

REIVINDICACIONES

1. Un oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo caracterizado porque comprende la siguiente región de hebra antisentido (A) y región de hebra homosentido (B), y que tiene una acción de inactivación en el ARNm del receptor de transferrina 2:

5 (A) una región de hebra antisentido que tiene una longitud de 18 a 31 bases y consiste en una secuencia coincidente con la diana sustancialmente complementaria a una secuencia diana que consiste en 18 a 21 bases consecutivas en una región entre las posiciones de nucleótidos 2845 y 2867 o una región entre las posiciones de nucleótidos 1534 y 1556 en la SEQ ID NO: 1, en el que un nucleósido en el extremo 5' de la secuencia de emparejamiento
10 diana es un nucleósido sustancialmente complementario a un nucleósido en el extremo 3' de la secuencia diana, un nucleósido que tiene adenina o un nucleósido que tiene uracilo, y una estructura saliente de 5 o menos bases puede estar presente en el extremo 5' y/o el extremo 3' de la secuencia de emparejamiento diana; y

 (B) una región de hebra homosentido que tiene de 18 a 31 bases de longitud y contiene
15 una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la secuencia coincidente con la diana de la región de hebra antisentido, en la que una estructura saliente de 5 o menos bases está opcionalmente presente en el extremo 5'y/o el extremo 3' de la secuencia de nucleótidos.

 2. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de
20 conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la secuencia diana es una secuencia de nucleótidos que consiste en 19 bases de las posiciones de nucleótidos 2847 a 2865 o de las posiciones de nucleótidos 1536 a 1554 en SEQ ID NO: 1.

 3. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo
25 con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el nucleósido en el extremo 5' de la secuencia coincidente con la diana de la región de hebra antisentido es un nucleósido que tiene adenina o uracilo.

 4. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad
30 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la secuencia coincidente diana de la región de hebra antisentido es una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la secuencia diana que consiste en 19 bases de las posiciones de nucleótidos 2847 a 2865 o de las posiciones de nucleótidos 1536 a 1554 en SEQ ID NO: 1.

5. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque al menos uno de los azúcares y/o enlaces fosfodiéster que forman el oligonucleótido se modifica.

5 6. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el azúcar que forma el oligonucleótido es D-ribofuranosa, y la modificación del azúcar es modificación de un grupo hidroxilo en la posición 2' de D-ribofuranosa.

10 7. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque la modificación del azúcar es 2'-desoxidación, 2'-O-alquilación, 2'-O-alcoxialquilación, 2' -halogenación y/o 2'-O,4'-C-alquilenación de D-ribofuranosa.

15 8. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la 2'-O-alquilación es 2' -O-metilación, la 2' -O-alcoxialquilación es 2' -O-metoxietilación, la 2'-halogenación es 2'-fluoración y la 2'-O,4'-C-alquilenación es 2'-O,4'-C-metilenación y/o 2'-O,4'-C-etilenación.

9. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizado porque el enlace fosfodiéster se modifica para ser fosforotioato.

20 10. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, caracterizado porque la D-ribofuranosa en el nucleósido en el extremo 3' de la región de hebra homosentido y/o la región de hebra antisentido está 3'-O-alquilada.

25 11. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la 3'-O-alquilación es 3'-O-metilación.

12. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque una estructura saliente de 3 o menos bases está presente en el extremo 5'y/o el extremo 3' de la región de hebra homosentido y/o la región de hebra antisentido.

30 13. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de

conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la estructura saliente tiene 2 bases.

14. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la estructura saliente es nucleósidos que contienen dos timinas consecutivas, o nucleósidos que contienen dos uracilos consecutivos.

15. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la estructura saliente es dos U(M) consecutivas presentes en el extremo 3' de la región de hebra antisentido.

16. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la región de hebra homosentido consiste en un oligonucleótido representado por la siguiente fórmula (I), y la región de hebra antisentido consiste en un oligonucleótido representado por la siguiente fórmula (II), y que tiene las siguientes características (a) a (g),:

región de hebra de homosentido: 5' S₀₅-S_a-S₁₉-S₁₈-S₁₇-S₁₆-S₁₅-S₁₄-S₁₃-S₁₂-S₁₁-S₁₀-S₉-S₈-S₇-S₆-S₅-S₄-S₃-S₂-S₁-S₀₃ 3' (I)

región de hebra antisentido: 5' A₀₅-A₁-A₂-A₃-A₄-A₅-A₆-A₇-A₈-A₉-A₁₀-A₁₁-A₁₂-A₁₃-A₁₄-A₁₅-A₁₆-A₁₇-A₁₈-A₁₉-A_a-A₀₃ 3' (II)

(a) S₁ es un nucleósido modificado en 3', S₂ a S₁₉ representan cada uno un nucleósido, y son cada uno independientemente un ARN 2'-OMe, un ARN 2'-F o un ADN, S_a representa de 0 a 3 nucleósidos, donde los nucleósidos representan cada uno independientemente ARN 2'-OMe, ARN 2'-F o ADN, S₀₃ y S₀₅ representan cada uno independientemente de 0 a 3 nucleósidos, donde los nucleósidos representan cada uno independientemente ARN 2'-OMe, ARN 2'-F, ADN o un nucleósido modificado por puente 2'-O,4'-C, y cada enlace entre nucleósidos representa un enlace fosfodiéster que puede modificarse químicamente;

(b) A₁₁, A₁₂, A₁₃, A₁₄ y A₁₅ representan cada uno un nucleósido, al menos uno de A₁₁, A₁₂, A₁₃, A₁₄ y A₁₅ es ADN, ARN, un nucleósido modificado por puente 2'-O,4'-C o ARN 2'-MOE, los otros son ARN 2'-OMe o ARN 2'-F, A₁ a A₁₀ y A₁₆ a A₁₉ representan cada uno un nucleósido, y cada uno representa independientemente ARN 2'-OMe, ARN 2'-F o ADN, A_a representa 0 a 3 nucleósidos, donde los nucleósidos representan cada uno independientemente ARN 2'-OMe, ARN 2'-F o ADN, A₀₃ y A₀₅ representan cada uno independientemente 0 a 3 nucleósidos, donde los nucleósidos representan cada uno

independientemente ARN 2'-OMe, ARN 2'-F, ADN o un nucleósido modificado por puente 2'-O,4'-C, y cada enlace entre nucleósidos representa un enlace fosfodiéster que puede modificarse químicamente;

5 (c) la secuencia de nucleótidos entre A_2 y A_a consiste en una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a una secuencia diana, A_1 es un nucleósido que tiene una base complementaria a un nucleósido correspondiente de la secuencia diana, un nucleósido que tiene adenina, un nucleósido que tiene timina o un nucleósido que tiene uracilo, y cuando A_{03} y A_{05} están presentes, las secuencias de nucleótidos de los mismos son cada una independientemente una secuencia de nucleótidos seleccionada independientemente de un
10 nucleósido correspondiente de la secuencia diana;

(d) la secuencia de nucleótidos entre S_1 y S_a y la secuencia de nucleótidos entre A_1 y A_a son secuencias de nucleótidos sustancialmente complementarias entre sí, y forman una estructura de doble hebra;

15 (e) cuando tanto S_{05} como A_{03} están presentes, S_{05} y A_{03} son secuencias de nucleótidos no complementarias entre sí;

(f) cuando tanto S_{03} como A_{05} están presentes, S_{03} y A_{05} son secuencias de nucleótidos no complementarias entre sí; y

(g) la región de hebra homosentido y/o la región de hebra antisentido pueden modificarse químicamente en la posición 5' del nucleósido en el extremo 5' y/o la posición 3' del nucleósido en el extremo 3', o la posición 2' del mismo en el caso donde el nucleósido en el extremo 3' sea un nucleósido modificado en 3'.
20

17. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque en la fórmula (II), S_1 es ARN 3'-OMe.

25 18. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 16 o 17, caracterizado porque el nucleósido modificado por puente 2'-O,4'-C es LNA o ENA.

19. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizado porque en la
30 fórmula (II), dos o más de A_{11} , A_{12} , A_{13} , A_{14} y A_{15} son iguales o diferentes, y son ADN, ARN,

un nucleósido modificado por puente 2'-O,4'-C o ARN 2'-MOE.

20. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque en la fórmula (II), A₁₄ es ARN o un nucleósido modificado por puente 2'-O,4'-C.

5 21. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque en la fórmula (II), A₁₃ es un nucleósido modificado por puente 2'-O,4'-C o ARN 2'-OMe, y A₁₄ es ARN.

22. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque en la fórmula (II), A₁₁-A₁₂-A₁₃-A₁₄-
10 A₁₅ es uno de:

A₁₁(ARN 2'-OMe)-A₁₂(ARN 2'-OMe)-A₁₃(ENA)-A₁₄(ARN)-A₁₅(ARN 2'-OMe),

A₁₁(ARN 2'-F)-A₁₂(ARN 2'-OMe)-A₁₃(ENA)-A₁₄(ARN)-A₁₅(ARN 2'-OMe),

A₁₁(ARN 2'-OMe)-A₁₂(ARN 2'-F)-A₁₃(ENA)-A₁₄(ARN)-A₁₅(ARN 2'-OMe),

A₁₁(ARN 2'-OMe)-A₁₂(ARN 2'-OMe)-A₁₃(LNA)-A₁₄(ARN)-A₁₅(ARN 2'-OMe),

15 A₁₁(ARN 2'-F)-A₁₂(ARN 2'-OMe)-A₁₃(LNA)-A₁₄(ARN)-A₁₅(ARN 2'-OMe),

A₁₁(ARN 2'-OMe)-A₁₂(ARN 2'-F)-A₁₃(LNA)-A₁₄(ARN)-A₁₅(ARN 2'-OMe),

A₁₁(ARN 2'-F)-A₁₂(ARN 2'-OMe)-A₁₃(ARN 2'-OMe)-A₁₄(ARN)-A₁₅(ARN 2'-OMe), y,

A₁₁(ARN 2'-OMe)-A₁₂(ARN 2'-F)-A₁₃(ARN 2'-OMe)-A₁₄(ARN)-A₁₅(ARN 2'-OMe).

23. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque en la fórmula (II), A₁₂ es ADN, y
20 A₁₄ es un nucleósido modificado por puente 2'-O,4'-C.

24. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque en la fórmula (II), A₁₁-A₁₂-A₁₃-A₁₄-
A₁₅ es uno de:

25 A₁₁(ARN 2'-F)-A₁₂(ADN)-A₁₃(ARN 2'-OMe)-A₁₄(ENA)-A₁₅(ARN 2'-OMe),

A₁₁(ARN 2'-OMe)-A₁₂(ADN)-A₁₃(ARN 2'-OMe)-A₁₄(ENA)-A₁₅(ARN 2'-OMe), A₁₁(ARN 2'-

F)-A₁₂(ADN)-A₁₃(ARN 2'-OMe)-A₁₄(LNA)-A₁₅(ARN 2'-OMe), y,

A₁₁(ARN 2'-OMe)-A₁₂(ADN)-A₁₃(ARN 2'-OMe)-A₁₄(LNA)-A₁₅(ARN 2'-OMe).

25. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 24, caracterizado porque en la fórmula (II), A₂, A₆ y A₁₆ son ARN 2'-F.

26. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque en la fórmula (II), uno o dos nucleósidos seleccionados de A₈, A₉ y A₁₀ son ARN 2'-F, y los nucleósidos A₁, A₃ a A₅, A₇, A₁₇ a A₁₉ y A a son ARN 2'-OMe.

27. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque en la fórmula (II), A₂, A₆, A₈, A₁₀ y A₁₆ son ARN 2'-F, y los nucleósidos A₁, A₃ a A₅, A₇, A₉, A₁₇ a A₁₉ y A a son ARN 2'-OMe.

28. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 27, caracterizado porque en la fórmula (I), S₁₁, S₁₂, S₁₃ y S₁₅ son ARN 2'-F.

29. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque en la fórmula (I), S₂ a S₁₀, S₁₄, S₁₆ a S₁₉ y S a son ARN 2'-OMe.

30. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 29, caracterizado porque cuando se usa ARN en la fórmula (II), un enlace entre el ARN y un nucleósido adyacente en 3' es un enlace fosforotioato.

31. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 30, caracterizado porque en 2 a 5 nucleótidos de cada uno del extremo 5' y el extremo 3' del oligonucleótido, cada enlace entre nucleósidos es un enlace fosforotioato.

32. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 31, caracterizado porque la cantidad de nucleósidos en cada uno de S_{O3}, S_{O5}, A_{O5} y A_{O3} es de 0 a 2.

33. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el número de nucleósidos en S_{O3} es 0.

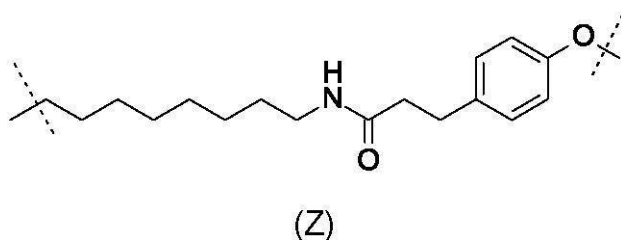
34. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque el número de nucleósidos en cada uno de S_{O3} , S_{O5} y A_{O5} es 0, y el número de nucleósidos en A_{O3} es 2.

35. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, caracterizado porque la región de hebra antisentido y la región de hebra homosentido forman un oligonucleótido de doble hebra como oligonucleótidos independientes.

36. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, caracterizado porque el nucleósido en el extremo 5' de la región de hebra antisentido y el nucleósido en el extremo 3' de la región de hebra homosentido están conectados por una estructura ligadora.

37. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque la estructura ligadora se representa por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 1]

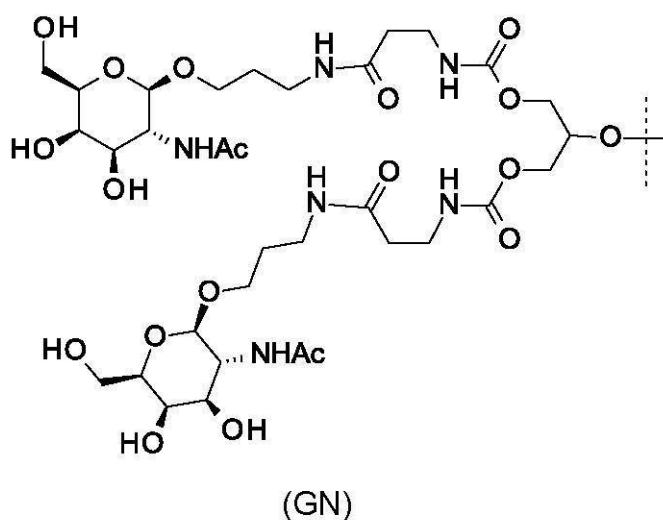


en donde la línea discontinua representa un punto de unión, y significa que el átomo de oxígeno unido al grupo fenilo forma un enlace fosfodiéster o un enlace fosforotioato con un grupo 5'-fosfato de un nucleótido en el extremo 5' de una región de hebra antisentido adyacente, y el grupo metileno en el otro extremo forma un enlace fosfodiéster o un enlace fosforotioato con un grupo 3'-fosfato (grupo fosfato en la posición 2' en el caso de un nucleótido modificado en la posición 3') de un nucleótido en el extremo 3' de una región de hebra homosentido adyacente.

38. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, caracterizado porque hay una modificación química con una unidad GalNAc en la posición 5' de un nucleósido en el extremo 5' del oligonucleótido y/o la posición 3' de un nucleósido en el extremo 3' del oligonucleótido, o la posición 2' del nucleósido en el extremo 3' del oligonucleótido en el caso donde el nucleósido en el extremo 3' es un nucleósido modificado en 3'.

39. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque la unidad GalNAc se representa mediante:

10 [Fórmula química 2]



en donde la línea discontinua representa un enlace fosfodiéster formado con un grupo fosfato en el extremo 5' y/o un grupo fosfato (grupo fosfato en la posición 2' en el caso de un nucleótido modificado en la posición 3') en el extremo 3' de un nucleótido adyacente.

15 40. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la región de hebra homosen- tido que excluye la estructura protuberante tiene la siguiente fórmula (I-1), la región de hebra antisentido que excluye la estructura protuberante tiene cualquiera de las siguientes fórmulas (II-1) a (II-10), la región de hebra homosen- tido y la región de hebra antisentido forman un
20 oligonucleótido de doble hebra como oligonucleótidos independientes, y la región de hebra homosen- tido y la región de hebra antisentido pueden contener cada una independientemente una estructura protuberante:

(fórmulas)

5'

C(M)G(M)U(M)G(M)G(F)A(M)G(F)U(F)U(F)U(M)C(M)A(M)A(M)U(M)A(M)U(M)C(M)A(M)A(3
M) 3' (I-1)

5

5'

U(M)U(F)G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(F)G(F)A(M)A(M)A(D)C(M)T(E)C(M)C(F)A(M)C(M)G(M)
3' (II-1)

5'

10

U(M)U(F)G(M)A(F)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(M)A(M)A(D)C(M)T(E)C(M)C(F)A(M)C(M)G(M)
3' (II-2)

5'

U(M)U(F)G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(F)A(M)A(D)C(M)T(E)C(M)C(F)A(M)C(M)G(M)
3' (II-3)

5'

15

U(M)U(F)G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(M)A(M)A(D)C(M)T(E)C(M)C(F)A(M)C(F)G(M)
3' (II-4)

5'

U(M)U(F)G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(F)G(F)A(M)A(M)A(M)C(E)U(R)^C(M)C(F)A(M)C(M)G(M)
3' (II-5)

20

5'

U(M)U(F)G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(F)A(M)A(M)C(E)U(R)^C(M)C(F)A(M)C(M)G(M)
3' (II-6)

5'

25

U(M)U(F)G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(M)A(F)A(M)C(E)U(R)^C(M)C(F)A(M)C(M)G(M)
3' (II-7)

5'

U(M)U(F)G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(M)A(M)A(F)C(E)U(R)^C(M)C(F)A(M)C(M)G(M)
3' (II-8)

5'

U(M)U(F)G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(M)A(F)A(M)C(M)U(R)^C(M)C(F)A(M)C(M)G(M)
) 3' (II-9)

5'

U(M)U(F)G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(M)A(M)A(F)C(M)U(R)^C(M)C(F)A(M)C(M)G(M)
5) 3' (II-10)

en donde para las bases de ácido nucleico, A representa adenina, U representa uracilo, T representa timina, G representa guanina, y C representa citosina (siempre que C represente 2'-O,4'-C-etileno puenteado-5-metilcitidina cuando C es ENA), y para los ácidos nucleicos, (R) representa ARN, (D) representa ADN, (M) representa ARN 2'-OMe, (3M) representa ARN 3'-OMe, (F) representa ARN 2'-F, y (E) representa ENA; y "^" significa que el enlace entre nucleósidos es un enlace fosforotioato (-P(=S)(OH)-), y el enlace entre nucleósidos es un enlace fosfodiéster (-P(=O)(OH)-) si no se da ninguna indicación específica, pero dos enlaces entre nucleósidos en tres nucleósidos de cada uno de los extremos 5' y el extremo 3' de la región de hebra homosentido, y dos enlaces entre nucleósidos en tres nucleósidos del extremo 5' y tres enlaces entre nucleósidos en cuatro nucleósidos del extremo 3' de la región de hebra antisentido son enlaces fosforotioato, incluso si no se da ninguna indicación específica.

41. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque una estructura protuberante de 3 o menos bases está presente en el extremo 5'y/o el extremo 3' de la región de hebra homosentido y/o la región de hebra antisentido.

42. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque la estructura saliente tiene 2 bases.

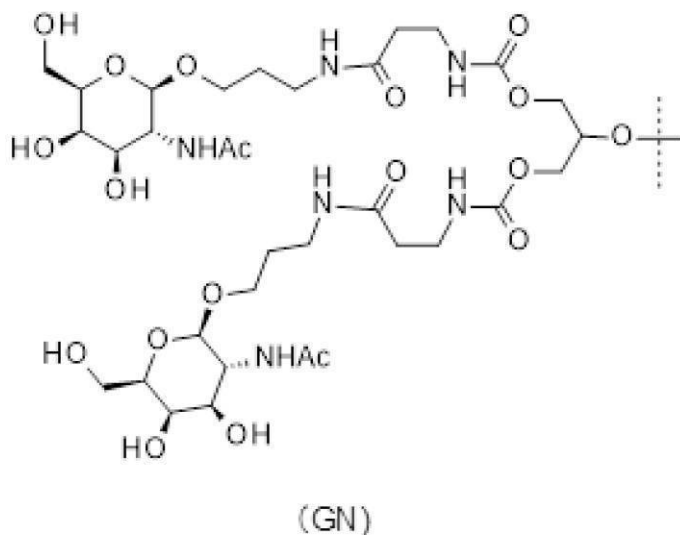
43. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque la estructura saliente es nucleósidos que contienen dos timinas consecutivas, o nucleósidos que contienen dos uracilos consecutivos.

44. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque la estructura saliente es dos U(M) consecutivas adicionadas en el extremo 3' de la región de hebra antisentido.

45. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de

conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 44, caracterizado porque el extremo 5' de la región de hebra homosentido se modifica químicamente con una unidad GalNAc representada por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 3]



5

en donde la línea discontinua representa un enlace fosfodiéster formado con un grupo fosfato 5' de un nucleótido en el extremo 5' de la región de hebra homosentido adyacente.

46. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la región de hebra homosentido tiene la siguiente fórmula (I-2), la región de hebra antisentido tiene cualquiera de las siguientes fórmulas (II-11) a (II-20), y la región de hebra homosentido y la región de hebra antisentido forman un oligonucleótido de doble hebra como oligonucleótidos independientes:

(fórmulas)

5'

15 GNC(M)[^]G(M)[^]U(M)G(M)G(F)A(M)G(F)U(F)U(F)U(M)C(M)A(M)A(M)U(M)A(M)U(M)C(M)[^]A(M)[^]A(3M) 3' (I-2)

5'

U(M)[^]U(F)[^]G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(F)G(F)A(M)A(M)A(D)C(M)T(E)C(M)C(F)A(M)C(M)[^]G(M)[^]U(M)[^]U(M) 3' (II-11)

20

5'

U(M)^U(F)^G(M)A(F)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(M)A(M)A(D)C(M)T(E)C(M)C(F)A(M)C(M)^G(M)^U(M)^U(M) 3' (II-12)

5'

5 U(M)^U(F)^G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(F)A(M)A(D)C(M)T(E)C(M)C(F)A(M)C(M)^G(M)^U(M)^U(M) 3' (II-13)

5'

U(M)^U(F)^G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(M)A(M)A(D)C(M)T(E)C(M)C(F)A(M)C(F)^G(M)^U(M)^U(M) 3' (II-14)

5'

10 U(M)^U(F)^G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(F)G(F)A(M)A(M)A(M)C(E)U(R)^C(M)C(F)A(M)C(M)^G(M)^U(M)^U(M) 3' (II-15)

5'

U(M)^U(F)^G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(F)A(M)A(M)C(E)U(R)^C(M)C(F)A(M)C(M)^G(M)^U(M)^U(M) 3' (II-16)

15 5'

U(M)^U(F)^G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(M)A(F)A(M)C(E)U(R)^C(M)C(F)A(M)C(M)^G(M)^U(M)^U(M) 3' (II-17)

5'

20 U(M)^U(F)^G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(M)A(M)A(F)C(E)U(R)^C(M)C(F)A(M)C(M)^G(M)^U(M)^U(M) 3' (II-18)

5'

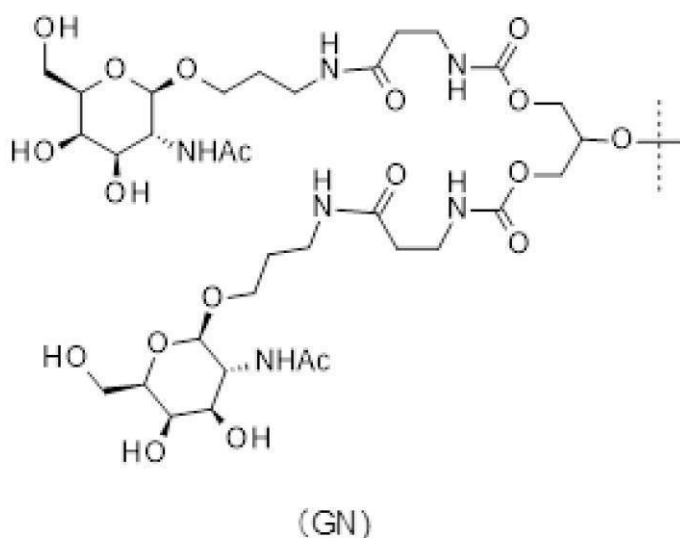
U(M)^U(F)^G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(M)A(F)A(M)C(M)U(R)^C(M)C(F)A(M)C(M)^G(M)^U(M)^U(M) 3' (II-19)

5'

25 U(M)^U(F)^G(M)A(M)U(M)A(F)U(M)U(M)G(F)A(M)A(M)A(F)C(M)U(R)^C(M)C(F)A(M)C(M)^G(M)^U(M)^U(M) 3' (II-20)

en donde "GN" representa una unidad de GalNAc representada por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 4]



en donde la línea discontinua representa un enlace fosfodiéster formado con un grupo fosfato 5' de un nucleótido en el extremo 5' de la región de hebra homosentido adyacente; para nucleobases, A representa adenina, U representa uracilo, T representa timina, G
 5 representa guanina y C representa citosina (siempre que C represente 2'-O,4'-C-etileno puenteado-5-metilcitidina cuando C es ENA), y para ácidos nucleicos, (R) representa ARN, (D) representa ADN, (M) representa ARN 2'-OMe, (3M) representa ARN 3'-OMe, (F) representa ARN 2'-F, y (E) representa ENA; "" significa que el enlace entre los nucleósidos es un enlace fosforotioato (-P(=S)(OH)-), y el enlace entre los nucleósidos es un enlace
 10 fosfodiéster (-P(=O)(OH)-) si no se da una indicación específica; y cada uno de los residuos en la posición 3' del nucleótido en el extremo 3' de la región de la hebra homosentido, en la posición 5' del nucleótido en el extremo 5' de la región de la hebra antisentido y en la posición 3' del nucleótido en el extremo 3' de la hebra antisentido es un grupo hidroxilo.

47. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el oligonucleótido
 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 como un ingrediente activo.

48. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 47, caracterizada porque es para tratar o prevenir una enfermedad que se puede tratar o prevenir mediante la supresión de la expresión del receptor de transferrina 2.

20 49. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 48, caracterizada porque es para prevenir o tratar la anemia.

50. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 49, caracterizada porque la anemia es anemia asociada con inflamación crónica o anemia asociada con disfunción de la médula ósea.

5 51. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 50, caracterizada porque la anemia asociada con inflamación crónica es anemia asociada con una enfermedad autoinmunitaria, anemia asociada con una enfermedad infecciosa, anemia asociada con una enfermedad entérica inflamatoria, anemia asociada con insuficiencia cardíaca, anemia asociada con enfermedad renal crónica, anemia cancerosa o anemia asociada con enfermedad de Castleman.

10 52. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 50, caracterizada porque la anemia asociada con disfunción de la médula ósea es anemia asociada con mielofibrosis, anemia asociada con síndrome mielodisplásico, anemia asociada con leucemia mielomonocítica crónica o anemia asociada con mielosupresión quimioterapéutica.

15 53. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 52, caracterizada porque está destinada a un paciente que se somete a tratamiento con un fármaco para tratar la anemia, un fármaco para tratar una enfermedad que provoca anemia, o un fármaco para tratar el trastorno por sobrecarga de hierro.

20 54. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque el fármaco para tratar la anemia, el fármaco para tratar una enfermedad que provoca anemia o el fármaco para tratar el trastorno por sobrecarga de hierro es luspaterecept o ruxolitinib.

25 55. Un método para tratar o prevenir la anemia, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 a un sujeto.

56. El oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, para usarse en el tratamiento o prevención de anemia.

30 57. Uso del oligonucleótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 en la producción de la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 54.