. mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1045	82

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	mG.mG.mA.mU.mA*mU*dQ		
RD2408	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG. mU.fA*mG*mA	IA0861	39
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU. mG.mG.mA.mU.mA*mU*dQ	IS1045	82
RD2409	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG. mU.fA*mG*mG	IA0862	40
	H4*mC*mC.mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA. mU.mG.mG.mA.mU.mA*mU*dQ	IS1046	83
RD2501	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA. mU*fC*mU	IA0480	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2502	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA* mU*fC*mU	IA0872	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2503	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC*fA* mU*fC*mU	IA0873	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2504	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU*mC*fA* mU*fC*mU	IA0874	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2505	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC*fU*mC*fA* mU*fC*mU	IA0875	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2506	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU*mC*fU*mC*fA. mU*fC*mU	IA0876	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2507	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU*mC.fU*mC.fA* mU*fC*mU	IA0877	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2508	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC*fU.mC*fA.	IA0878	13

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	mU*fc*mU		
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2509	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fc.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC*fA* mUämC*mU	IA0879	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2512	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fc.mC.fA.mA*fA*mU*fU*mC*fU*mC*fA* *mU*fc*mU	IA0882	13
	H2*fU*fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1085	85
RD2513	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fc.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fc.mC.fc. mC.fA.mG*mC*mU	IA0854	32
	Hd*mG*mC.mU.mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA .mU.mG.mU.mC.mU.mA*mU*dQ	IS1086	86
RD2518	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fc.mC.fA.mA.fA.mU*fU*mC*fU*mC*fA* mU*fc*mU	IA0880	13
	Hd*fA*fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1091	87
RD2519	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fc.mC.fA.mA.fA*mU*fU*mC*fU*mC*fA* *mU*fc*mU	IA0881	13
	Hd*fU*fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1092	88
RD2520	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fc.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fc.mC.fc. mC.fA.mG*mC*mU	IA0854	32
	Hd*mG*mC.mU.mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA .mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1093	89
RD2533	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fc.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA. mU.fc.mU*mU*mG	IA0856	34
	Hd*mA*mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU. mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1094	90
RD2534	mU*fU*mG.fc.mA.fG.mA.fc.mA.fU.mC.fc.mA.fU.mU.fA.mC.fU. mC.fc.mC*mC*mA	IA0852	30
	H2*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mU .mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS1095	91
RD2557	mU*fc*mA.fU.mC.fA.mA.fU.mG.fA.mC.fA.mG.fU.mA.fA.mU.fU.	IA0887	41

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	mG.fG.mG*mU*mC		
	H7*mC*mC.mA.mA.mU.fU.mA.fC.fU.fG.fU.mC.mA.mU.mU.mG.mA.mU.mG*mA*dQ	IS1108	92
RD2558	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mC.fU.mU.fG.mG*mU*mU	IA0888	42
	H7*mC*mA.mA.mG.mU.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU.mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS1109	93
RD2559	mA*fC*mA.fA.mA.fG.mU.fA.mC.fU.mC.fA.mG.fA.mC.fA.mC.fC.mA.fC.mA*mC*mG	IA0889	43
	H2*mG*mU.mG.mG.mU.fG.mU.fC.fU.fG.fA.mG.mU.mA.mC.mU.mU.mU.mG*mU*dQ	IS1110	94
RD2560	mU*fC*mA.fA.mC.fU.mU.fG.mA.fA.mU.fG.mA.fA.mA.fC.mG.fA.mC.fU.mU*mC*mU	IA0890	44
	Hd*mA*mG.mU.mC.mG.fU.mU.fU.fC.fA.fU.mU.mC.mA.mA.mG.mU.mU.mG*mA*dQ	IS1111	95

Ejemplo 1: inhibición de CFB en células HepG2

- [0347] Se sembraron células HepG2 (ATCC Cat # HB-8065) o células Hepa 1-6 (ATCC CRL-1830) en medios libres de antibióticos a 10 000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos. Al día siguiente, el compuesto CFB de prueba se diluyó a 1,0 μ M (la solución madre es 10 μ M). Las mezclas de transfección se prepararon según las instrucciones del reactivo de transfección Dharmafect 4 (Dharmacon Cat #T-2004-0). Las mezclas de transfección preparadas se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Durante esta incubación, el medio se reemplazó en las placas de 96 pocillos con 80 μ l de medio libre de antibióticos. Luego se agregaron 20 μ l de la mezcla de transfección a cada pocillo para una concentración final entre 10 nM y 1 nM (probada por triplicado). Se utilizaron CFB ARNip SMARTpool (Dharmacon Cat # L-005792-00-0005, 042586-00-0005) o Silencer Thermo Fisher (ID1966 o s533333) como control positivo. Luego, las células se incubaron a 37 °C en 5 % de CO₂ durante 24 horas.
- [0348] La lisis celular se realizó de acuerdo con las instrucciones del kitTaqMan Etapa Células-A-CT 1. Después de la lisis celular, la placa de 96 pocillos se colocó en hielo mientras se preparaba la reacción qRT-PCR. Se agregaron 2 μ l de lisado celular a la mezcla de reacción que contenía 5 μ l de mezcla qRT-PCR de 1 paso TaqMan, 1 μ l de ensayo de expresión génica TaqMan de CFB (FAM) (Hs00156060_m1 o Mm00433909_m1), 1 μ l de ensayo de expresión génica TaqMan de GAPDH (VIC) (Hs02786624_g1 o

Mm99999915_g1) y 11 µl de agua libre de nucleasas de grado RT-PCR en una placa MicroAmp Optical de 96 pocillos (0,2 ml). La qPCR se realizó utilizando una máquina qPCR QuantStudio3 con los siguientes ciclos: 50 °C durante 1 minuto, 95 °C durante 20 segundos y 40 ciclos a 95 °C durante 15 segundos y 60 °C durante 1 minuto. Los resultados se presentan en las tablas a continuación como el porcentaje de inhibición de CFB, en relación con las células de control no tratadas (Tabla 4).

Tabla 4. Inhibición del ARNm de CFB mediante compuestos bicatenarios dirigidos a la SEQ ID NO: 1

Número de compuesto	% Inhibición
RD1709	77
RD1710	83
RD1711	86
RD1712	87
RD1713	85
RD1714	65
RD1715	84
RD1716	80
RD1725	74
RD1726	61
RD1727	80
RD1728	62
RD1729	61
RD1730	51

Ejemplo 2: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en ratones

- [0349]** Los compuestos RD1706, RD1707, RD1727, RD1708, RD1705 y RD1726 modificados en la Tabla 3 se evaluaron en ratones C57Bl/6. Antes del estudio, los ratones se mantuvieron en un vivero bajo un alojamiento aprobado por la IACUC. Se les inyectó una única dosis subcutánea de oligonucleótido de 5 mg/kg a ratones el día 0 del estudio. Durante el período del estudio, los ratones fueron observados diariamente para detectar signos de enfermedad o angustia. Los animales se sangraron los días 0 y 8, 15, 22, 29 y 35.
- [0350]** Se utilizó inmunotransferencia para evaluar los niveles de complemento del factor B (CFB) en el suero de ratones (C57Bl/6). Después de la recolección del suero, el suero se diluyó en 1 X amortiguador PBS y se mezcló con amortiguador de carga compatible con SDS-PAGE y un reactivo reductor. Las muestras se calentaron a 70 °C durante diez minutos y se resolvieron mediante SDS-PAGE. Tras la

migración de las muestras mediante PAGE, las proteínas se transfirieron a nitrocelulosa u otra membrana compatible. Las membranas se tiñeron con Revert 700 y la proteína total de cada muestra se cuantificó utilizando un sistema de detección Odyssey CLx.

[0351] Las membranas se bloquearon con amortiguador de bloqueo Intercept® (P/N: 927-60001) y luego se sondaron con un anticuerpo primario específico para CFB (Invitrogen # 27924). El anticuerpo se diluyó en diluyente de anticuerpos Intercept® (P/N: 927-75001). Después de incubar la membrana con el anticuerpo primario, la membrana se lavó y luego se sondeó con un anticuerpo secundario (IgG P/N: 926-32211). El anticuerpo se diluyó en diluyente de anticuerpos Intercept® (P/N: 927-75001). Luego, las membranas se analizaron en un sistema de detección Odyssey CLx para determinar los niveles de CFB en cada muestra. Los datos de cada muestra se normalizaron con respecto a la proteína total cargada en cada carril y los niveles de CFB se cuantificaron utilizando Image Studio Lite. Los datos de inhibición de CFB en la Tabla 5 se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis.

Tabla 5. Inhibición promedio de CFB

	Días				
Compuesto	8	15	22	29	35
RD1706	76	67	54	25	27
RD1707	68	59	46	31	30
RD1727	50	46	32	32	46
RD1708	83	81	78	62	39
RD1705	74	68	58	44	41
RD1726	70	64	54	39	37

Ejemplo 3: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en ratones

[0352] Los compuestos RD2401, RD2402, RD2403, RD2404, RD2405, RD2406, RD2407, RD2408 y RD2409 modificados en la Tabla 3 se evaluaron en ratones C57Bl/6. Antes del estudio, los ratones se mantuvieron en un vivero bajo un alojamiento aprobado por la IACUC. Se les inyectó una única dosis subcutánea de oligonucleótido de 5 mg/kg a ratones el día 0 del estudio. Durante el período del estudio, los ratones fueron observados diariamente para detectar signos de enfermedad o angustia. Los animales se sangraron los días 0, 8, 15, 22, 29 y 36. Se usó inmunotransferencia para evaluar los niveles de Factor B del Complemento (CFB) en el suero de ratones (C57Bl/6) como se describe en el Ejemplo 2. Los datos de inhibición de CFB en la Tabla 6 se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis.

Tabla 6. Inhibición promedio de CFB

	Días				
Compuesto	8	15	22	29	36
RD2401	75	73	91	70	67
RD2402	73	70	87	59	51
RD2403	78	66	86	60	57
RD2404	70	61	69	51	52
RD2405	71	62	84	50	49
RD2406	73	64	84	56	51
RD2407	73	70	88	52	51
RD2408	73	71	86	57	55
RD2409	68	54	60	49	46

Ejemplo 4: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en ratones

[0353] Los compuestos RD2392, RD2393, RD2394, RD2395, and RD2396 modificados en la Tabla 3 se evaluaron en ratones C57Bl/6. Antes del estudio, los ratones se mantuvieron en un vivero bajo un alojamiento aprobado por la IACUC. Se les inyectó una única dosis subcutánea de oligonucleótido de 5 mg/kg a ratones el día 0 del estudio. Durante el período del estudio, los ratones fueron observados diariamente para detectar signos de enfermedad o angustia. Los animales se sangraron los días 7, 14, 21, 28 y 35. Se usó inmunotransferencia para evaluar los niveles de Factor B del Complemento (CFB) en el suero de ratones (C57Bl/6) como se describe en el Ejemplo 2. Los datos de inhibición de CFB en la Tabla 7 se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis.

10 Tabla 7. Inhibición promedio de CFB

	Días				
Compuesto	7	14	21	28	35
RD2392	70	81	64	52	19
RD2393	78	84	72	68	53
RD2394	77	81	53	58	37
RD2395	71	82	45	58	33
RD2396	71	75	63	60	29

Ejemplo 5: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en ratones

[0354] Los compuestos RD1701, RD2501, RD2502, RD2503, RD2504, RD2505, RD2506, RD2507, RD2508, RD2509, RD2512, RD2518 y RD2519 modificados en la Tabla 3 se evaluaron en ratones C57Bl/6. Antes del estudio, los ratones se mantuvieron en un vivero bajo un alojamiento aprobado por la IACUC. Se les inyectó una única dosis subcutánea de oligonucleótido de 5 mg/kg a ratones el día 0

del estudio. Durante el período del estudio, los ratones fueron observados diariamente para detectar signos de enfermedad o angustia. Los animales se sangraron los días 0, 7, 15, 22, 28 y 35. Los datos de los días 7, 15 y 22 se muestran a continuación. Se usó inmunotransferencia para evaluar los niveles de Factor B del Complemento (CFB) en el suero de ratones (C57Bl/6) como se describe en el Ejemplo 2. Los datos de inhibición de CFB en la Tabla 8 se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis.

Tabla 8. Inhibición promedio de CFB

Compuesto	Días		
	7	15	22
RD1701	30	37	36
RD2501	2	3	10
RD2502	23	0	16
RD2503	32	14	6
RD2504	28	6	26
RD2505	38	18	24
RD2506	28	10	17
RD2507	55	25	28
RD2508	47	20	3
RD2509	14	0	0
RD2512	3	3	0
RD2518	29	15	5
RD2519	18	17	11

Ejemplo 6: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en ratas

10 [0355] Los compuestos RD1709, RD1710, RD1711, RD1712 y RD1713 modificados en la Tabla 3 se evaluaron en ratas Sprague-Dawley o Lewis. Antes del estudio, las ratas se mantuvieron en un vivero bajo un alojamiento aprobado por la IACUC. Se les inyectó una única dosis subcutánea de oligonucleótido de 5 mg/kg a ratas el día 0 del estudio. Durante el período del estudio, las ratas fueron observados diariamente para detectar signos de enfermedad o angustia. Los animales se sangraron los días 0 y 8, 15, 22, 29 y 36. Los datos de los días 8, 15 y 22 se muestran a continuación.

15 [0356] Se utilizó inmunotransferencia para evaluar los niveles de complemento del factor B (CFB) en el suero de ratas (Sprague-Dawley y Lewis). Después de la recolección del suero, el suero se diluyó en 1 X amortiguador PBS y se mezcló con amortiguador de carga compatible con SDS-PAGE y un reactivo reductor. Las muestras se calentaron a 70 °C durante diez minutos y se resolvieron mediante SDS-

PAGE. Tras la migración de las muestras mediante PAGE, las proteínas se transfirieron a nitrocelulosa u otra membrana compatible. Las membranas se tiñeron con Revert 700 y la proteína total de cada muestra se cuantificó utilizando un sistema de detección Odyssey CLx.

[0357] Las membranas se bloquearon con amortiguador de bloqueo Intercept® (P/N: 927-60001) y luego se sondaron con un anticuerpo primario específico para CFB (Invitrogen # 27924). El anticuerpo se diluyó en diluyente de anticuerpos Intercept® (P/N: 927-75001). Después de incubar la membrana con el anticuerpo primario, la membrana se lavó y luego se sondeó con un anticuerpo secundario (IgG P/N: 926-32211). El anticuerpo se diluyó en diluyente de anticuerpos Intercept® (P/N: 927-75001). Luego, las membranas se analizaron en un sistema de detección Odyssey CLx para determinar los niveles de CFB en cada muestra. Los datos de cada muestra se normalizaron con respecto a la proteína total cargada en cada carril y los niveles de CFB se cuantificaron utilizando Image Studio Lite. Los datos de inhibición de CFB en la Tabla 9 se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis.

Tabla 9. Inhibición promedio de CFB

	Días		
Compuesto	8	15	22
RD1709	75	71	51
RD1710	79	75	55
RD1711	64	65	58
RD1712	71	72	58
RD1713	67	62	51

Ejemplo 7: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en ratas

[0358] Los compuestos RD1709, RD1710, RD1711 y RD1712 modificados en la Tabla 3 se evaluaron en ratas Sprague-Dawley o Lewis. Antes del estudio, las ratas se mantuvieron en un vivero bajo un alojamiento aprobado por la IACUC. Se les inyectó una única dosis subcutánea de oligonucleótido de 5 mg/kg a ratas el día 0 del estudio. Durante el período del estudio, las ratas fueron observados diariamente para detectar signos de enfermedad o angustia. Los animales se sangraron los días 0 y 12. Los datos del día 12 se presentan a continuación. Se usó inmunotransferencia para evaluar los niveles de Factor B del Complemento (CFB) en el suero de ratas (Sprague-Dawley y Lewis) como se describe en el Ejemplo 6. Los datos de inhibición de CFB en la Tabla 10 se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis.

Tabla 10. Inhibición promedio de CFB

	Días
Compuesto	12
RD1709	71
RD1710	62
RD1711	55
RD1712	60

Ejemplo 8: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en ratas

[0359] Los compuestos RD2380, RD2381, RD2382, RD2383, RD2384 y RD2385 modificados en la Tabla 3 se evaluaron en ratas Sprague-Dawley o Lewis. Antes del estudio, las ratas se mantuvieron en un vivero bajo un alojamiento aprobado por la IACUC. Se les inyectó una única dosis subcutánea de oligonucleótido de 5 mg/kg a ratas el día 0 del estudio. Durante el período del estudio, las ratas fueron observados diariamente para detectar signos de enfermedad o angustia. Los animales se sangraron los días 0, 4, 8, 15, 22, 29 y 36 en otros grupos. Se usó inmunotransferencia para evaluar los niveles de Factor B del Complemento (CFB) en el suero de ratas (Sprague-Dawley y Lewis) como se describe en el Ejemplo 6. Los datos de inhibición de CFB en la Tabla 11 se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis.

Tabla 11. Inhibición promedio de CFB

	Días					
Compuesto	4	8	15	22	29	36
RD2380	29	50	48	45	0	0
RD2381	19	37	28	15	4	1
RD2382	38	51	38	36	4	1
RD2383	28	42	36	32	0	0
RD2384	18	27	32	19	10	6
RD2385	28	41	42	32	0	0

Ejemplo 9: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en ratas

[0360] Los compuestos RD1709, RD1711, RD2386, RD2388, RD2390, RD2391, RD2513 y RD2520 modificados en la Tabla 3 se evaluaron en ratas Sprague-Dawley o Lewis. Antes del estudio, las ratas se mantuvieron en un vivero bajo un alojamiento aprobado por la IACUC. Se les inyectó una única dosis subcutánea de oligonucleótido de 5 mg/kg a ratas el día 0 del estudio. Durante el período del estudio, las ratas fueron observados diariamente para detectar signos de enfermedad o angustia. Los animales se sangraron los días 0, 4, 8, 15, 22, 29 y 36. Se usó inmunotransferencia para evaluar los niveles de

Factor B del Complemento (CFB) en el suero de ratas (Sprague-Dawley y Lewis) como se describe en el Ejemplo 6. Los datos de inhibición de CFB en la Tabla 12 se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis.

Tabla 12. Inhibición promedio de CFB

	Días					
Compuesto	4	8	15	22	29	36
RD1709	62	74	71	41	30	24
RD1711	46	62	65	44	31	26
RD2386	61	72	75	39	22	12
RD2388	66	82	84	55	32	31
RD2390	64	75	74	45	20	15
RD2391	53	73	71	33	13	11
RD2513	54	66	64	32	17	14
RD2520	49	65	64	35	22	15

5 Ejemplo 10: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en monos cynomolgus

[0361] Los compuestos RD2273, RD2275, RD2276, RD2277, RD2278, RD2279, RD2533 y RD2534 modificados en la Tabla 3 se evaluaron en monos cynomolgus. 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 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 sangran el día -6 y los días 1 (antes de la dosificación), 8 y 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 y 64.

[0362] Los niveles de CFB en el suero de monos cynomolgus se determinaron utilizando el kit ELISA Abcam (ab137973). El anticuerpo Abcam tiene <5 % de reactividad cruzada con el CFB de mono. El protocolo utilizado fue el descrito por el fabricante. Todos los reactivos, estándares y muestras se prepararon según las instrucciones del manual. Los estándares o muestras se agregaron a los pocillos y se incubaron a temperatura ambiente. Se lavaron los pocillos y se añadió el anticuerpo de biotina a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente. Después de la incubación, se lavaron los pocillos y se añadió a los pocillos un conjugado de estreptavidina-peroxidasa y se incubó con las muestras a temperatura ambiente. Se añadió sustrato cromógeno a cada pocillo y se incubó con las muestras a temperatura ambiente. Se añadió la solución de parada a cada pocillo y la placa se leyó inmediatamente utilizando un lector de placas Biotek®. Los datos de inhibición de CFB se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis. Los datos de los días 8, 15, 22, 29, 36 y 43 se proporcionan a continuación en la Tabla 13.

Tabla 13. Inhibición promedio de CFB (ELISA)

	Días					
Compuesto	8	15	22	29	36	43
RD2273	32	49	63	65	45	44
RD2275	35	48	65	66	58	57
RD2276	25	36	54	51	52	49
RD2277	15	20	27			
RD2278	8	18	25			
RD2279	13	7	19			
RD2533	27	44	56	46	54	40
RD2534	14	21	27			

[0363] También se utilizó inmunotransferencia para evaluar los niveles de complemento del factor B (CFB) en el suero de monos cynomolgus. Después de la recolección del suero, el suero se diluyó en 1 X amortiguador PBS y se mezcló con amortiguador de carga compatible con SDS-PAGE y un reactivo reductor. Las muestras se calentaron a 70 °C durante diez minutos y se resolvieron mediante SDS-PAGE. Tras la migración de las muestras mediante PAGE, las proteínas se transfirieron a nitrocelulosa u otra membrana compatible. Las membranas se tiñeron con Revert 700 y la proteína total de cada muestra se cuantificó utilizando un sistema de detección Odyssey CLx.

[0364] Las membranas se bloquearon con amortiguador de bloqueo Intercept® (P/N: 927-60001) y luego se sondaron con un anticuerpo primario específico para CFB (Protein Tech, catálogo N.º 10170-1-AP). El anticuerpo se diluyó en diluyente de anticuerpos Intercept® (P/N: 927-75001). Después de incubar la membrana con el anticuerpo primario, la membrana se lavó y luego se sondeó con un anticuerpo secundario (IgG P/N: 926-32211). El anticuerpo se diluyó en diluyente de anticuerpos Intercept® (P/N: 927-75001). Luego, las membranas se analizaron en un sistema de detección Odyssey CLx para determinar los niveles de CFB en cada muestra. Los datos de cada muestra se normalizaron con respecto a la proteína total cargada en cada carril y los niveles de CFB se cuantificaron utilizando Image Studio Lite. Los datos de inhibición de CFB se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis. Los datos de los días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 y 64 se proporcionan a continuación en la Tabla 14. En una segunda serie de experimentos, determinados animales se sangraron el día -6 y en los días 1 (antes de la dosificación), 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85 y 92 para la recolección y análisis del suero y datos se proporcionan a continuación en la Tabla 15.

Tabla 14. Inhibición promedio de CFB (Western)

Compuesto	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57	Día 64
RD2273		85	91	89	87	77	65	60	49
RD2275		86	91	92	91	90	86	77	71
RD2276	45	70	79	81	77	80	80	82	80
RD2533	47	72	80	75	79	75	71	73	68
RD2277	12	36	44	34					
RD2278	44	47	59	53					
RD2279	18	22	25	21					
RD2534	46	58	60	60					

Tabla 15. Inhibición promedio de CFB (Western)

Compuesto	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57	Día 64	Día 71	Día 78	Día 85	Día 92
RD2273	64	84	89	89	84	73	60	50	43	17	9	2	0
RD2275	60	79	87	90	91	83	80	71	64	62	52	40	13
RD2276	44	67	80	83	80	79	78	74	67				
RD2533	50	75	77	72	77	74	66	61	58				

Ejemplo 11: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en monos cynomolgus

[0365] Los compuestos RD2557, RD2558, RD2559 y RD2560 modificados en la Tabla 3 se evaluaron en monos cynomolgus. 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. Cada grupo de 2 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 sangran el día -6 y los días 1 (antes de la dosificación), 4, 8 y 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 y 64.

[0366] Se utilizó Elisa para evaluar los niveles de complemento del factor B (CFB) en el suero de monos cynomolgus como se describe en el Ejemplo 10. Los datos de inhibición de CFB se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis. Los datos de los días 8, 15, 22 y 29 se proporcionan a continuación en la Tabla 16.

Tabla 16. Inhibición promedio de CFB (ELISA)

	Días			
Compuesto	8	15	22	29
RD2557	3	27	29	48

	Días			
Compuesto	8	15	22	29
RD2558	46	63	63	57
RD2559	11	0	18	3
RD2560	28	44	57	44

[0367] También se utilizó inmonutransferencia para evaluar los niveles de complemento del factor B (CFB) en el suero de monos cynomolgus como se describe en el Ejemplo 10. Los datos de inhibición de CFB se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis. Los datos de los días 8, 15, 22, 29, 36 y 43 se proporcionan a continuación en la Tabla 17. En una segunda serie de experimentos, determinados animales se sangraron el día -6 y en los días 1 (antes de la dosificación), 4, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85 y 92 para la recolección y análisis del suero y datos se proporcionan a continuación en la Tabla 18.

Tabla 17. Inhibición promedio de CFB (Western)

Compuesto	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43
RD2557	51	68	72	80	80	61
RD2558	83	92	89	88	87	81
RD2559	0	5	22	18	13	0
RD2560	55	84	89	85	84	76

Tabla 18. Inhibición promedio de CFB (Western)

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	Día 92
RD2557	22	43	61	71	82	69	57	52	54	37	8	7	1	3
RD2558	32	75	90	88	84	77	67	44	29	20	11	0	0	0
RD2559	6	-2	11	29	34	32	18							
RD2560	13	51	82	87	82	82	75	80	69	67	65	72	53	67

Ejemplo 12: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en monos cynomolgus

[0368] Los compuestos RD1714, RD1715 y RD2262 modificados en la Tabla 3 se evaluaron en monos cynomolgus. 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. Cada grupo de 2 mono cynomolgus cada uno se les inyectó una única dosis subcutánea de oligonucleótido de 3 mg/kg o 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 sangran el día -6 y los días 1 (antes de la dosificación), 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 y 64. Se utilizó ELISA para evaluar los niveles de complemento del factor B (CFB) en el suero de monos cynomolgus como se describe en el Ejemplo 10. Los datos de inhibición de CFB se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis. También se utilizó inmonutransferencia para evaluar los niveles de complemento del factor B (CFB) en el suero de monos cynomolgus como se describe en el Ejemplo 10. Los datos de ELISA de los días 8, 15, 22, 29 y 36 se proporcionan a continuación en la Tabla 19.

Tabla 19. Inhibición promedio de CFB (ELISA)

6 mg/kg	Días				
Compuesto	8	15	22	29	36
RD2262	18	28	33	40	40

Ejemplo 13: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en ensayo de la vía del complemento

[0369] El nivel de formación activa de C5b-9 para evaluar la actividad de la vía del complemento alternativa y la actividad de la vía del complemento clásica se determinó utilizando el ensayo de la vía alternativa del complemento de Wieslab (COMPL AP330 RUO, SVAR) y el ensayo de la vía del complemento clásica de Wieslab (COMPL CL310 RUO, SVAR) de acuerdo con Instrucciones del fabricante. Se analizó suero de monos dosificados con RD2273, RD2275 y RD2276 del Ejemplo 10 y los datos del ensayo de la vía alternativa del complemento de Wieslab se presentan a continuación en la Tabla 20. El ensayo de la vía del complemento de Wieslab clásica no mostró el efecto esperado. También se analizó suero de monos dosificados con RD2558 y RD2560 del Ejemplo 11 y los datos del ensayo de la vía alternativa del complemento de Wieslab se presentan a continuación en la Tabla 21. El ensayo de la vía del complemento de Wieslab clásica no mostró el efecto esperado. En un estudio distinto, se analizó suero de monos dosificados con RD2558 y RD2560 del Ejemplo 11 y los datos del ensayo de la vía alternativa del complemento de Wieslab se presentan a continuación en la Tabla 22. El ensayo de la vía del complemento de Wieslab clásica no mostró el efecto esperado. También se analizó suero de monos dosificados con RD2558 y RD2560 del Ejemplo 11 en ensayos de hemólisis para determinar la actividad hemolítica alternativa y los datos se presentan en la Tabla 23.

[0370] La actividad hemolítica alternativa se determinó como sigue. Se añadió suero NHP (5,6 %) a GVB° (Complement Technology, Tyler, Texas) y EGTA 5 mM con 25 % de eritrocitos de conejo (Er, Complement Technology, Tyler, Texas). Las muestras se incubaron a 37 °C con agitación intermitente durante 1 hora. La hemólisis se detuvo añadiendo GVBE (Complement Technology, Tyler, Texas) en una proporción de 1:1 a las muestras. Luego se centrifugaron las muestras y los sobrenadantes se transfirieron a una nueva placa de 96 pocillos. La absorbancia se midió a 412 nm. La actividad hemolítica

alternativa se midió restando el valor de OD de la muestra de control negativo (solo amortiguador y Er) y normalizando cada muestra con la muestra de control positivo (solo agua y Er). Luego, las muestras de puntos temporales individuales se normalizaron con respecto a sus muestras promedio previas a la dosis.

5 **Tabla 20. % de inhibición de la vía alternativa**

Compuesto	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57	Día 64
RD2273	88	91	88	66	49	9	3
RD2275	86	89	82	84	74	48	48
RD2276	44	53	59	55	49	46	

Tabla 21. % de inhibición de la vía alternativa

Compuesto	Día 8	Día 15	Día 22	Día 36	Día 43
RD2558	80	96	93	88	32
RD2560	30	72	80	64	26

Tabla 22. % de inhibición de la vía alternativa

Compuesto	Día 4	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57	Día 64
RD2558	14	74	94	81	88	75	22	21	19	21
RD2560	14	35	54	73	63	64	53	66	61	40

Tabla 23. % de inhibición de hemólisis de la vía alternativa

Compuesto	Día 4	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57	Día 64
RD2558	28	75	94	85	76	65	74	62	53	51
RD2560	14	35	54	73	63	64	53	66	61	40

Ejemplo 14: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en monos cynomolgus

- 10 **[0371]** Se usó el compuesto original RD2558 como punto de partida para diseñar los compuestos RD2794, RD2795 y RD2796 como se proporciona en las Tablas 24 y 25 a continuación. Los compuestos modificados proporcionados en la Tabla 25 se están evaluando en monos cynomolgus. La dosificación de los monos se llevará a cabo de acuerdo con el protocolo del Ejemplo 10 con una dosis subcutánea de oligonucleótido de 4 mg/kg el día 1 del estudio. Se utilizará ELISA para evaluar los niveles de
- 15 complemento del factor B (CFB) en el suero de monos cynomolgus como se describe en el Ejemplo 10. También se utilizará inmonutransferencia para evaluar los niveles de complemento del factor B (CFB) en el suero de monos cynomolgus como se describe en el Ejemplo 10. Los datos de inhibición de CFB se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis. Los datos de los días 4, 8, 15, 22,

29 y 36 se proporcionan a continuación en la Tabla 26. En un segundo conjunto de experimentos, se recopilaban datos de inhibición de CFB para los días 4, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 y 64 para RD2795 y RD2796 y, además, los días 71, 78, 85 y 96 para RD2794 como se indica a continuación en la Tabla 27. La inhibición de la actividad de la vía alternativa del complemento se evaluó utilizando el ensayo WIESLAB (COMPL AP330) siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante como se describe anteriormente. Los datos se proporcionan a continuación en la Tabla 28. La inhibición de la hemólisis alternativa se evaluó utilizando suero al 5,6 %, Er al 25 % (Complement Technologies, Inc.) y amortiguador GVB[®] +MgEDTA como se describió anteriormente. Los datos se proporcionan a continuación en la Tabla 29. Los ensayos para la vía clásica no mostraron el efecto esperado (no se muestra).

Tabla 24

Secuencias antisentido y sentido no modificadas de compuestos bicatenarios dirigidos a CFB

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 53	SEQ ID NO:
RD2794	1430	1452	AAAGCAUUGAUG UUCACUUGGUU	42	ACCAAGUGAACAUCA AUGCUUU	103
RD2795	1432	1452	AAAGCAUUGAUG UUCACUUGG	96	CCAAGUGAACAUCAA UGCUUU	93
RD2796	1432	1452	AAAGCAUUGAUG UUCACUUGG	96	UCCAAGUGAACAUCA AUGCUUU	104

Tabla 25

Secuencias antisentido y sentido modificadas de compuestos bicatenarios dirigidos a CFB

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2794	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mC.fU. mU.fG.mG*mU*mU	IA0888	42
	Hd*mC*mC.mA.mA.mG.mU.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU. mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS1236	103
RD2795	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mC.fU. mU*mG*mG	IA1010	96
	H7*mC*mA.mA.mG.mU.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU.mG	IS1109	93

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	.mC.mU.mU*mU*dQ		
RD2796	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mC.fU.mU*mG*mG	IA1010	96
	H2*mC*mC.mA.mA.mG.mU.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU.mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS1237	104

Tabla 26. Inhibición promedio de CFB (Western)

Compuesto	Día 4	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36
RD2794	31	67	87	89	89	81
RD2795	36	72	89	91	93	88
RD2796	31	70	82	82	79	65

Tabla 27. Inhibición promedio de CFB (Western)

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	Día 96
RD2794	36	69	85	87	86	76	79	76	70	61	62	62	52	47
RD2795	36	72	89	91	93	88	86	84	76	79				
RD2796	31	70	82	82	79	65	81	55	42	44				

Tabla 28. Inhibición promedio de la vía alternativa (WIESLAB COMPL AP330)

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	Día 96
RD2794	3	15	33	32	39	17	47	29	22	7	12	6	2	0
RD2795	15	19	33	37	48	44	44	15						

Tabla 29. Inhibición promedio de la hemólisis alternativa

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	Día 96
RD2794	10	29	46	54	48	40	42	36	34	26	27	22	12	17
RD2795	4	43	60	63	63	60	59	32	30					
RD2796	14	28	28	31	20	0	0							

5 Ejemplo 15: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en monos cynomolgus

[0372] Los compuestos originales RD2273, RD2275, RD2558, RD2560 y RD2276 se usaron como punto de partida para diseñar los compuestos RD2797, RD2829, RD2798, RD2801, RD2830, RD2821,

- RD2831 y RD2832 como se proporciona en las Tablas 30 y 31 a continuación. Los compuestos modificados proporcionados en la Tabla 31 se están evaluando en monos cynomolgus. La dosificación de los monos se llevará a cabo de acuerdo con el protocolo del Ejemplo 10 con una dosis subcutánea de oligonucleótido de 4 mg/kg el día 1 del estudio. Se utilizará ELISA para evaluar los niveles de complemento del factor B (CFB) en el suero de monos cynomolgus como se describe en el Ejemplo 10. También se utilizará inmonutransferencia para evaluar los niveles de complemento del factor B (CFB) en el suero de monos cynomolgus como se describe en el Ejemplo 10. Los datos de inhibición de CFB se expresan como cambio porcentual desde el nivel previo a la dosis. Los datos de los días 8, 15, 22 y 29 se proporcionan a continuación en la Tabla 32 para RD2798, RD2801, RD2821, RD2830 y RD2832.
- En un segundo conjunto de experimentos, se recopilaron datos de inhibición de CFB para los días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 y 64 para RD2821 y RD2832 y, además, los días 71, 78 y 85 para RD2798 y RD2801 y además el día 96 para RD2830 como se indica a continuación en la Tabla 33. En un tercer conjunto de experimentos, se recopilaron datos de inhibición de CFB para los días 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64 y 71 para RD2797, RD2829 y RD2831 como se proporciona a continuación en la Tabla 34.
- La inhibición de la actividad de la vía alternativa del complemento se evaluó utilizando el ensayo WIESLAB (COMPL AP330) siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante como se describe anteriormente. Los datos se proporcionan a continuación en la Tabla 35. La inhibición de la hemólisis alternativa se evaluó utilizando suero al 5,6 %, Er al 25 % (Complement Technologies, Inc.) y amortiguador GVB[®] +MgEDTA como se proporcionó anteriormente. Los datos se proporcionan a continuación en la Tabla 36.

Tabla 30

Secuencias antisentido y sentido no modificadas de compuestos bicatenarios dirigidos a CFB

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:
RD2797	493	515	UGAAAGAGAUCUC AUCACUCACA	24	GUGAGUGAUGAGAUCUC UUUCA	105
RD2829	1383	1404	UAGACAUCCAGAU AAUCCUCCC	25	UGGGAGGAUUAUCUGGA UGUCUA	64
RD2798	1382	1404	UAGACAUCCAGAU AAUCCUCCCU	97	GGGAGGAUUAUCUGGAU GUCUA	106
RD2801	1384	1404	UAGACAUCCAGAU AAUCCUCC	98	UGGAGGAUUAUCUGGAU GUCUA	107

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:
RD2821	1430	1452	AAAGCAUUGAUGU UCGCUUGGUU	99	ACCAAGCGAACAUCAAUG CUUU	108
RD2830	1383	1404	UAGACAUCCAGAU AAUCCUUC	100	UGGAAGGAUUAUCUGGA UGUCUA	109
RD2831	2249	2271	UCAACUUGAAUGA AACGGCUUCU	101	GAAGCCGUUUAUUCAA GUUGA	110
RD2832	1451	1473	UCAUUGUCUUUCU UGGAAGCCAA	102	UGGCUUCCAAGAAAGACA AUGA	65

Tabla 31

Secuencias antisentido y sentido modificadas de compuestos bicatenarios dirigidos a CFB

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2797	mU*fG*mA.fA.mA.fG.mA.fG.mA.fU.mC.fU.mC.fA.mU.fC.mA.fC.mU. fC.mA*fC*mA	IA0840	24
	HL*mU*mG.mA.mG.mU.mG.fA.mU.fG.fA.fG.fA.mU.mC.mU.mC.mU .mU.mU.mC*mA*dQ	IS1238	105
RD2829	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC.mU.f C*mC*mC	IA0842	25
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA.mU .mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1251	64
RD2798	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC.mU.f C.mC*mC*mU	IA1011	97
	HL*mG*mG.mA.mG.mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA.mU.mG .mU.mC.mU*mA*dQ	IS1239	106
RD2801	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC.mU* fC*mC	IA1012	98
	H4*mG*mG.mA.mG*mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA.mU.m G.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1242	107

Compuesto	Hebras modificadas (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2821	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fG.mC.fU.mU.fG.mG*mU*mU	IA1015	99
	Hd*mC*mC.mA.mA.mG.mC.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU.mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS1249	108
RD2830	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC.mU.fU*mC*mC	IA1016	100
	H4*mG*mG.mA.mA.mG.mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1252	109
RD2831	mU*fC*mA.fA.mC.fU.mU.fG.mA.fA.mU.fG.mA.fA.mA.fC.mG.fG.mC.fU.mU*mC*mU	IA1017	101
	HL*mA*mA.mG.mC.mC.mG.fU.mU.fU.fC.fA.fU.mU.mC.mA.mA.mG.mU.mU.mG*mA*dQ	IS1253	110
RD2832	mU*fC*mA.fU.mU.fG.mU.fC.mU.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fG.mA.fA.mG.fC.mC*mA*mA	IA1018	102
	H4*mG*mG.mC.mU.mU.mC.fC.mA.fA.fG.fA.fA.mA.mG.mA.mC.mA.mA.mU.mG*mA*dQ	IS1254	65

Tabla 32. Inhibición promedio de CFB (Western)

Compuesto	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29
RD2798	72	82	92	81
RD2801	73	82	89	86
RD2821	68	64	62	47
RD2830	64	81	89	85
RD2832	40	48	71	60

Tabla 33. Inhibición promedio de CFB (Western)

Compuesto	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57	Día 64	Día 71	Día 78	Día 85	Día 96
RD2798	72	82	92	81	84	83	81	82	77	75	74	59	
RD2801	73	82	89	86	87	83	77	78	76	64	55	49	
RD2821	68	64	62	47	39	17	1	2	0				

Compuesto	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57	Día 64	Día 71	Día 78	Día 85	Día 96
RD2830	70	84	90	92	92	89	90	87	83	77	78	75	76
RD2832	60	66	71	60	61	56	40	31	35				

Tabla 34. Inhibición promedio de CFB (Western)

Compuesto	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57	Día 64	Día 71
RD2797	53	73	86	90	83	84	84	76	70	65
RD2829	36	63	88	90	86	82	84	76	77	59
RD2831	52	76	70	84	82	84	85	77	82	79

Tabla 35. Inhibición promedio de la vía alternativa (WIESLAB COMPL AP330)

Compuesto	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57	Día 64	Día 71	Día 78	Día 85	Día 96
RD2798	55	71	85	75	59	69							
RD2801	72	81	87	85	78	84							
RD2830	60	87	95	95	98	97	94	93	89	83	75	75	74

Tabla 36. Inhibición promedio de la hemólisis alternativa

Compuesto	Día 8	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50	Día 57	Día 64	Día 71	Día 78	Día 85	Día 96
RD2798	42	55	57	54	48	48	53	47					
RD2801	37	31	45	52	61	34	39	39					
RD2821	44	0	13	0	0	0							
RD2830	39	55	70	68	78	67	65	70	62	44	47	37	52
RD2832	23	18	27	21	11	18							
RD2797	41	33	57	64	58	46	67						
RD2829	23	25	34	41	34	29	34						
RD2831	2	18	30	29	28	42	40						

Ejemplo 16: Efecto de compuestos dirigidos a CFB humana en ratas Sprague Dawley

- 5 **[0373]** A ratas Sprague Dawley (3/sexo/grupo principal (Grupos 1-5), 1/sexo/grupo toxicocinético (grupos 6-9)), 8-9 semanas de edad) se les administró el vehículo de control (Grupo 1) o 30, 60, 150 o 300 mg/kg/dosis de RD2830 (Grupos 2 y 6, 3 y 7, 4 y 8, o 5 y 9, respectivamente) el día 1 y el día 21 mediante inyección SC en un volumen de dosis de 5 ml/kg.

[0374] Las observaciones incluyeron observaciones en la jaula (signos generales de toxicidad, incluida

la calidad de las heces y la orina), examen físico (predosis), peso corporal (días 1, 5, 8, 12, 15, 19, 21 (toxicocinético) y día 26 (principal) y consumo cuantitativo de alimentos (semanal). Se recolectaron muestras de sangre para química clínica, hematología y coagulación en el Día 26. La terminación fue el Día 26. La necropsia incluyó un examen visual en busca de anomalías externas, anomalías de las cavidades abdominal, torácica y craneal. Se registraron los pesos de los órganos (corazón, riñón, hígado, bazo y timo). Se realizaron histología y patología microscópica (corazón, riñón, lesiones, hígado, pulmón, ganglios linfáticos, lugares de inyección, piel, bazo y timo).

5

[0375] RD2830, administrado en dosis SC únicas los días 1 y 21 a 30, 60, 150 y 300 mg/kg/dosis, se consideró generalmente tolerado por ratas macho y hembra.

SEQ ID NO: 1

1 gggaagggaa tgtgaccagg tctaggtctg gagtttcagc ttggacactg agccaagcag
 61 acaagcaaag caagccagga cacaccatcc tgccccaggc ccagcttctc tctgccttc
 121 caacgccatg gggagcaatc tcagcccccactctgcctg atgccctta tcttgggcct
 5 181 cttgtctgga ggtgtgacca ccactccatg gtctttggcc cggccccagg gatcctgctc
 241 tctggagggg gtagagatca aaggcggctc ctccgactt ctccaagagg gccaggcact
 301 ggagtacgtg tgccttctg gcttctaccc gtaccctgtg cagacacgta cctgcagatc
 361 tacgggggtcc tggagcacc tgaagactca agacaaaaag actgtcagga aggcagagtg
 421 cagagcaatc cactgtccaa gaccacacga cttcgagaac ggggaatact ggccccggtc
 10 481 tccctactac aatgtgagtg atgagatctc ttccactgc tatgacggtt acactctccg
 541 gggctctgcc aatgcacct gccaaagtga tggccgatgg agtgggcaga cagcgatctg
 601 tgacaacgga gcgggggtact gctccaaccc gggcatcccc attggcaciaa ggaaggtggg
 661 cagccagtac cgccttgaag acagcgtcac ctaccactgc agccggggggc ttaccctgcg
 721 tggctcccag cggcgaacgt gtcaggaagg tggctcttg agcgggacgg agccttctg
 15 781 ccaagactcc tcatgtacg acaccctca agaggtggcc gaagctttcc tgtcttcct
 841 gacagagacc atagaaggag tcgatgtga ggatgggcac ggcccagggg aacaacagaa
 901 gcggaagatc gtcctggacc cttcaggctc catgaacatc tacctggtgc tagatggatc
 961 agacagcatt ggggccagca acttcacagg agccaaaaag tgtctagtca acttaattga
 1021 gaaggtggca agttatggtg tgaagccaag atatggtcta gtgacatatg ccacataccc
 20 1081 caaaatttgg gtcaaagtgt ctgaagcaga cagcagtaat gcagactggg tcacgaagca
 1141 gctcaatgaa atcaattatg aagaccacaa gttgaagtca gggactaaca ccaagaaggc
 1201 cctccaggca gtgtacagca tgatgagctg gccagatgac gtcctctctg aaggctggaa
 1261 ccgcaccgc catgtcatca tctcatgac tgatggattg cacaacatgg gcggggaccc
 1321 aattactgtc attgatgaga tccgggactt gctatacatt ggcaaggatc gcaaaaaccc
 25 1381 aagggaggat tatctggatg tctatgtgtt tggggtcggg ctttgggtga accaagtga
 1441 catcaatgct ttggcttcca agaaagacaa tgagcaacat gtgtcaaag tcaaggatat
 1501 ggaaaacctg gaagatgttt tctaccaa atgatgatga agccagtctc tgagtctctg
 1561 tggcatggtt tgggaacaca ggaagggtac cgattaccac aagcaacat ggcaggccaa
 1621 gatctcagtc attcgccctt caaagggaca cgagagctgt atgggggctg tgggtctga
 30 1681 gtactttgtg ctgacagcag cacattgttt cactgtggat gacaaggaac actcaatcaa
 1741 ggtcagcgta ggaggggaga agcgggacct ggagatagaa gtatcctat ttcaccccaa
 1801 ctacaacatt aatgggaaaa aagaagcagg aattcctgaa tttatgact atgacgttgc
 1861 cctgatcaag ctcaagaata agctgaaata tggccagact atcaggccca tttgtctccc
 1921 ctgcaccgag ggaacaactc gagctttgag gcttcctcca actaccactt gccagcaaca

1981 aaaggaagag ctgctccctg cacaggatat caaagctctg ttgtgtctg aggaggagaa
2041 aaagctgact cggaaggagg tctacatcaa gaatggggat aagaaaggca gctgtgagag
2101 agatgctcaa tatgcccag gctatgacaa agtcaaggac atctcagagg tggcacccc
2161 tcggttcctt tgtactggag gagtgagtcc ctatgctgac cccaatactt gcagaggtga
5 2221 ttctggcggc cccttgatag ttcacaagag aagtcgttc attcaagtg gtgtaatcag
2281 ctggggagta gtggatgtct gcaaaaacca gaagcggcaa aagcaggtac ctgctcacgc
2341 ccgagacttt cacatcaacc tcttcaagt gctgccctgg ctgaaggaga aactccaaga
2401 tgaggatttg ggtttctat aaggggttc ctgctggaca ggggcgtggg attgaattaa
2461 aacagctgcg acaaca

[0376] Aunque la divulgación se ha descrito con referencia a los ejemplos anteriores, se entenderá que las modificaciones y variaciones están abarcadas dentro del espíritu y alcance de la divulgación y de las siguientes reivindicaciones.