

REIVINDICACIONES

1. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de serina proteasa transmembrana 6 (*TMPRSS6*), el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde la hebra sentido y la hebra antisentido forman una región híbrida, en donde la hebra antisentido comprende al menos 20 nucleótidos contiguos de una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 600, y en donde la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *TMPRSS6*, la región de complementariedad es de al menos 18 nucleótidos contiguos.
2. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la región de complementariedad es de al menos 19 nucleótidos contiguos.
3. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 844, opcionalmente en donde la hebra sentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 579.
4. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la hebra antisentido comprende al menos 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 600, en donde opcionalmente la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 600.
5. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido modificado, opcionalmente en donde todos los nucleótidos del oligonucleótido son nucleótidos modificados.
6. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde

la hebra sentido comprende 36 nucleótidos y la hebra antisentido comprende 22 nucleótidos, los nucleótidos de cada una de las hebras se numeran de 5' a 3';

todas las posiciones 1-7, 12-27 y 31-36 de la hebra sentido y las posiciones 1, 6, 8, 9, 11-13 y 15-22 de la hebra antisentido comprenden una modificación 2'-O-metilo (2'-OMe); y

todas las posiciones 8-11 de la hebra sentido y 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 de la hebra antisentido comprenden una modificación 2'-flúor (2'-F).

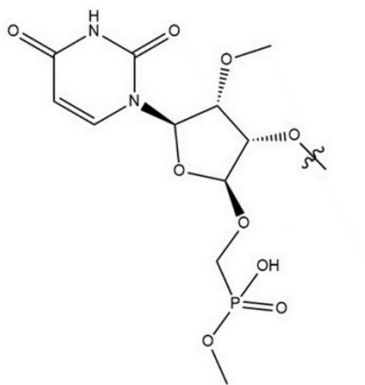
7. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde

la hebra antisentido comprende 22 nucleótidos;

los nucleótidos de cada una de las hebras se numeran de 5' a 3'; y

se proporciona un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2 de la hebra sentido, y entre las posiciones 1 y 2, entre las posiciones 2 y 3, entre las posiciones 3 y 4, entre las posiciones 20 y 21 y entre las posiciones 21 y 22 de la hebra antisentido.

8. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde un nucleótido 5'-terminal de la hebra antisentido comprende una estructura de acuerdo con la sustancia química 1a (MeFosfonato-4O-mU):



9. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la hebra sentido cerca del extremo 3' comprende un tallo-lazo establecido como S1-Lp-S2, en donde S1 es complementario con S2 y en donde Lp forma un lazo de 3-5 nucleótidos de longitud entre S1 y S2.

10. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el lazo Lp tiene 4 nucleótidos de longitud, y en donde el segundo, tercer y cuarto nucleótidos del lazo Lp de 5' a 3' se conjugan cada uno a un resto de N-acetilgalactosamina (GalNAc) monovalente.

11. El oligonucleótido de ARNi de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la hebra antisentido comprende un saliente 3' de uno o más nucleótidos de purina de longitud, y opcionalmente en donde el saliente 3' es 5'-GG-3'.

12. Un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión de TMPRSS6, el oligonucleótido comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, en donde

la hebra sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5' -
[mGs][mG][mU][mG][mC][mU][mA][fC][fU][fC][fU][mG][mG][mU][mA][mU][mU][m
U][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: 621), y

en donde la hebra antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de
5' - [MeFosfonato-4O-
mUs][fGs][fAs][fA][fA][mU][fA][mC][mC][fA][mG][mA][mG][fU][mA][mG][mC][mA]
[mC][mCs][mGs][mG] - 3' (SEQ ID NO: 642), en donde mC, mA, mG, mU=ribonucleósidos
2'-OMe; fA, fC, fG, fU=ribonucleósidos 2'-F; s=fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc
=

- 4