

REIVINDICACIONES

La invención reivindicada es:

1. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión génica de *SNCA*, donde el oligonucleótido comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido, en donde la hebra de sentido y la hebra de antisentido forman una región dúplex, en donde la hebra de antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *SNCA* de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1683-2066, y en donde la región de complementariedad tiene al menos 15 nucleótidos contiguos de longitud.
2. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 1, en donde la hebra de sentido tiene 15 a 50 nucleótidos de longitud.
3. El oligonucleótido de ARNi de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la hebra de sentido tiene de 18 a 36 nucleótidos de longitud.
4. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la hebra de antisentido tiene de 15 a 30 nucleótidos de longitud.
5. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la hebra de antisentido tiene 22 nucleótidos de longitud y en donde la hebra de antisentido y la hebra de sentido forman una región dúplex de al menos 19 nucleótidos de longitud, opcionalmente al menos 20 nucleótidos de longitud.
6. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la región de complementariedad tiene al menos 19 nucleótidos contiguos de longitud.
7. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la región de complementariedad tiene al menos 20 nucleótidos contiguos de longitud.
8. Un oligonucleótido de ARNi bicatenario para reducir la expresión génica de *SNCA*, donde el oligonucleótido comprende:
 - (i) una hebra de antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una

secuencia diana de ARNm de SNCA, en donde la región de complementariedad se selecciona de las SEQ ID NO: 2067-2450 y

(ii) una hebra de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la hebra de antisentido, en donde las hebras de antisentido y sentido son hebras separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la hebra de antisentido.

9. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el extremo 3' de la hebra de sentido comprende un vástago-bucle establecido como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3-5 nucleótidos de longitud.

10. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 9, en donde L es un tribucle un tetrabucle.

11. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 10, en donde L es un tetrabucle.

12. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 11, en donde el tetrabucle comprende la secuencia 5'-GAAA-3'.

13. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde S1 y S2 tienen 1-10 nucleótidos de longitud y tienen la misma longitud.

14. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 13, en donde S1 y S2 son 1 nucleótido, 2 nucleótidos, 3 nucleótidos, 4 nucleótidos, 5 nucleótidos, 6 nucleótidos, 7 nucleótidos, 8 nucleótidos, 9 nucleótidos o 10 nucleótidos de longitud.

15. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 14, en donde S1 y S2 tienen 6 nucleótidos de longitud.

16. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 9-15, en donde el vástago-bucle comprende la secuencia 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1680).

17. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el oligonucleótido comprende un extremo romo.

18. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 17, en donde el extremo romo comprende el extremo 3' de la hebra de sentido.
19. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 17-18, en donde la hebra de sentido tiene 20-22 nucleótidos.
20. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 19, en donde la hebra de sentido tiene 20 nucleótidos.
21. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia saliente 3' de uno o más nucleótidos de longitud.
22. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 21, en donde el saliente comprende nucleótidos de purina.
23. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 21 o 22, en donde la secuencia saliente 3' tiene 2 nucleótidos de longitud.
24. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 23, en donde el saliente 3' se selecciona de AA, GG, AG y GA.
25. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 24, en donde el saliente es GG o AA.
26. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 25, en donde el saliente es GG.
27. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido modificado.
28. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 27, en donde el nucleótido modificado comprende una modificación 2'.
29. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 28, en donde la modificación 2' es una modificación que se selecciona de ácido 2'-aminoetilo, 2'-fluoro, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo y 2'-desoxi-2'-fluoro- β -d-arabinonucleico.

30. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 28-29, en donde la modificación es una modificación 2' que se selecciona de 2'-fluoro y 2'-O-metilo.

31. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 29-30, en donde de aproximadamente 18 % a aproximadamente 23 %, o 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 % o 23 % de los nucleótidos de la hebra de sentido comprenden la modificación 2'-fluoro.

32. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 29-30, en donde de aproximadamente 38 % a aproximadamente 43 %, o 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 % o 43 % de los nucleótidos de la hebra de sentido comprenden la modificación 2'-fluoro.

33. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en donde de aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 %, o 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 % de los nucleótidos de la hebra de antisentido comprenden la modificación 2'-fluoro.

34. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 29-33, en donde de aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 %, o 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 % de los nucleótidos del oligonucleótido comprenden la modificación 2'-fluoro.

35. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 29-33, en donde aproximadamente 35-45 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 % o 45 % de los nucleótidos del oligonucleótido comprenden la modificación 2'-fluoro.

36. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 29-35, en donde la hebra de sentido comprende 36 nucleótidos con las posiciones 1-36 de 5' a 3', en donde cada una de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17 comprende la modificación 2'-fluoro.

37. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 29-35, en donde la hebra de sentido comprende 20 nucleótidos con las posiciones 1-20 de 5' a 3', en donde cada una de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17 comprende la modificación 2'-fluoro.

38. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 29-37, en donde la hebra de antisentido comprende 22 nucleótidos con las posiciones 1-22 de 5' a 3', y en donde cada una de las

posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 14, 16 y 19 comprende la modificación 2'-fluoro.

39. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 31-38, en donde los nucleótidos restantes comprenden la modificación 2'-O-metilo.

40. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleotídico modificado.

41. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 40, en donde el al menos un enlace internucleotídico modificado es un enlace de fosforotioato.

42. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 41, en donde la hebra de antisentido comprende el enlace fosforotioato (i) entre las posiciones 1 y 2, y entre las posiciones 2 y 3; o (ii) entre las posiciones 1 y 2, entre las posiciones 2 y 3, y entre las posiciones 3 y 4, y en donde las posiciones se numeran 1-4 de 5' a 3'.

43. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 41 o 42, en donde la hebra de antisentido tiene 22 nucleótidos de longitud, y en donde la hebra de antisentido comprende el enlace fosforotioato entre las posiciones 20 y 21 y entre las posiciones 21 y 22, y en donde las posiciones se numeran 1-22 de 5' a 3'.

44. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 41-43, en donde la hebra de sentido comprende el enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, y en donde las posiciones se numeran 1-2 de 5' a 3'.

45. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 41-43, en donde la hebra de sentido tiene 20 nucleótidos de longitud, en donde la hebra de sentido comprende el enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, entre las posiciones 18 y 19 y entre las posiciones 19 y 20, y en donde las posiciones se numeran de 1-20 de 5' a 3'.

46. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el carbono 4' del azúcar del nucleótido 5' de la hebra de antisentido comprende un análogo de fosfato.

47. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 46, en donde el análogo de fosfato es fosfonato

de oximetilo, fosfonato de vinilo o fosfonato de malonilo, opcionalmente en donde el análogo de fosfato es un análogo de 4'-fosfato que comprende 4'-oximetilfosfonato.

48. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos un nucleótido del oligonucleótido se conjuga con uno o más ligandos de direccionamiento.

49. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 48, en donde cada ligando de direccionamiento comprende un carbohidrato, aminoazúcar, lípido, colesterol o polipéptido.

50. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 9-16 y 21-49, en donde el vástago-bucle comprende uno o más ligandos de direccionamiento conjugados con uno o más nucleótidos del vástago-bucle.

51. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 50, en el que el uno o más ligandos de direccionamiento se conjugan con uno o más nucleótidos del bucle (L).

52. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 51, en donde el bucle (L) comprende 4 nucleótidos numerados 1-4 de 5' a 3', en donde los nucleótidos en las posiciones 2, 3 y 4 comprenden, cada uno, uno o más ligandos de direccionamiento, y en donde los ligandos de direccionamiento son iguales o diferentes.

53. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 52, en donde cada ligando de direccionamiento comprende un resto de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

54. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 53, en donde el resto GalNAc es un resto GalNAc monovalente, un resto GalNAc bivalente, un resto GalNAc trivalente o un resto GalNAc tetravalente.

55. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 9-16 y 21-54, en donde hasta 4 nucleótidos del bucle (L) del vástago-bucle se conjugan cada uno con un resto GalNAc monovalente.

56. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 17-48, en donde el uno o más ligandos de direccionamiento es un resto lipídico.

57. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 56, en donde el resto lipídico se conjuga con el

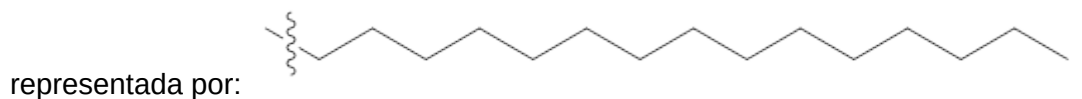
nucleótido del extremo 5' de la hebra de sentido.

58. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 56 o 57, en donde el resto lipídico es una cadena de hidrocarburo.

59. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 58, en donde la cadena de hidrocarburo es una cadena de hidrocarburo C₈-C₃₀.

60. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 58 o 59, en donde la cadena de hidrocarburo es una cadena de hidrocarburo C₁₆.

61. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 60, en donde la cadena de hidrocarburo C₁₆ está



62. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 56-61, en donde el resto lipídico se conjuga con el carbono 2' del anillo de ribosa del nucleótido del extremo 5'.

63. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-62, en donde la región de complementariedad es completamente complementaria a la secuencia diana de ARNm de SNCA en las posiciones de nucleótidos 2-8 de la hebra de antisentido, y en donde las posiciones de nucleótidos se numeran de 5' a 3'.

64. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-62, en donde la región de complementariedad es completamente complementaria a la secuencia diana de ARNm de SNCA en las posiciones de nucleótidos 2-11 de la hebra de antisentido, y en donde las posiciones de nucleótidos se numeran de 5' a 3'.

65. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64, en donde la hebra de sentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1537-1571 y 1681.

66. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1572-1606.

67. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, en donde la hebra de sentido y la hebra de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1537 y 1572, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1538 y 1573, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1539 y 1574, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1541 y 1576, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1542 y 1577, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1543 y 1578, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1545 y 1580, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1547 y 1582, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1548 y 1583, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1549 y 1584, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1550 y 1585, respectivamente;
- o) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1554 y 1589, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1555 y 1590, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1556 y 1591, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1557 y 1592, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1558 y 1593, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1559 y 1594, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1561 y 1596, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1562 y 1597, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1563 y 1598, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1567 y 1602, respectivamente;

- ff) SEQ ID NO: 1568 y 1603, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1569 y 1604, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1571 y 1606, respectivamente; y
- jj) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente.

68. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, en donde la hebra de sentido y la hebra de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1540 y 1575, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1544 y 1579, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1546 y 1581, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1552 y 1587, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1558 y 1594, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1565 y 1600, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1566 y 1601, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y
- m) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente.

69. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, en donde la hebra de sentido y las hebras de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1553 y 1588, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1560 y 1595, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1564 y 1599, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1551 y 1586, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1570 y 1605, respectivamente; y,
- f) SEQ ID NO: 1681 y 1586, respectivamente.

70. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, en donde la hebra de

sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1553, y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1588.

71. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1560, y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1595.

72. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1564, y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1599.

73. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1551, y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1586.

74. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1570, y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1605.

75. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1681, y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1586.

76. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-64, en donde la hebra de antisentido tiene 22 nucleótidos de longitud.

77. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 76, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 1588, 1595, 1599, 1586 y 1605.

78. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-64 y 76-77, en donde la hebra de sentido comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona de SEQ ID NO: 1865, 1721, 1847, 1846 y 1955.

79. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-64 y 76-78, en donde la hebra de sentido tiene 36 nucleótidos de longitud.

80. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 79, en donde la hebra de sentido comprende una secuencia de nucleótidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 1553, 1560, 1564, 1551 y 1570.

81. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-64, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1607-1641 y 1682.

82. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 y 81, en donde la hebra de antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1642-1676.

83. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-64, en donde la hebra de sentido y la hebra de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1607 y 1642, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1608 y 1643, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1609 y 1644, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1610 y 1645, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1611 y 1646, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1612 y 1647, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1613 y 1648, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1614 y 1649, respectivamente;
- i) SEQ ID NO: 1615 y 1650, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1616 y 1651, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1617 y 1652, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1618 y 1653, respectivamente;
- m) SEQ ID NO: 1619 y 1654, respectivamente;
- n) SEQ ID NO: 1620 y 1655, respectivamente;

- o) SEQ ID NO: 1621 y 1656, respectivamente;
- p) SEQ ID NO: 1622 y 1657, respectivamente;
- q) SEQ ID NO: 1623 y 1658, respectivamente;
- r) SEQ ID NO: 1624 y 1659, respectivamente;
- s) SEQ ID NO: 1625 y 1660, respectivamente;
- t) SEQ ID NO: 1626 y 1661, respectivamente;
- u) SEQ ID NO: 1627 y 1662, respectivamente;
- v) SEQ ID NO: 1628 y 1663, respectivamente;
- w) SEQ ID NO: 1629 y 1664, respectivamente;
- x) SEQ ID NO: 1630 y 1665, respectivamente;
- y) SEQ ID NO: 1631 y 1666, respectivamente;
- z) SEQ ID NO: 1632 y 1667, respectivamente;
- aa) SEQ ID NO: 1633 y 1668, respectivamente;
- bb) SEQ ID NO: 1634 y 1669, respectivamente;
- cc) SEQ ID NO: 1635 y 1670, respectivamente;
- dd) SEQ ID NO: 1636 y 1671, respectivamente;
- ee) SEQ ID NO: 1637 y 1672, respectivamente;
- ff) SEQ ID NO: 1638 y 1673, respectivamente;
- gg) SEQ ID NO: 1639 y 1674, respectivamente;
- hh) SEQ ID NO: 1640 y 1675, respectivamente;
- ii) SEQ ID NO: 1641 y 1676, respectivamente; y
- jj) SEQ ID NO: 1682 y 1656, respectivamente.

84. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-64, en donde la hebra de sentido y la hebra de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1610 y 1645, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1614 y 1649, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1616 y 1651, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1621 y 1656, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1622 y 1657, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 1623 y 1658, respectivamente;
- g) SEQ ID NO: 1629 y 1664, respectivamente;
- h) SEQ ID NO: 1630 y 1665, respectivamente;

- i) SEQ ID NO: 1634 y 1669, respectivamente;
- j) SEQ ID NO: 1635 y 1670, respectivamente;
- k) SEQ ID NO: 1636 y 1671, respectivamente;
- l) SEQ ID NO: 1640 y 1675, respectivamente; y
- m) SEQ ID NO: 1682 y 1656, respectivamente.

85. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-64, en donde la hebra de sentido y la hebra de antisentido comprenden secuencias de nucleótidos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 1623 y 1658, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 1630 y 1665, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 1634 y 1669, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 1621 y 1656, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 1640 y 1675, respectivamente; y
- f) SEQ ID NO: 1682 y 1656, respectivamente.

86. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1623, y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1658.

87. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1630, y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1665.

88. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1634, y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1669.

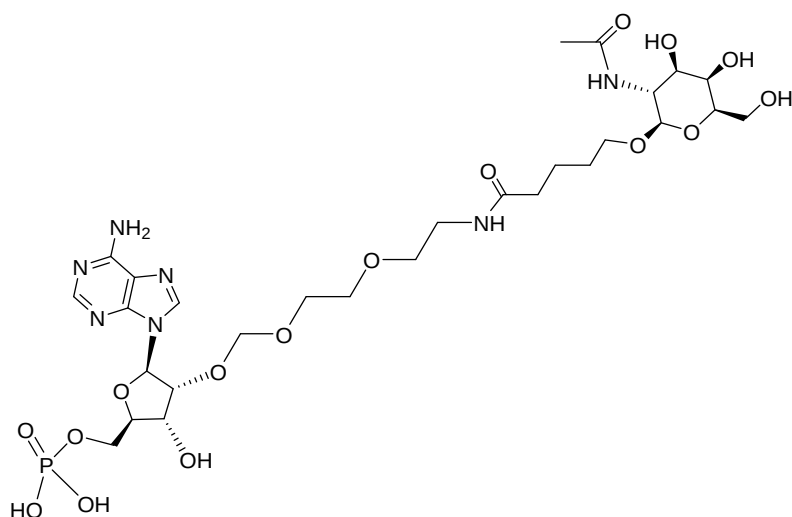
89. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1621, y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO:

1656.

90. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1640, y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1676.

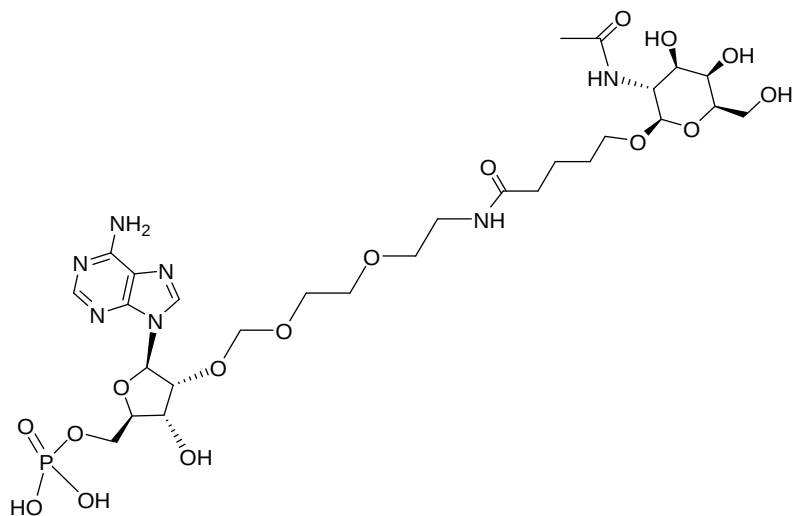
91. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1682, y en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1656.

92. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 1, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia 5'-[mCs][mA][fG][mC][fA][mG][mU][fG][mA][fU][mU][fG][fA][mA][fG][mU][fA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 1623), en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fA][fU][fA][mC][fU][mU][mC][fA][mA][mU][mC][fA][mC][fU][mG][mC][fU][mGs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1658), y en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =

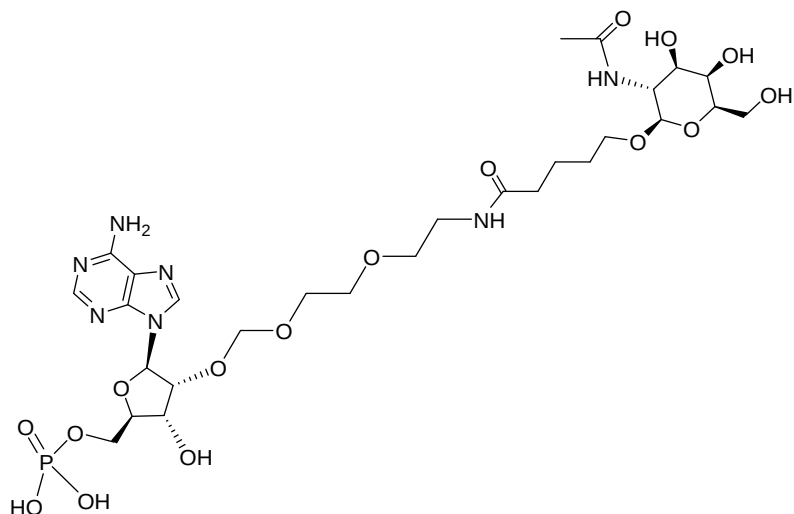


93. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 1, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia 5'-[mAs][mG][fA][mG][fC][mA][mA][fG][mU][fG][mA][fC][fA][mA][fA][mU][fG][mU][mU]

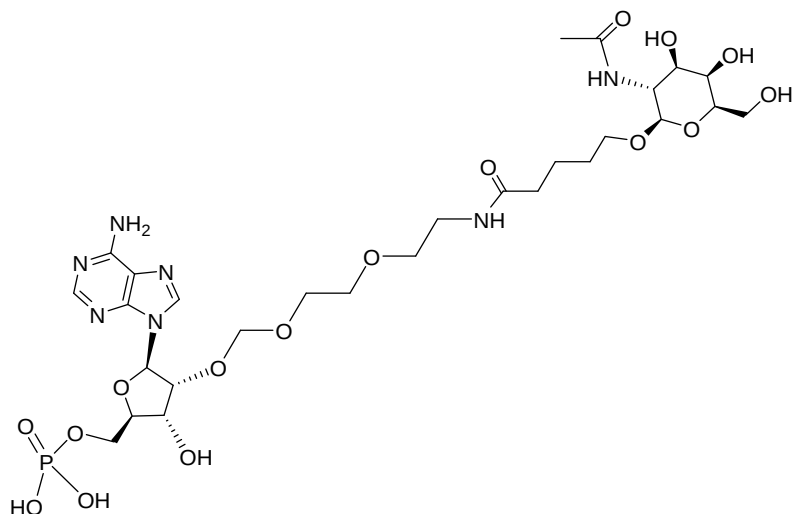
[mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 1630), en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fA][fC][fA][mU][fU][mU][mG][fU][mC][mA][mC][fU][mU][fG][mC][mU][fC][mUs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1665), y en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =



94. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 1, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia 5'-[mAs][mG][fU][mC][fA][mU][mG][fA][mC][fA][mU][fU][mC][fU][mC][fA][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 1634), en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia 5'- [MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fU][fU][fG][mA][fG][mA][mA][fA][mU][mG][mU][fC][mA][fU][mG][mA][fC][mUs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1669), y en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =

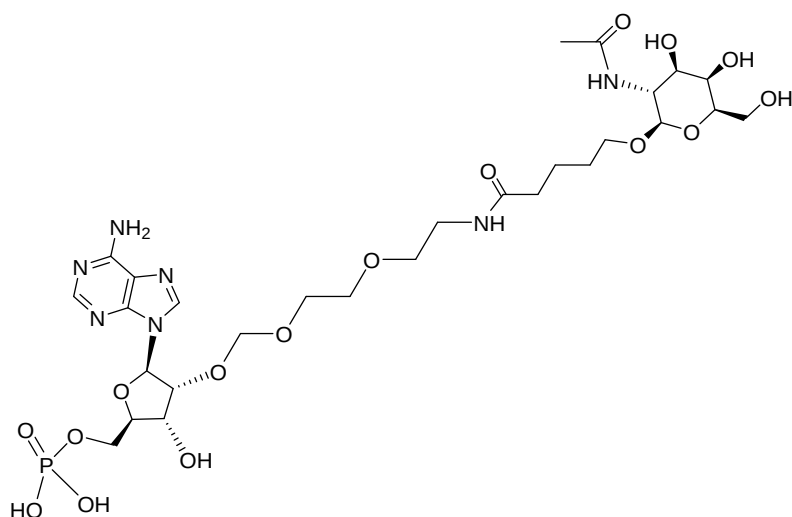


95. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 1, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia 5'-[mCs][mA][fG][mU][fC][mA][mU][fG][mA][fC][mA][fU][fU][mU][fC][mU][fC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]- 3' (SEQ ID NO: 1621), en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fU][fG][fA][mG][fA][mA][mA][fU][mG][mU][mC][fA][mU][fG][mA][mC][fU][mGs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1656), y en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =

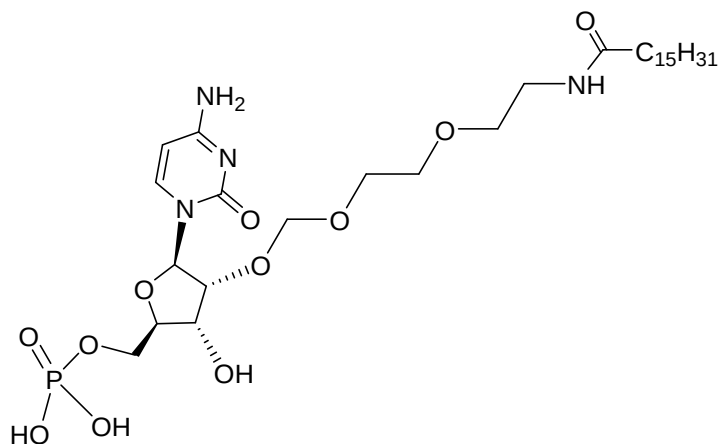


96. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 1, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia 5'-[mAs][mG][fU][mU][fG][mU][mU][fA][mG][fU][mG][fA][fU][mU][fU][mG][fC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-

GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 1640), en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fA][fG][fC][mA][fA][mA][mU][fC][mA][mC][mU][fA][mA][fC][mA][mA][fC][mUs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1675), y en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =



97. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 1, en donde la hebra de sentido comprende la secuencia 5'-[ademCs-C₁₆][mA][fG][mU][fC][mA][mU][fG][mA][fC][mA][fU][fU][mU][fC][mU][fC][mAs][mAs][mA]-3' (SEQ ID NO: 1682), en donde la hebra de antisentido comprende la secuencia 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fU][fG][fA][mG][fA][mA][mA][fU][mG][mU][mC][fA][mU][fG][mA][mC][fU][mGs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1656), y en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU = 2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y [ademCs-C₁₆]=



98. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 97, y un portador, agente de administración o excipiente farmacéuticamente aceptable.

99. Un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA*, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-97, o composición farmacéutica de la reivindicación 98, para tratar así al sujeto.

100. Un método para administrar un oligonucleótido a un sujeto, donde el método comprende administrarle al sujeto la composición farmacéutica de la reivindicación 98.

101. Un método para reducir la expresión génica de *SNCA* en una célula, una población de células o un sujeto, donde el método comprende las etapas de:

- i. poner en contacto la célula o la población de células con el oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 97, o la composición farmacéutica de la reivindicación 98; o
- ii. administrar al sujeto el oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 97, o la composición farmacéutica de la reivindicación 98.

102. El método de la reivindicación 101, en donde reducir la expresión génica de *SNCA* comprende reducir una cantidad o nivel de ARNm de *SNCA*, una cantidad o nivel de proteína de *SNCA*, una actividad/función de *SNCA* o una combinación de estos.

103. El método de la reivindicación 101 o 102, en donde el sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA*.

104. El método de la reivindicación 99 o 103, en donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA* es atrofia sistémica múltiple, demencia con cuerpos de Lewy o enfermedad de Parkinson.

105. El método de cualquiera de las reivindicaciones 99-104, en donde la expresión génica de *SNCA* se reduce en el tejido de una o más regiones del sistema nervioso central (SNC), y en donde el tejido está asociado con la enfermedad de Parkinson.

106. El método de la reivindicación 105, en donde el tejido asociado con la enfermedad de Parkinson

se selecciona de: putamen, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia y médula.

107. El método de cualquiera de las reivindicaciones 99-104, en donde la expresión génica de *SNCA* se reduce en el tejido de una o más regiones del sistema nervioso central (SNC), y en donde el tejido está asociado con la atrofia del sistema múltiple.

108. El método de la reivindicación 107, en donde el tejido asociado con atrofia sistémica múltiple se selecciona de: núcleo caudado, putamen, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia, corteza cerebelosa, sustancia blanca cerebelosa, médula, médula espinal cervical, médula espinal torácica y médula espinal lumbar.

109. El método de cualquiera de las reivindicaciones 99-104, en donde la expresión génica de *SNCA* se reduce en una o más regiones del sistema nervioso central (SNC) que se seleccionan de: médula espinal cervical, médula espinal torácica, médula espinal lumbar, corteza frontal, corteza temporal, cerebelo, mesencéfalo, corteza occipital, corteza parietal, hipocampo, núcleo caudado, tálamo, tronco encefálico, corteza motora, globus pallidus, mesencéfalo tegmentum, sustancia negra, protuberancia, sustancia blanca del cerebelo y núcleo dentado del cerebelo.

110. El método de cualquiera de las reivindicaciones 99-109, en donde el oligonucleótido de ARNi, o composición farmacéutica, se administra en combinación con una segunda composición o agente terapéutico.

111. Uso del oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 97, o la composición farmacéutica de la reivindicación 98, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA*.

112. El oligonucleótido de ARNi de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 97, o la composición farmacéutica de la reivindicación 98, para su uso, o adaptable para su uso, en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA*.

113. Un kit que comprende el oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 97, un portador opcional farmacéuticamente aceptable y un prospecto que comprende instrucciones para la administración a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA*.

114. El uso de la reivindicación 111, el oligonucleótido de ARNi o composición farmacéutica para su uso, o adaptable para su uso, de la reivindicación 112, o el kit de la reivindicación 113, en donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con la expresión génica de *SNCA* es atrofia sistémica múltiple, demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson.