

COMPUESTOS SELECTIVOS DE ALELO Y MÉTODOS PARA MODULAR LA EXPRESIÓN DE HUNTINGTINA

Listado de secuencias

[0001] La presente solicitud se presenta junto con un listado de secuencias en formato electrónico. El listado de secuencias se proporciona como un archivo titulado BIOL0471SEQ.xml, creado el 31 de enero de 2024, con un tamaño de 262 KB. La información en formato electrónico del listado de secuencias se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia.

Campo

[0002] Se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para reducir selectivamente la cantidad o actividad de un ARN de huntingtina (HTT) que comprende SNP rs7685686 en una célula o sujeto, y en ciertos casos reducir la cantidad de una proteína huntingtina mutante (mHTT) codificada por HTT que comprende SNP rs7685686 en una célula o sujeto. Tales compuestos y composiciones farmacéuticas son selectivos sobre HTT natural o ácidos nucleicos no diana tales como receptor 1 de la proteína morfogenética ósea (BMPRI). Tales compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos también son útiles para mejorar al menos un síntoma o característica de la enfermedad de Huntington (EH). Tales síntomas o características de la enfermedad de Huntington incluyen, entre otros, atrofia cerebral, atrofia muscular, degeneración nerviosa, movimientos incontrolados, convulsiones, temblores, ansiedad, pérdida de memoria y depresión.

Antecedentes

[0003] La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno autosómico dominante causado por la expansión de una región de repetición de trinucleótidos citosina-adenina-guanina (CAG) en HTT (también conocido

como transcripción interesante 15 o *IT15*), el gen que codifica la proteína huntingtina (proteína HTT). La región de repetición CAG expandida resultante codifica un tracto de poliglutamina (PoliQ) anormalmente largo en la proteína HTT, lo que da lugar a la expresión de una proteína HTT mutante (mHTT). Como resultado de la longitud excesiva de poliglutamina, la proteína mHTT forma agregados en el citoplasma y el núcleo de las neuronas del SNC (Davies et al., *Cell* 1997, **90**:537–548). Debido a su inestabilidad genómica, la región de repetición CAG expandida puede expandirse aún más con la edad y durante la transmisión meiótica para incluir repeticiones CAG adicionales. Las personas con 27 a 35 repeticiones CAG generalmente no desarrollan EH, pero sus hijos corren el riesgo de desarrollar EH. Las personas con 35 a 60 repeticiones CAG generalmente experimentan EH con inicio en la edad adulta. Las personas con más de 60 repeticiones CAG generalmente desarrollan EH juvenil, y experimentan síntomas de EH antes de los 20 años. Las personas con una cantidad normal de repeticiones CAG (<27) no se consideran en riesgo de desarrollar EH.

[0004] Además de la presencia de una región de repetición CAG expandida, el gen HTT puede comprender además uno o más polimorfismos de nucleótidos simples (SNP) relacionados con la enfermedad. Un SNP ilustrativo relacionado con la enfermedad es rs7685686, que tiene un nucleótido A en lugar de un nucleótido G en esta posición. Otros SNP ilustrativos relacionados con la enfermedad incluyen, entre otros, rs362271, rs362272, rs362273, rs362307, rs362331, rs363099, rs2798296, rs1263309, rs762855, rs6446723, rs2298969, rs7691627, rs6844859, rs4690073, rs2024115, rs16843804, rs363064, rs363088, y rs4690072 (Carroll, et al., *Mol Ther.* 2011, **19**: 2178-2185; Skotte, et al., *PLOS ONE* 2014, 9: e107434).

[0005] En la actualidad, existe una falta de opciones aceptables para tratar la enfermedad de Huntington. Por lo tanto, un objetivo del presente

documento es proporcionar compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de uso para el tratamiento de la EH.

Compendio

5 [0006] En el presente documento se proporcionan compuestos,
composiciones farmacéuticas y métodos de uso para reducir
selectivamente la cantidad o actividad de un ARN de HTT que comprende
SNP rs7685686, y en ciertas modalidades reducir la cantidad de una
proteína mHTT codificada por HTT que comprende SNP rs7685686 en una
10 célula o sujeto. En ciertas modalidades, el sujeto tiene EH. Los compuestos
y las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente
documento reducen selectivamente la cantidad o actividad de la variante de
HTT que comprende SNP rs7685686 sobre HTT natural o sobre un ácido
nucleico no diana tal como BMPR1. En ciertas modalidades, los
15 compuestos útiles para reducir selectivamente la cantidad o actividad de un
ARN de HTT que comprende SNP rs7685686 son compuestos
oligoméricos. En ciertas modalidades, los compuestos útiles para reducir
selectivamente la cantidad o actividad de un ARN de HTT que comprende
SNP rs7685686 sobre HTT natural o sobre BMPR1 son compuestos
20 oligoméricos. En ciertas modalidades, los compuestos útiles para reducir
selectivamente la cantidad o actividad de un ARN de HTT que comprende
SNP rs7685686 son oligonucleótidos modificados. En ciertas modalidades,
los compuestos útiles para reducir selectivamente la cantidad o actividad de
un ARN de HTT que comprende SNP rs7685686 sobre HTT natural o sobre
25 BMPR1 son oligonucleótidos modificados. En ciertas modalidades, los
compuestos útiles para reducir la cantidad de una proteína mHTT
codificada por HTT que comprende SNP rs7685686 son compuestos
oligoméricos. En ciertas modalidades, los compuestos útiles para reducir la
cantidad de una proteína mHTT codificada por HTT que comprende SNP
30 rs7685686 son oligonucleótidos modificados.

[0007] También se proporcionan métodos útiles para mejorar al menos un síntoma o característica de la EH. En ciertas modalidades, el síntoma o característica incluye atrofia cerebral, atrofia muscular, degeneración nerviosa, movimientos incontrolados, convulsiones, temblores, ansiedad, pérdida de memoria o depresión. En ciertas modalidades, la mejora de uno o más de estos síntomas o características produce una reducción o enlentecimiento de la atrofia cerebral, una reducción o enlentecimiento de la atrofia muscular, un enlentecimiento de la degeneración nerviosa, una reducción de los movimientos incontrolados, una reducción de las convulsiones, una reducción de los temblores, una reducción de la ansiedad, una mejora de la memoria o una reducción de la depresión.

Descripción detallada

[0008] Se entenderá que tanto la descripción general que antecede como la descripción detallada a continuación son únicamente ilustrativas y explicativas, pero no son restrictivas. En el presente documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Como se utiliza en el presente documento, 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", no es limitativo. Asimismo, términos tales como "elemento" o "componente" abarcan tanto elementos como componentes que comprenden una unidad como elementos y componentes que comprenden más de una subunidad a menos que se indique lo contrario.

[0009] Los títulos de las secciones que se utilizan en el presente documento tienen únicamente fines de organización y no se debe interpretar que limiten la materia descrita. Todos los documentos o partes de documentos citados en esta solicitud que incluyen, entre otros, patentes, solicitudes de patente, artículos, libros y tratados, se incorporan a la presente de manera

expresa mediante esta referencia, tanto las partes del documento que se mencionan en la presente como en su totalidad.

DEFINICIONES

5 [0010] A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura utilizada en relación con la química analítica, química sintética orgánica y química medicinal y farmacéutica descritas en el presente documento, así como sus procedimientos y técnicas, es la que se conoce y utiliza comúnmente en la técnica. Cuando se permita, todas las patentes,
10 solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones y otros datos mencionados a lo largo de la descripción se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad.

[0011] A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

15 [0012] Como se utiliza en el presente documento, un "2'-desoxinucleósido" hace referencia a un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-H(H) desoxirribosilo. En ciertas modalidades, un 2'-desoxinucleósido es un 2'-β-D-desoxinucleósido y comprende un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo, que tiene la configuración β-D-ribosilo que se encuentra en los ácidos
20 desoxirribonucleicos (ADN) naturales. En ciertas modalidades, un 2'-desoxinucleósido o un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-desoxirribosilo no modificado puede comprender una nucleobase modificada o puede comprender una nucleobase de ARN (uracilo).

[0013] Como se utiliza en el presente documento, "2'-MOE" hace referencia
25 a un grupo 2'-OCH₂CH₂OCH₃ en lugar del grupo 2'-OH de un resto de azúcar ribosilo. Un "resto de azúcar 2'-MOE" hace referencia a un resto de azúcar con un grupo 2'-OCH₂CH₂OCH₃ en lugar del grupo 2'-OH de un resto de azúcar ribosilo. A menos que se indique lo contrario, un resto de azúcar 2'-MOE está en la configuración β-D. "MOE" hace referencia a O-metoxietilo.
30

[0014] Como se utiliza en el presente documento, "nucleósido 2'-MOE" o "nucleósido 2'-O(CH₂)₂OCH₃" hace referencia a un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-MOE (o resto de azúcar ribosilo 2'-OCH₂CH₂OCH₃).

5 [0015] Como se utiliza en el presente documento, "2'-OMe" hace referencia a un grupo 2'-OCH₃ en lugar del grupo 2'-OH de un resto de azúcar ribosilo. Un "resto de azúcar 2'-O-metilo" hace referencia a un resto de azúcar con un grupo 2'-OCH₃ en lugar del grupo 2'-OH de un resto de azúcar ribosilo. A menos que se indique lo contrario, un 2'-OMe tiene la configuración
10 estereoquímica β-D ribosilo.

[0016] Como se utiliza en el presente documento, "nucleósido 2'-OMe" hace referencia a un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-OMe.

[0017] Como se utiliza en el presente documento, "2'-F" hace referencia a un grupo 2'-fluoro en lugar del grupo 2'-OH de un resto de azúcar
15 furanosilo. Un "resto de azúcar 2'-F" hace referencia a un resto de azúcar con un grupo 2'-F en lugar del grupo 2'-OH de un resto de azúcar furanosilo. A menos que se indique lo contrario, un resto de azúcar 2'-F está en la configuración β-D-ribosilo.

[0018] Como se utiliza en el presente documento, "nucleósido 2'-F" hace
20 referencia a un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-F modificado.

[0019] Como se utiliza en el presente documento, "nucleósido sustituido en 2'" hace referencia a un nucleósido que comprende un resto de azúcar furanosilo sustituido en 2'. Como se utiliza en el presente documento,
25 "sustituido en 2'" en referencia a un resto de azúcar significa un resto de azúcar que comprende al menos un grupo sustituyente en 2' distinto de H u OH.

[0020] Como se utiliza en el presente documento, "5-metilcitosina" hace
30 referencia a una citosina modificada con un grupo metilo unido a la posición 5. Una 5-metilcitosina es una nucleobase modificada.

[0021] Como se utiliza en el presente documento, "resto de azúcar abásico" hace referencia un resto de azúcar que no está unido a una nucleobase. Tales restos de azúcar abásicos se denominan en ocasiones en la técnica "nucleósidos abásicos".

5 [0022] Como se utiliza en el presente documento, "administración" o "administrar" hace referencia a proporcionar un agente farmacéutico o composición a un sujeto.

[0023] Como se utiliza en el presente documento, "mejorar" en referencia a un tratamiento significa la mejora de al menos un síntoma o característica en relación con el mismo síntoma o característica en ausencia del
10 tratamiento. En ciertas modalidades, la mejora es la reducción de la gravedad o frecuencia de un síntoma o característica, o la aparición tardía o el enlentecimiento de la progresión de la gravedad o frecuencia de un síntoma o característica. En ciertas modalidades, el síntoma o característica
15 es atrofia cerebral, atrofia muscular, degeneración nerviosa, movimientos incontrolados, convulsiones, temblores, ansiedad, pérdida de memoria o depresión. La progresión o la gravedad de los indicadores puede determinarse mediante mediciones subjetivas u objetivas, conocidas por los expertos en la técnica.

20 [0024] Como se utiliza en el presente documento, "actividad antisentido" hace referencia a cualquier cambio detectable y/o medible atribuible a la hibridación de un compuesto antisentido con su ácido nucleico diana. En ciertas modalidades, la actividad antisentido es una disminución en la cantidad o expresión de un ácido nucleico diana o proteína codificada por tal ácido nucleico diana en comparación con los niveles de ácido nucleico
25 diana o niveles de proteína diana en ausencia del compuesto antisentido.

[0025] Como se utiliza en el presente documento, "agente antisentido" hace referencia a un compuesto antisentido y opcionalmente una o más características adicionales, tales como un compuesto de sentido.

[0026] Como se utiliza en el presente documento, "compuesto antisentido" hace referencia a un oligonucleótido antisentido y opcionalmente una o más características adicionales, tales como un grupo conjugado.

5 [0027] Como se utiliza en el presente documento, "compuesto de sentido" hace referencia a un oligonucleótido de sentido y opcionalmente una o más características adicionales, tales como un grupo conjugado.

[0028] Como se utiliza en el presente documento, "oligonucleótido antisentido" hace referencia a un oligonucleótido, que incluye la porción de oligonucleótido de un compuesto antisentido, que es capaz de hibridarse a
10 un ácido nucleico diana y es capaz de al menos una actividad antisentido. Los oligonucleótidos de antisentido incluyen, entre otros, oligonucleótidos de ARNi antisentido y oligonucleótidos de ARNasa H antisentido.

[0029] Como se utiliza en el presente documento, "oligonucleótido de sentido" hace referencia a un oligonucleótido, que incluye la porción de
15 oligonucleótido de un compuesto de sentido, que es capaz de hibridarse con un oligonucleótido antisentido. Los oligonucleótidos de sentido incluyen, entre otros, oligonucleótidos de ARNi de sentido.

[0030] Como se utiliza en el presente documento, "nucleósido bicíclico" o "BNA" hace referencia a un nucleósido que comprende un resto de azúcar
20 bicíclico.

[0031] Como se utiliza en el presente documento, "azúcar bicíclico" o "resto de azúcar bicíclico" hace referencia a un resto de 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, para formar así una
25 estructura bicíclica. En ciertas modalidades, el primer anillo del resto de azúcar bicíclico es un resto de azúcar furanosilo. En ciertas modalidades, el resto de azúcar furanosilo es un resto de azúcar ribosilo. En ciertas modalidades, el resto de azúcar bicíclico no comprende un resto de azúcar furanosilo.

[0032] Como se utiliza en el presente documento, "romo" o "de extremo romo", con referencia a un dúplex formado por dos oligonucleótidos, hace referencia a que no existen nucleótidos no emparejados terminales (es decir, no hay nucleótidos proyectados). Uno o ambos extremos de un agente de ARNi bicatenario pueden ser romos.

[0033] Como se utiliza en el presente documento, "resto que se dirige a células" hace referencia a un resto conjugado o una porción de un resto conjugado que es capaz de unirse a un tipo celular particular o a tipos celulares particulares.

[0034] Como se utiliza en el presente documento, "líquido cefalorraquídeo" o "CSF" hace referencia al líquido que llena el espacio alrededor del cerebro y la médula espinal. "Líquido cefalorraquídeo artificial" o "aCSF" hace referencia a un líquido preparado o fabricado que tiene ciertas propiedades (por ejemplo, osmolaridad, pH y/o electrolitos) similares al líquido cefalorraquídeo y es biocompatible con el CSF.

[0035] Como se utiliza en el presente documento, "enriquecida quiralmemente" en referencia a una población significa una pluralidad de moléculas de fórmula molecular idéntica, en donde el número o porcentaje de moléculas dentro de la población que contiene una configuración estereoquímica particular en un centro quiral particular es mayor que el número o porcentaje de moléculas que se espera que contenga la misma configuración estereoquímica particular en el mismo centro quiral particular dentro de la población si el centro quiral particular fuera estereoaleatorio como se define en el presente documento. Las poblaciones enriquecidas quiralmemente de las moléculas que tienen múltiples centros quirales dentro de cada molécula pueden contener uno o más centros quirales estereoaleatorios. En ciertas modalidades, las moléculas son oligonucleótidos modificados. En ciertas modalidades, las moléculas son compuestos oligoméricos que comprenden oligonucleótidos modificados. En ciertas modalidades, el centro quiral se encuentra en el átomo de fósforo

de un enlace internucleósido fosforotioato. En ciertas modalidades, el centro quiral se encuentra en el átomo de fósforo de un enlace internucleósido mesil fosforamidato.

[0036] Como se utiliza en el presente documento, "resto escindible" hace referencia a un enlace o grupo de átomos que se escinde al ser administrado a un sujeto, por ejemplo, dentro de una célula, un sujeto o un ser humano.

[0037] Como se utiliza en el presente documento, "complementario/a" con referencia a un oligonucleótido significa que al menos 70 % de las nucleobases del oligonucleótido o una o más porciones de este y las nucleobases de otro ácido nucleico o una o más porciones de este son capaces de formar enlaces de hidrógeno entre sí cuando la secuencia de nucleobases del oligonucleótido y el otro ácido nucleico se alinean en direcciones opuestas. Como se utiliza en el presente documento, "nucleobases complementarias" hace referencia a nucleobases que son capaces de formar enlaces de hidrógeno entre sí. Los pares de nucleobases complementarias incluyen adenina (A) y timina (T), adenina (A) y uracilo (U), citosina (C) y guanina (G), 5-metilcitosina (^mC) y guanina (G). Se conocen en la técnica ciertas nucleobases modificadas que se emparejan con nucleobases no modificadas o con otras nucleobases modificadas. Por ejemplo, inosina puede emparejarse con adenosina, citosina o uracilo. Los oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos complementarios no necesitan tener complementariedad de nucleobases en cada nucleósido. Por el contrario, se toleran algunos errores de emparejamiento. Como se utiliza en el presente documento, "totalmente complementario" o "100 % complementario" en referencia a un oligonucleótido o a una porción de este, significa que el oligonucleótido o la porción de este, es complementario a otro oligonucleótido o ácido nucleico en cada nucleobase del más corto de los dos oligonucleótidos, o en cada nucleósido si los oligonucleótidos tienen la misma longitud.

[0038] Como se utiliza en el presente documento, "región complementaria" en referencia a un oligonucleótido es el intervalo de nucleobases del oligonucleótido que es complementario con un segundo oligonucleótido o ácido nucleico diana.

5 [0039] Como se utiliza en el presente documento, "grupo conjugado" hace referencia a un grupo de átomos unido directamente a un oligonucleótido que confiere al menos una propiedad al oligonucleótido conjugado resultante. Los grupos conjugados comprenden un resto conjugado y un enlazador conjugado que une el resto conjugado al oligonucleótido.

10 [0040] Como se utiliza en el presente documento, "enlazador conjugado" hace referencia a un enlace simple o un grupo de átomos que comprende al menos un enlace que conecta un resto conjugado con un oligonucleótido.

[0041] Como se utiliza en el presente documento, "resto conjugado" hace referencia a un grupo de átomos que al unirse covalentemente a una
15 molécula modifica una o más propiedades de tal molécula en comparación con la molécula idéntica que carece del resto conjugado, en donde tales propiedades incluyen, entre otras, farmacodinámica, farmacocinética, estabilidad, unión, absorción, distribución tisular, distribución celular, absorción celular, carga y aclaramiento.

20 [0042] Como se utiliza en el presente documento, "contiguo" en el contexto de un oligonucleótido se refiere a nucleósidos, nucleobases, restos de azúcar o enlaces internucleósidos que son inmediatamente adyacentes entre sí. Por ejemplo, "nucleobases contiguas" hace referencia a nucleobases que son inmediatamente adyacentes entre sí en una
25 secuencia.

[0043] Como se utiliza en el presente documento, "etilo restringido" o "cEt" o "resto de azúcar cEt" hace referencia a un resto de azúcar bicíclico β -D ribosilo en donde el segundo anillo del azúcar bicíclico se forma a través de un puente que conecta el carbono 4' y el carbono 2' del resto de azúcar β -D

ribosilo, en donde el puente tiene la fórmula 4'-CH(CH₃)-O-2', y en donde el grupo metilo del puente está en la configuración S.

[0044] Como se utiliza en el presente documento "nucleósido cEt" hace referencia a un nucleósido que comprende un resto de azúcar cEt.

5 [0045] Como se utiliza en el presente documento, "región desoxi" hace referencia a una región de 5-12 nucleótidos contiguos, en donde al menos 70 % de los nucleósidos comprenden un resto de azúcar 2'-desoxi. En ciertas modalidades, cada nucleósido se selecciona de un 2'-β-D-desoxinucleósido, un nucleósido bicíclico y un nucleósido sustituido en 2'.

10 En ciertas modalidades, una región desoxi respalda la actividad de la ARNasa H. En ciertas modalidades, una región desoxi es el espacio o región interna de un gápmo.

[0046] Como se utilizan en el presente documento, "diluyente" hace referencia a un ingrediente de una composición que carece de actividad farmacológica pero que es farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, el diluyente en una composición inyectada puede ser un líquido, por ejemplo, aCSF, PBS o solución salina.

[0047] Como se utiliza en el presente documento, "bicatenario" en referencia a una región o un oligonucleótido, significa un dúplex formado por cadenas complementarias de ácidos nucleicos (que incluyen, entre otros, oligonucleótidos) hibridadas entre sí. En ciertas modalidades, las dos cadenas de una región bicatenaria son moléculas separadas. En ciertas modalidades, las dos cadenas son regiones de la misma molécula que se ha plegado sobre sí misma (por ejemplo, una estructura de horquilla).

25 [0048] Como se utiliza en el presente documento, "dúplex" o "región de dúplex" hace referencia a la estructura formada por dos oligonucleótidos o porciones de estos que se hibridan entre sí.

[0049] Como se utiliza en la presente, "gápmo" hace referencia a un oligonucleótido modificado que comprende una región interna que tiene múltiples nucleósidos que respaldan la escisión de la ARNasa H que se

ubica entre las regiones externas que tienen uno o más nucleósidos, en donde los nucleósidos que comprenden la región interna son distintos químicamente del nucleósido o nucleósidos que comprenden las regiones externas. Se puede hacer referencia a la región interna como el "espacio" y se puede hacer referencia a las regiones externas como las "alas" o "segmentos de ala". En ciertas modalidades, la región interna es una región desoxi. Las posiciones de la región interna o espacio se refieren al orden de los nucleósidos de la región interna y se cuentan a partir del extremo 5' de la región interna. A menos que se indique de otro modo, "gápmero" hace referencia a un motivo de azúcar. En ciertas modalidades, cada nucleósido del espacio es un 2'- β -D-desoxinucleósido. En ciertas modalidades, el espacio comprende un nucleósido sustituido en 2' en la posición 1, 2, 3, 4 o 5 del espacio, y el resto de los nucleósidos del espacio son 2'- β -D-desoxinucleósidos. Como se utiliza en el presente documento, el término "gápmero MOE" indica un gápmero que tiene un espacio que comprende 2'- β -D-desoxinucleósidos y alas que comprenden nucleósidos 2'-MOE. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "gápmero de alas mixtas" indica un gápmero que tiene alas que comprenden nucleósidos modificados que comprenden al menos dos modificaciones de azúcar diferentes. A menos que se indique lo contrario, un gápmero puede comprender uno o más enlaces internucleósidos modificados y/o nucleobases modificadas y tales modificaciones no siguen necesariamente el patrón de gápmeros de las modificaciones de azúcar.

[0050] Como se utiliza en el presente documento, "región de punto caliente" es un intervalo de nucleobases en un ácido nucleico diana que es susceptible de reducción de la cantidad o actividad del ácido nucleico diana por la acción de un agente oligomérico, compuesto oligomérico, compuesto antisentido o agente antisentido. Las regiones de punto caliente comprenden al menos una porción que es complementaria a un oligonucleótido antisentido activo.

[0051] Como se utiliza en el presente documento, "hibridación" hace referencia a la asociación de oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos. Sin limitarse a ningún mecanismo particular, el mecanismo más común de hibridación implica la formación de enlaces de hidrógeno, que pueden ser
5 enlaces de hidrógeno de Watson-Crick, de Hoogsteen o de Hoogsteen invertidos, entre nucleobases complementarias. En ciertas modalidades, las moléculas de ácido nucleico complementarias incluyen, entre otros, un compuesto antisentido y una diana de ácido nucleico. En ciertas modalidades, las moléculas de ácido nucleico complementarias incluyen,
10 entre otros, un oligonucleótido y una diana de ácido nucleico.

[0052] Como se utiliza en el presente documento, "enlace internucleósido" hace referencia al enlace covalente entre nucleósidos contiguos en un oligonucleótido. Como se utiliza en el presente documento, "enlace internucleósido modificado" hace referencia a cualquier enlace
15 internucleósido que no sea un enlace internucleósido fosfodiéster. "Enlace internucleósido fosforotioato" o "enlace internucleósido PS" es un enlace internucleósido modificado en el que uno de los átomos de oxígeno que no forma puentes de un enlace internucleósido fosfodiéster se reemplaza con un átomo de azufre.

[0053] Como se utiliza en el presente documento, "nucleósido invertido" hace referencia a un nucleótido que tiene un enlace internucleósido 3' a 3' y/o 5' a 5', como se muestra en el presente documento.

[0054] Como se utiliza en el presente documento, "resto de azúcar invertido" hace referencia al resto de azúcar de un nucleósido invertido o un
25 resto de azúcar abásico que tiene un enlace internucleósido 3' a 3' y/o 5' a 5'.

[0055] Como se utiliza en el presente documento, "nucleósidos enlazados" son nucleósidos que están conectados en una secuencia contigua (es decir, no se presentan nucleósidos adicionales entre los que están enlazados).

[0056] Como se utiliza en el presente documento, un "nucleósido enlazador" hace referencia a un nucleósido que enlaza, directa o indirectamente, un oligonucleótido a un resto conjugado. Los nucleósidos enlazadores se encuentran dentro del enlazador conjugado de un compuesto oligomérico.

5 Los nucleósidos enlazadores no se consideran parte de la porción oligonucleotídica de un compuesto oligomérico aunque sean contiguos al oligonucleótido.

[0057] Como se utiliza en el presente documento, "error de emparejamiento" o "no complementaria" hace referencia a una nucleobase de una primera secuencia de ácido nucleico que no es complementaria con la nucleobase correspondiente de una segunda secuencia de ácido nucleico o ácido nucleico diana cuando la primera y la segunda secuencias de ácido nucleico se alinean en direcciones opuestas.

10

[0058] Como se utiliza en el presente documento, "motivo" hace referencia al patrón de restos de azúcar modificados y/o no modificados, nucleobases y/o enlaces internucleósidos, en un oligonucleótido.

15

[0059] Como se utiliza en el presente documento, "resto de azúcar modificado no bicíclico" hace referencia a un resto de azúcar modificado que comprende una modificación, tal como un sustituyente, que no forma un puente entre dos átomos del azúcar para formar un segundo anillo.

20

[0060] Como se utiliza en el presente documento, "nucleobase" hace referencia a una nucleobase no modificada o una nucleobase modificada. Como se utiliza en el presente documento, una "nucleobase no modificada" es adenina (A), timina (T), citosina (C), uracilo (U) o guanina (G). Como se utiliza en el presente documento, una "nucleobase modificada" es un grupo de átomos que no es A, T, C, U o G sin modificar capaz de emparejarse con al menos una nucleobase no modificada. Una "5-metilcitosina" es una nucleobase modificada. Una base universal es una nucleobase modificada que puede emparejarse con una cualquiera de las cinco nucleobases no modificadas.

25

30

[0061] Como se utiliza en el presente documento, "secuencia de nucleobases" hace referencia al orden de nucleobases contiguas en un ácido nucleico u oligonucleótido independiente de cualquier modificación de azúcar o enlace internucleósido.

5 [0062] Como se utiliza en el presente documento, "la secuencia de nucleobases de" una SEQ ID NO de referencia, se refiere únicamente a la secuencia de nucleobases proporcionada en tal SEQ ID NO y, por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, incluye compuestos en donde cada resto de azúcar y cada enlace internucleósido, independientemente, puede
10 estar modificado o sin modificar, independientemente de la presencia o ausencia de modificaciones indicadas en la SEQ ID NO de referencia.

[0063] Como se utiliza en el presente documento, "nucleósido" hace referencia a un compuesto o fragmento de un compuesto que comprende una nucleobase y un resto de azúcar. La nucleobase y el resto de azúcar
15 están, cada una independientemente, sin modificar o modificados.

[0064] Como se utiliza en el presente documento, "nucleósido modificado" hace referencia a un nucleósido que comprende una nucleobase modificada y/o un resto de azúcar modificado. "Nucleósidos enlazados" son nucleósidos que están conectados en una secuencia contigua (es decir, no
20 se presentan nucleósidos adicionales entre los que están enlazados).

[0065] Como se utiliza en el presente documento, "agente oligomérico" hace referencia a un compuesto oligomérico y opcionalmente una o más características adicionales, tales como un segundo compuesto oligomérico. Un agente oligomérico puede ser un compuesto oligomérico monocatenario o puede ser un dúplex oligomérico formado por dos compuestos
25 oligoméricos complementarios.

[0066] Como se utiliza en el presente documento, "compuesto oligomérico" hace referencia a un oligonucleótido y opcionalmente una o más características adicionales, tales como un grupo conjugado o un grupo
30 terminal. Un compuesto oligomérico puede estar emparejado con un

segundo compuesto oligomérico que es complementario con respecto al primer compuesto oligomérico o puede no estar emparejado. Un "compuesto oligomérico monocatenario" es un compuesto oligomérico no emparejado.

5 [0067] El término "dúplex oligomérico" hace referencia a un dúplex formado por dos compuestos oligoméricos que tienen secuencias de nucleobases complementarias. Cada compuesto oligomérico de un dúplex oligomérico puede denominarse "compuesto oligomérico duplicado".

10 [0068] Como se utiliza en el presente documento, "oligonucleótido" hace referencia a un polímero de nucleósidos enlazados conectados a través de enlaces internucleósidos, en donde cada nucleósido y enlace internucleósido puede estar modificado o sin modificar. A menos que se indique lo contrario, los oligonucleótidos consisten en 8-50 nucleósidos enlazados.

15 [0069] Como se utiliza en el presente documento, "oligonucleótido modificado" hace referencia a un oligonucleótido, en donde al menos un nucleósido o enlace internucleósido está modificado. Como se utiliza en el presente documento, "oligonucleótido no modificado" hace referencia a un oligonucleótido que no comprende ninguna modificación nucleosídica o modificación internucleosídica. Un oligonucleótido puede estar emparejado con un segundo oligonucleótido que es complementario al oligonucleótido o puede no estar emparejado. Un "oligonucleótido monocatenario" es un oligonucleótido no emparejado. Un "oligonucleótido bicatenario" es un oligonucleótido emparejado con un segundo oligonucleótido.

25 [0070] Como se utiliza en el presente documento, "portador o diluyente farmacéuticamente aceptable" hace referencia a cualquier sustancia adecuada para su uso en la administración a un sujeto. Algunos de tales portadores permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen, por ejemplo, como comprimidos, píldoras, pastillas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensión y tabletas para ingestión oral de un sujeto.

30

En ciertas modalidades, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable es agua estéril, solución salina estéril, solución amortiguadora estéril o líquido cefalorraquídeo artificial estéril.

[0071] Como se utiliza en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables de compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables conservan la actividad biológica deseada del compuesto original y no imparten efectos toxicológicos indeseados.

[0072] Como se utiliza en el presente documento, "composición farmacéutica" hace referencia a una mezcla de sustancias adecuadas para su administración a un sujeto. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender un compuesto oligomérico y una solución acuosa estéril. En ciertas modalidades, una composición farmacéutica muestra actividad en un ensayo de absorción libre en ciertas estirpes celulares.

[0073] Como se utiliza en el presente documento, "profármaco" hace referencia a una forma inactiva o menos activa de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, se metaboliza para formar el compuesto activo o más activo. En ciertas modalidades, un profármaco comprende un resto dirigido a células y al menos un compuesto activo.

[0074] Como se utiliza en el presente documento, "reducción o inhibición de la cantidad o actividad" se refiere a una reducción o bloqueo de la expresión o actividad transcripcional en relación con la expresión o actividad transcripcional en una muestra sin tratamiento o de control y no necesariamente indica una eliminación total de la expresión o actividad transcripcional.

[0075] Como se utiliza en el presente documento, "ARN" hace referencia a un transcrito de ARN e incluye pre-ARNm y ARNm maduro a menos que se especifique lo contrario.

[0076] Como se utiliza en el presente documento, "agente de ARNi" hace referencia a un agente antisentido que actúa, al menos en parte, a través

de RISC o Ago2 para modular un ácido nucleico diana y/o una proteína codificada por un ácido nucleico diana. Los agentes de ARNi incluyen, entre otros, el ARNip bicatenario, el ARN monocatenario (ARNimc) y el microARN, incluidos los imitadores de microARN. Los agentes de ARNi pueden comprender grupos conjugados y/o grupos terminales. En ciertas modalidades, un agente de ARNi modula la cantidad, actividad y/o empalme de un ácido nucleico diana. El término agente de ARNi excluye agentes antisentido que actúan principalmente a través de la ARNasa H.

[0077] Como se utiliza en el presente documento, "agente de ARNasa H"

hace referencia a un agente antisentido que actúa a través de la ARNasa H para modular un ácido nucleico diana y/o una proteína codificada por un ácido nucleico diana. En ciertas modalidades, los agentes de ARNasa H son monocatenarios. En ciertas modalidades, los agentes de ARNasa H son bicatenarios. Los agentes de ARNasa H pueden comprender grupos conjugados y/o grupos terminales. En ciertas modalidades, un agente de ARNasa H modula la cantidad y/o la actividad de un ácido nucleico diana. El término agente de ARNasa H excluye agentes antisentido que actúan principalmente a través de RISC/Ago2.

[0078] Como se utiliza en el presente documento, "oligonucleótido de

ARNasa H antisentido" hace referencia a un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a una secuencia diana y que incluye al menos una modificación química adecuada para la reducción de ácidos nucleicos mediada por ARNasa H.

[0079] Como se utiliza en el presente documento, "oligonucleótido de ARNi

antisentido" hace referencia a un oligonucleótido que es complementario a una secuencia diana y que incluye al menos una modificación química adecuada para la reducción de ácidos nucleicos mediada por ARNi.

[0080] Como se utiliza en el presente documento, "autocomplementario" en

referencia a un oligonucleótido significa un oligonucleótido que se hibrida al menos parcialmente consigo mismo.

[0081] Como se utiliza en el presente documento, "monocatenario" hace referencia a un ácido nucleico (que incluye, entre otros, un oligonucleótido) que no está emparejado y no es parte de un dúplex. Los compuestos monocatenarios son capaces de hibridarse con ácidos nucleicos complementarios para formar dúplex, en tal punto ya no son más monocatenarios.

[0082] Como se utiliza en el presente documento, "grupo fosfato estabilizado" hace referencia a un análogo de 5'-fosfato que es metabólicamente más estable que un 5'-fosfato tal como existe naturalmente en ADN o ARN.

[0083] Como se utiliza en el presente documento, "ensayo *in vitro* estándar" hace referencia al ensayo descrito en el Ejemplo 2 y variaciones razonables de este.

[0084] Como se utiliza en el presente documento, "ensayo *in vivo* estándar" hace referencia al ensayo descrito en cualquiera de los Ejemplos 3-7 y 9, y variaciones razonables de estos.

[0085] Como se utiliza en el presente documento, "estereoaleatorio" o "centro quiral estereoaleatorio" en el contexto de una población de moléculas de fórmula molecular idéntica hace referencia a un centro quiral que no se controla durante la síntesis, o se enriquece después de la síntesis, para una configuración estereoquímica absoluta particular. La configuración estereoquímica de un centro quiral es aleatoria cuando es el resultado de un método sintético que no se diseña para controlar la configuración estereoquímica. Por ejemplo, en una población de moléculas que comprenden un centro quiral estereoaleatorio, la cantidad de moléculas que tienen la configuración (S) del centro quiral estereoaleatorio puede ser la misma que la cantidad de moléculas que tienen la configuración (R) del centro quiral estereoaleatorio ("racémico"). La configuración estereoquímica de un centro quiral es aleatoria cuando es el resultado de un método sintético que no se diseña para controlar la configuración estereoquímica.

En ciertas modalidades, el centro quiral estereoaleatorio está en el átomo de fósforo de un enlace internucleósido estereoaleatorio fosforotioato o mesil fosforamidato.

[0086] Como se utiliza en el presente documento, "sujeto" hace referencia a un animal humano o no humano. En ciertas modalidades, el sujeto es un ser humano.

[0087] Como se utiliza en el presente documento, "resto de azúcar" hace referencia a un resto de azúcar no modificado o un resto de azúcar modificado. Como se utiliza en el presente documento, "resto de azúcar no modificado" hace referencia a un resto de azúcar 2'-OH(H) β -D-ribosilo, como se halla en ARN (un "resto de azúcar de ARN no modificado"), o un resto de azúcar de 2'-H(H) β -D-desoxirribosilo, como se halla en ADN (un "resto de azúcar de ADN no modificado"). Los restos de azúcar no modificados tienen un hidrógeno en cada una de las posiciones 1', 3' y 4', un oxígeno en la posición 3' y dos hidrógenos en la posición 5'. Como se utiliza en el presente documento, "resto de azúcar modificado" o "azúcar modificado" hace referencia a un resto de azúcar furanosilo modificado o un sustituto de azúcar.

[0088] Como se utiliza en el presente documento, "sustituto de azúcar" hace referencia a un resto de azúcar modificado que tiene un resto distinto de furanosilo que puede enlazar una nucleobase a otro grupo, tal como un enlace internucleósido, un grupo conjugado o un grupo terminal en un oligonucleótido. Los nucleósidos modificados que comprenden sustitutos de azúcar se pueden incorporar en una o más posiciones dentro de un oligonucleótido y tales oligonucleótidos son capaces de hibridarse con compuestos oligoméricos o ácidos nucleicos diana complementarios.

[0089] Como se utiliza en el presente documento, "síntoma o característica" hace referencia a cualquier rasgo físico o resultado de prueba que indica la existencia o extensión de una enfermedad o trastorno. En ciertas modalidades, un síntoma es evidente para un sujeto o para un profesional

médico que examina o realiza pruebas a dicho sujeto. En ciertas modalidades, una característica es evidente al realizar pruebas de diagnóstico invasivas que incluyen, entre otras, evaluaciones póstumas. En ciertas modalidades, los síntomas o características incluyen atrofia cerebral, atrofia muscular, degeneración nerviosa, movimientos incontrolados, convulsiones, temblores, ansiedad, pérdida de memoria o depresión.

[0090] Como se utiliza en el presente documento, "ácido nucleico diana" y "ARN diana" hacen referencia a un ácido nucleico que se encuentra diseñado para que lo afecte un compuesto antisentido. ARN diana hace referencia a un transcrito de ARN e incluye pre-ARNm y ARNm maduro a menos que se especifique lo contrario.

[0091] Como se utiliza en el presente documento, "región diana" hace referencia a una porción de un ácido nucleico diana al que un compuesto oligomérico está diseñado para hibridarse.

[0092] Como se utiliza en el presente documento, "grupo terminal" hace referencia a un grupo químico o grupo de átomos que está enlazado covalentemente a un extremo de un oligonucleótido.

[0093] Como se utiliza en el presente documento, "tratar" hace referencia a mejorar la enfermedad o afección de un sujeto mediante la administración de un agente oligomérico o compuesto oligomérico descrito en el presente documento. En ciertas modalidades, tratar a un sujeto mejora un síntoma con respecto al mismo síntoma en ausencia del tratamiento. En ciertas modalidades, el tratamiento reduce la gravedad o frecuencia de un síntoma, o retrasa la aparición de un síntoma, enlentece la progresión de un síntoma o enlentece la gravedad o frecuencia de un síntoma.

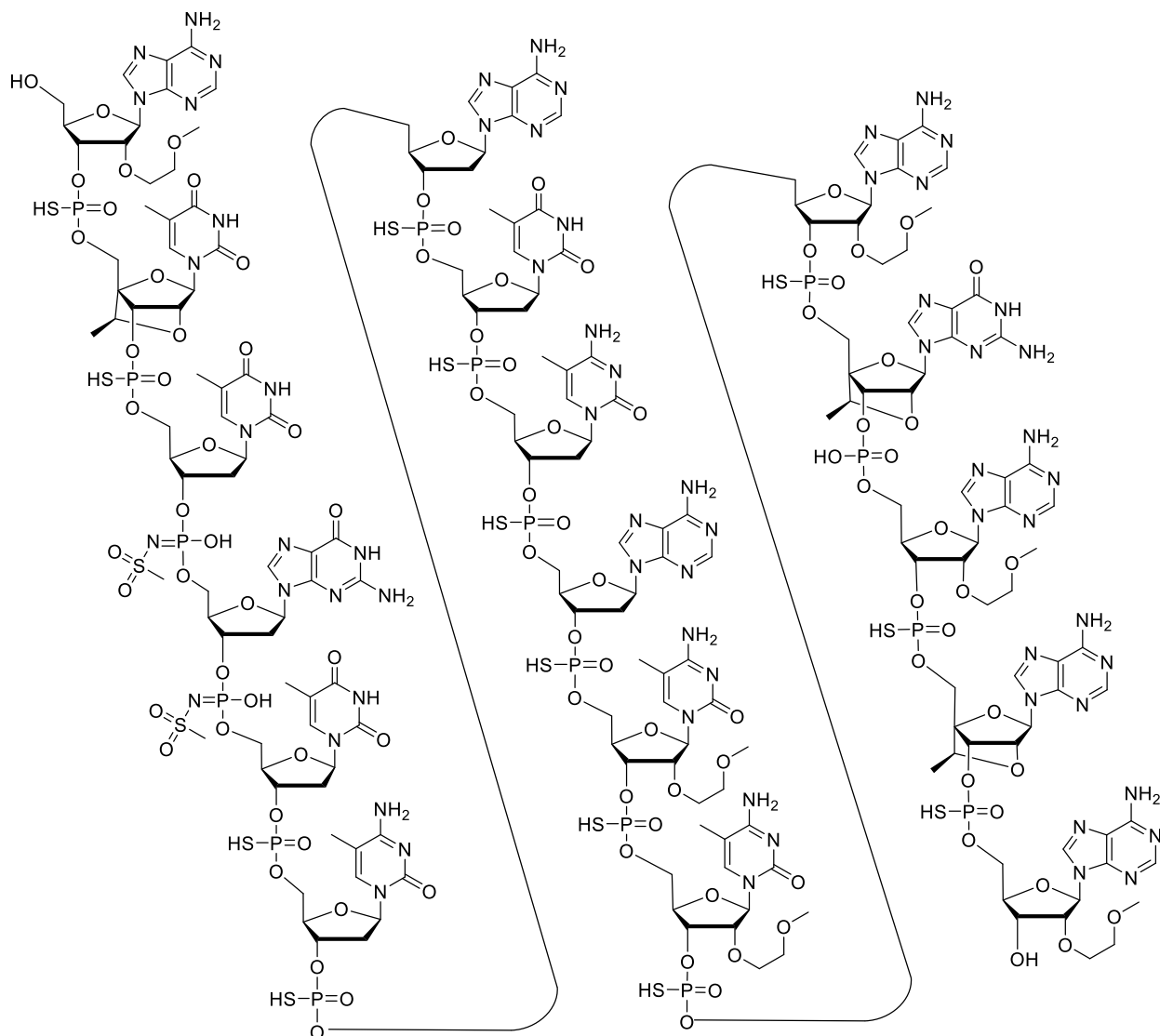
[0094] Como se utiliza en el presente documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" hace referencia a una cantidad de un agente o composición farmacéutica que proporciona un beneficio terapéutico a un sujeto. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz mejora un síntoma de una enfermedad.

CIERTAS MODALIDADES

[0095] La presente descripción proporciona las siguientes modalidades numeradas no limitativas:

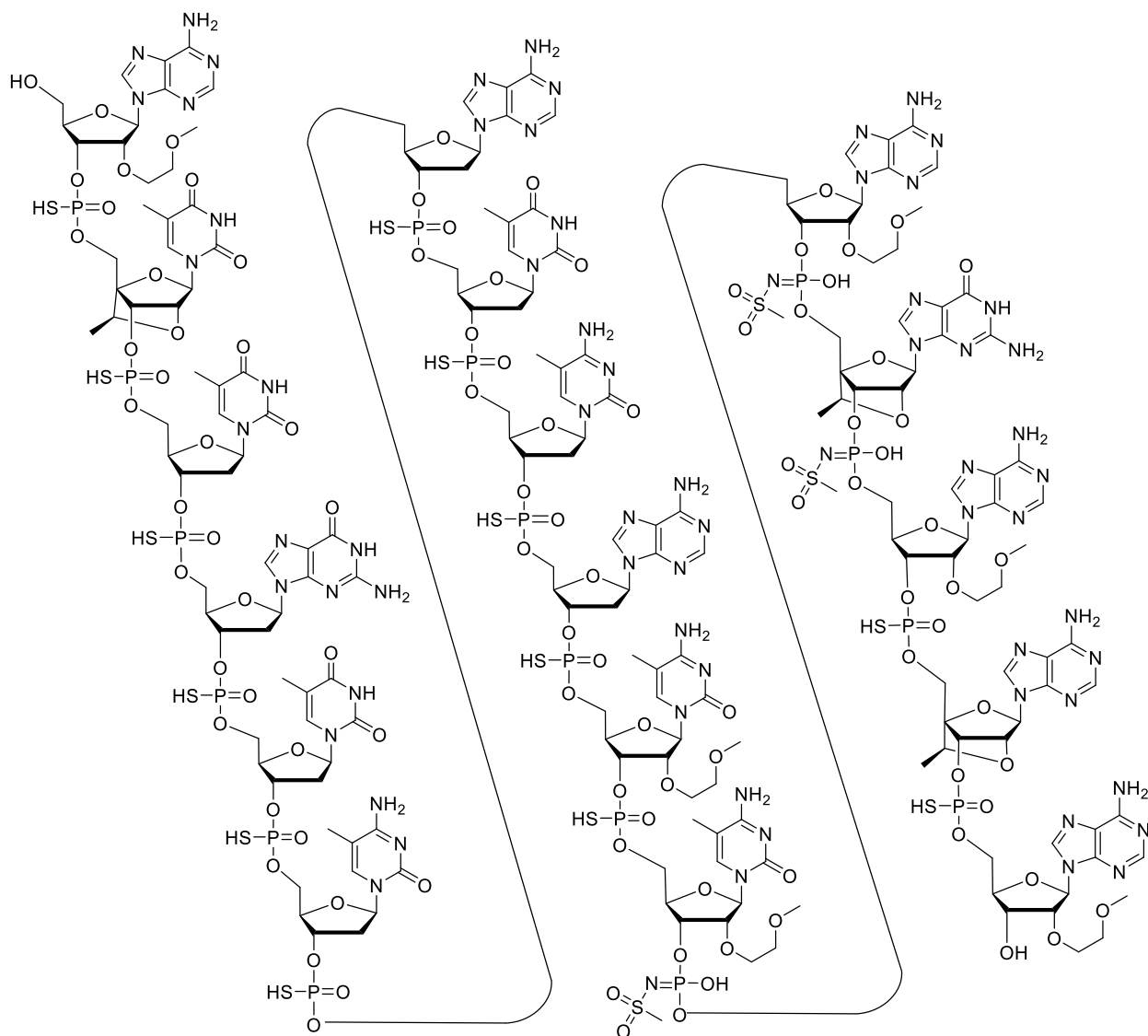
5

[0096] Modalidad 1. Un oligonucleótido modificado de acuerdo con la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 25), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

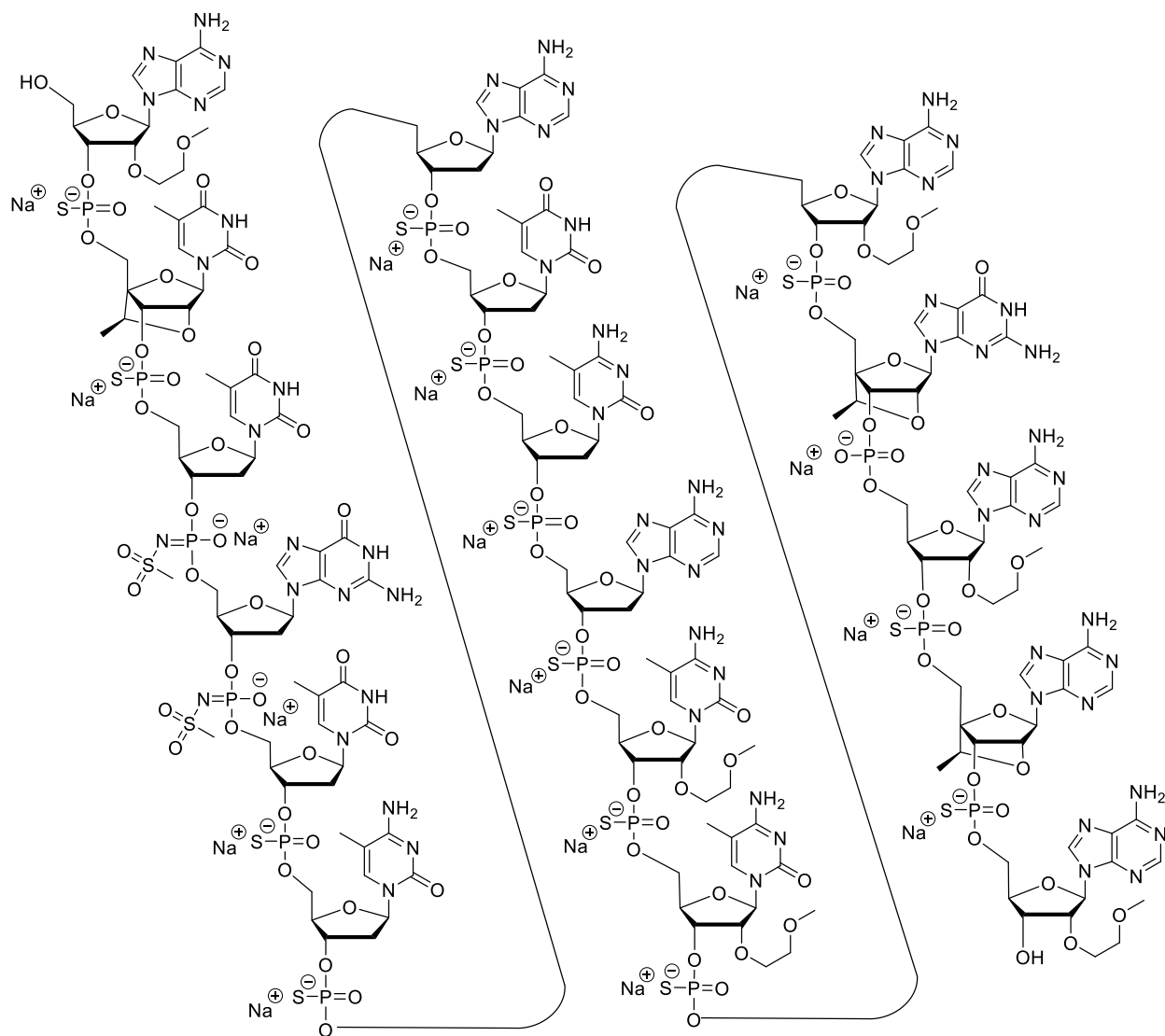
[0097] Modalidad 2. Un oligonucleótido modificado de acuerdo con la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 26), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

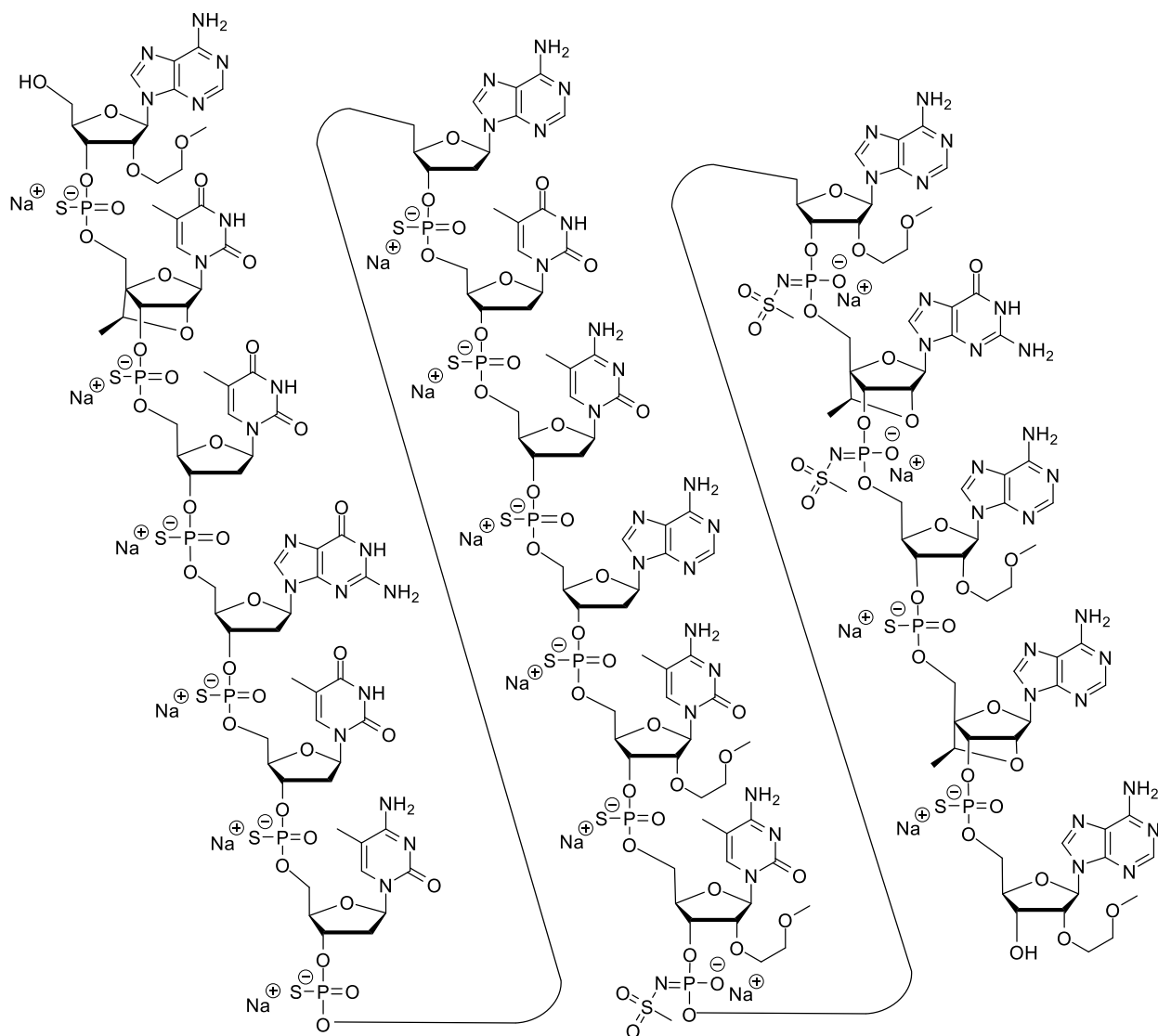
- 5 [0098] Modalidad 3. El oligonucleótido modificado de la modalidad 1 o la modalidad 2, que es una sal farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más cationes seleccionados de sodio, potasio, calcio y magnesio.

[0099] Modalidad 4. Un oligonucleótido modificado de acuerdo con la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 25).

[0100] Modalidad 5. Un oligonucleótido modificado de acuerdo con la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 26).

- 5 [0101] Modalidad 6. Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado de acuerdo con la siguiente notación química:
- $A_{es}T_{ks}T_{dz}G_{dz}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{es}^mC_{es}A_{es}G_{ko}A_{es}A_{ks}A_{es}$ (SEQ ID NO: 25),
- en donde:
- A = una nucleobase de adenina,
- 10 ^mC = una nucleobase de 5-metilcitocina,
- G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

e = un resto de azúcar 2'-MOE,

k = un resto de azúcar cEt,

d = un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,

5 s = un enlace internucleósido fosforotioato,

z = un enlace internucleósido mesil fosforamidato, y

o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

en donde el compuesto oligomérico comprende opcionalmente un grupo conjugado o un grupo terminal.

10 [0102] Modalidad 7. Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado de acuerdo con la siguiente notación química:

$A_{es}T_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{es}^mC_{ez}A_{ez}G_{kz}A_{es}A_{ks}A_e$ (SEQ ID NO: 26),
en donde:

A = una nucleobase de adenina,

15 ^mC = una nucleobase de 5-metilcitosina,

G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

e = un resto de azúcar 2'-MOE,

k = un resto de azúcar cEt,

20 d = un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,

s = un enlace internucleósido fosforotioato, y

z = un enlace internucleósido mesil fosforamidato, y

en donde el compuesto oligomérico comprende opcionalmente un grupo conjugado o un grupo terminal.

25 [0103] Modalidad 8. El compuesto oligomérico de la modalidad 6 o la modalidad 7, en donde el oligonucleótido modificado es una sal farmacéuticamente aceptable.

[0104] Modalidad 9. El compuesto oligomérico de la modalidad 8, en donde el oligonucleótido modificado es una sal farmacéuticamente aceptable que

comprende uno o más cationes seleccionados de sodio, potasio, calcio y magnesio.

[0105] Modalidad 10. Una población de oligonucleótidos modificados de cualquiera de las modalidades 1-5 o una población de compuestos oligoméricos de cualquiera de las modalidades 6-9, en donde todos los enlaces internucleósidos fosforotioato del oligonucleótido modificado son estereoaleatorios.

[0106] Modalidad 11. Una población de oligonucleótidos modificados de cualquiera de las modalidades 1-5 o una población de compuestos oligoméricos de cualquiera de las modalidades 6-9, en donde todos los enlaces internucleósidos mesil fosforamidato del oligonucleótido modificado son estereoaleatorios.

[0107] Modalidad 12. Una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1-5, un compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 6-9, una población de oligonucleótidos modificados de la modalidad 10 u 11, o una población de compuestos oligoméricos de la modalidad 10 u 11, y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0108] Modalidad 13. La composición farmacéutica de la modalidad 12, en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es el líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS).

[0109] Modalidad 14. La composición farmacéutica de la modalidad 12, en donde la composición farmacéutica consiste esencialmente en el oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1-5, el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 6-9, la población de oligonucleótidos modificados de la modalidad 10 u 11, o la población de compuestos oligoméricos de la modalidad 10 u 11, y aCSF.

[0110] Modalidad 15. La composición farmacéutica de la modalidad 12, en donde la composición farmacéutica consiste esencialmente en el

oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1-5, el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 6-9, la población de oligonucleótidos modificados de la modalidad 10 u 11, o la población de compuestos oligoméricos de la modalidad 10 u 11, y PBS.

5 [0111] Modalidad 16. La composición farmacéutica de la modalidad 12, en donde la composición farmacéutica consiste en el oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1-5, el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 6-9, la población de oligonucleótidos modificados de la modalidad 10 u 11, o la población de compuestos
10 oligoméricos de la modalidad 10 u 11, y aCSF.

[0112] Modalidad 17. La composición farmacéutica de la modalidad 12, en donde la composición farmacéutica consiste en el oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1-5, el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 6-9, la población de oligonucleótidos
15 modificados de la modalidad 10 u 11, o la población de compuestos oligoméricos de la modalidad 10 u 11, y PBS.

[0113] Modalidad 18. Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una nucleobase complementaria a SNP rs7685686 de
20 huntingtina (HTT), y en donde al menos un enlace internucleósido del oligonucleótido modificado es un enlace internucleósido mesil fosforamidato.

[0114] Modalidad 19. Un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados
25 y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NO: 14, 15, 18, 21, y 24, y en donde el oligonucleótido modificado comprende un motivo de enlace internucleósido seleccionado de: 5'- ssssssssssssoooss -3', 5'- ssssssssssssooss -3', 5'- ssssssssssssooss -3', 5'- ssssssssssssooss -3', 5'- ssssoosssssssss -3' y 5'- sssssssssssoss -3'; en
30

donde cada “s” representa un enlace internucleósido fosforotioato y cada “o” representa un enlace internucleósido fosfodiéster.

[0115] Modalidad 20. El compuesto oligomérico de la modalidad 18, en donde el oligonucleótido modificado comprende uno o más enlaces internucleósidos seleccionados de un enlace internucleósido fosforotioato y un enlace internucleósido fosfodiéster.

[0116] Modalidad 21. El compuesto oligomérico de la modalidad 18 o la modalidad 20, en donde el oligonucleótido modificado comprende un motivo de enlace internucleósido seleccionado de: 5'- ssssssssssszzss -3', 5'- szzsssssssssosss -3', 5'- zsssssssssssosss -3', 5'- zsssssssssssszz -3', 5'- sszzsssssssssooss -3', 5'- zzsssssssssssooss -3', 5'- zsssssssssssssszz -3', 5'- ssssssssssszzss -3', 5'- ssssssssssszzss -3', 5'- sszzssssssssss -3', 5'- zzssssssssssss -3', 5'- zsssssssssssssz -3', 5'- sssssszssssssss -3', 5'- ssssszzssssssss -3', 5'- ssssszzszssssss -3', 5'- ssszssszssssssss -3', 5'- sssszssszssssssss -3', 5'- sszzssszssssssss -3', 5'- sszzssszssssssss -3', 5'- sssszssszssssssss -3', 5'- sszssszssssssss -3', 5'- sssssssssssszss -3', 5'- szzssssssssssss -3', 5'- zssssssssssssss -3' y 5'- zsssssssssssssz -3'; en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato, cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster, y cada "z" representa un enlace internucleósido mesil fosforamidato.

[0117] Modalidad 22. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-21, en donde al menos un nucleósido del oligonucleótido modificado es un nucleósido modificado.

[0118] Modalidad 23. El compuesto oligomérico de la modalidad 22, en donde el nucleósido modificado comprende un resto de azúcar modificado.

[0119] Modalidad 24. El compuesto oligomérico de la modalidad 23, en donde el resto de azúcar modificado comprende un resto de azúcar bicíclico.

- [0120] Modalidad 25. El compuesto oligomérico de la modalidad 24, en donde el resto de azúcar bicíclico comprende un puente 2'-4' seleccionado de -O-CH₂-; y -O-CH(CH₃)-.

- [0121] Modalidad 26. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 22-25, en donde el nucleósido modificado comprende un resto de azúcar modificado no bicíclico.

- [0122] Modalidad 27. El compuesto oligomérico de la modalidad 26, en donde el resto de azúcar modificado no bicíclico es un resto de azúcar 2'-MOE o un resto de azúcar 2'-OMe.

- [0123] Modalidad 28. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 22-27, en donde el nucleósido modificado comprende un sustituto de azúcar.

- [0124] Modalidad 29. El compuesto oligomérico de la modalidad 28, en donde el sustituto de azúcar es cualquiera de morfolino, morfolino modificado, ácido nucleico glicólico (GNA), tetrahidropirano de seis miembros (THP) y ácido nucleico F-hexitólico (F-HNA).

- [0125] Modalidad 30. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-27, en donde el oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado de: 5'- kddddddeeekeke -3', 5'- kddddddeeekeke -3', 5'- edddddeeekeke -3', 5'- edddddeeekeke -3', 5'- kddddddeeeeeee -3', 5'- kddddddeeeeeee -3', 5'- edddddeeeeeee -3', 5'- edddddeeeeeee -3', 5'- ekddddeeekeke -3', 5'- ekddddeeekeke -3', 5'- eedddddeeekeke -3', 5'- eedddddeeekeke -3', 5'- ekddddeeeeeee -3', 5'- ekddddeeeeeee -3', 5'- eedddddeeeeeee -3', 5'- eedddddeeeeeee -3', 5'- ekddddeeekek -3', 5'- ekddddeeekek -3', 5'- eedddddeeekek -3', 5'- eedddddeeekek -3', 5'- ekddddeeeeeee -3', 5'- ekddddeeeeeee -3', 5'- eedddddeeeeeee -3', 5'- eedddddeeeeeee -3', 5'- ekddddeeekek -3', 5'-

ekdddddddeeeek -3', 5'- ekdddddddeeeek -3', 5'- ekdddddddeeeek -
 3', 5'- eeeeeedddddddkke -3', 5'- eeeekkdddddddeee -3', 5'-
 eeeekkdddddddkke -3', 5'- eeeeeeddddddddeee -3', 5'- ekdddddddeeeek -
 3', 5'- kdddddddddkeekk -3', 5'- eddddddddddkeekk -3', 5'-

5 kddddddddddeeeeee -3' y 5'- edddddddddddeeeeee -3'; en donde cada "d"
 representa un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo, cada "e" representa un
 resto de azúcar 2'-MOE y cada "k" representa un resto de azúcar cEt.

[0126] Modalidad 31. Un compuesto oligomérico que comprende un
 oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados
 10 y que tiene una nucleobase complementaria a SNP rs7685686 de
 huntingtina (HTT), y en donde el oligonucleótido modificado comprende un
 resto de azúcar modificado seleccionado de un resto de azúcar 2'-OMe o un
 resto de azúcar 2'-alfa-L-desoxirribosilo.

[0127] Modalidad 32. El compuesto oligomérico de la modalidad 31, en
 15 donde el oligonucleótido modificado comprende uno o más restos de azúcar
 modificados seleccionados de un resto de azúcar cEt y un resto de azúcar
 2'-MOE.

[0128] Modalidad 33. El compuesto oligomérico de la modalidad 31 o la
 modalidad 32, en donde el oligonucleótido modificado comprende un motivo
 20 de azúcar modificado seleccionado de: 5'- kydddddddeeekekee -3', 5'-
 kydddddddeeekekee -3', 5'- kdydddddddeeekekee -3', 5'-
 kdydddddddeeekekee -3', 5'- ekydddddddeeekekee -3', 5'-
 ekydddddddeeekekee -3', 5'- ekdydddddddeeekekee -3', 5'-
 ekdydddddddeeekekee -3', 5'- ekydddddddeeekeek -3', 5'- ekdydddddddeeekeek
 25 -3', 5'- kydddddddddkeekk -3', 5'- kdydddddddddkeekk -3', 5'-
 kddd[aLd]ddddeeekekee -3', 5'- kddd[aLd]ddddeeekekee -3', 5'-
 ekddd[aLd]ddddeeekekee -3', 5'- ekddd[aLd]ddddeeekekee -3', 5'-
 eeeekkddd[aLd]dddkke -3', 5'- kddd[aLd]dddddkeekk -3', 5'-
 ekddd[aLd]ddddeeekeek -3' y 5'- ekddd[aLd]ddddeeekeek -3'; en donde cada
 30 "d" representa un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo, cada "e"

representa un resto de azúcar 2'-MOE, cada "k" representa un resto de azúcar cEt, cada "y" representa un resto de azúcar 2'-O-metilo, y cada "[aLd]" representa un resto de azúcar 2'- α -L-desoxirribosilo.

[0129] Modalidad 34. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 31-33, en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos un enlace internucleósido modificado.

[0130] Modalidad 35. El compuesto oligomérico de la modalidad 34, en donde al menos un enlace internucleósido es un enlace internucleósido fosfodiéster.

[0131] Modalidad 36. El compuesto oligomérico de la modalidad 34 o la modalidad 35, en donde al menos un enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato.

[0132] Modalidad 37. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 34-36, en donde cada enlace internucleósido se selecciona independientemente de un enlace internucleósido fosfodiéster y un enlace internucleósido fosforotioato.

[0133] Modalidad 38. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 34-37, en donde el oligonucleótido modificado tiene un motivo de enlace internucleósido seleccionado de: 5'- ssssssssssssoosss -3', 5'- ssssssssssssooss -3', 5'- ssssssssssssooss -3', 5'- sssssssssssssss -3' y 5'- ssssssssssssooss -3'; en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato y cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster.

[0134] Modalidad 39. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-38, en donde la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado es al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % complementaria a una porción de igual longitud de un ácido nucleico de HTT, en donde el ácido nucleico de HTT tiene la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 1.

[0135] Modalidad 40. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-39, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12

a 20, 12 a 25, 12 a 30, 13 a 20, 13 a 25, 13 a 30, 14 a 20, 14 a 25, 14 a 30, 15 a 20, 15 a 25, 15 a 30, 16 a 18, 16 a 20, 16 a 25, 16 a 30, 17 a 20, 17 a 25, 17 a 30, 18 a 20, 18 a 22, 18 a 25, 18 a 30, 19 a 20, 19 a 25, 19 a 30, 20 a 25, 20 a 30, 21 a 25, 21 a 30, 22 a 25, 22 a 30, 23 a 25 o 23 a 30

5 nucleósidos enlazados.

[0136] Modalidad 41. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-40, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 15 nucleósidos enlazados.

10 [0137] Modalidad 42. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-40, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 16 nucleósidos enlazados.

[0138] Modalidad 43. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-40, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 17 nucleósidos enlazados.

15 [0139] Modalidad 44. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-30, y 39-43, en donde el oligonucleótido modificado comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NO: 14, 15, 18, 21 y 24.

20 [0140] Modalidad 45. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 31-43, en donde el oligonucleótido modificado comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NO: 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y 24.

25 [0141] Modalidad 46. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-45, en donde al menos un nucleósido del oligonucleótido modificado comprende una nucleobase modificada.

[0142] Modalidad 47. El compuesto oligomérico de la modalidad 46, en donde la nucleobase modificada es 5-metilcitosina.

[0143] Modalidad 48. El compuesto oligomérico de la modalidad 46, en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

[0144] Modalidad 49. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-48, en donde cada nucleósido del oligonucleótido modificado es adenina no modificada, guanina no modificada, timina no modificada, citosina no modificada o 5-metilcitosina.

5 [0145] Modalidad 50. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-49, en donde el oligonucleótido modificado comprende una región desoxi.

[0146] Modalidad 51. El compuesto oligomérico de la modalidad 50, en donde cada nucleósido de la región desoxi es un 2'- β -D-desoxinucleósido.

10 [0147] Modalidad 52. El compuesto oligomérico de la modalidad 50 o la modalidad 51, en donde la región desoxi consiste en 6, 7, 8, 9, 10 o 6-10 nucleósidos enlazados.

[0148] Modalidad 53. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 50-52, en donde cada nucleósido inmediatamente adyacente a la región desoxi comprende un resto de azúcar modificado.

15 [0149] Modalidad 54. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 50-53, en donde la región desoxi está flanqueada en el lado 5' por una región 5' que consiste en 1-6 nucleósidos de región 5' enlazados y en el lado 3' por una región 3' que consiste en 1-8 nucleósidos de región 3' enlazados; en donde al menos un nucleósido de la región 5' consiste en un resto de azúcar modificado; y al menos un nucleósido de la región 3' consiste en un resto de azúcar modificado.

20 [0150] Modalidad 55. El compuesto oligomérico de la modalidad 54, en donde cada nucleósido de la región 5' comprende un resto de azúcar modificado.

[0151] Modalidad 56. El compuesto oligomérico de la modalidad 54 o la modalidad 55, en donde cada nucleósido de la región 3' comprende un resto de azúcar modificado.

25 [0152] Modalidad 57. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-56, que consiste en el oligonucleótido modificado.

30

[0153] Modalidad 58. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-56, en donde el compuesto oligomérico comprende un grupo conjugado.

5 [0154] Modalidad 59. El compuesto oligomérico de la modalidad 58, en donde el grupo conjugado comprende un resto conjugado y un enlazador conjugado.

[0155] Modalidad 60. El compuesto oligomérico de la modalidad 59, en donde el enlazador conjugado es un enlazador fosfodiéster.

10 [0156] Modalidad 61. El compuesto oligomérico de la modalidad 59, en donde el enlazador conjugado consiste en un enlace simple.

[0157] Modalidad 62. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 59 - 61, en donde el enlazador conjugado es escindible.

15 [0158] Modalidad 63. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 59, 60 o 62, en donde el enlazador conjugado comprende 1-3 nucleósidos enlazadores, en donde al menos un nucleósido enlazador está enlazado al resto conjugado, al oligonucleótido modificado o a otro nucleósido enlazador mediante un enlace fosfodiéster.

20 [0159] Modalidad 64. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 58-63, en donde el grupo conjugado se acopla al oligonucleótido modificado en el extremo 5' del oligonucleótido modificado.

[0160] Modalidad 65. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 58-63, en donde el grupo conjugado se acopla al oligonucleótido modificado en el extremo 3' del oligonucleótido modificado.

25 [0161] Modalidad 66. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-58, en donde el compuesto oligomérico no comprende nucleósidos enlazadores.

[0162] Modalidad 67. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-66, que comprende un grupo terminal.

30 [0163] Modalidad 68. El compuesto oligomérico de la modalidad 67, en donde el grupo terminal es un resto de azúcar abásico.

[0164] Modalidad 69. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-68, en donde el compuesto oligomérico es un agente de ARNasa H.

[0165] Modalidad 70. Un compuesto oligomérico de acuerdo con la siguiente notación química:

$N^1_{es}T_{ks}T_{dz}G_{dz}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{es}^mC_{es}A_{es}G_{ko}A_{es}A_{ks}N^2_e$ (SEQ ID NO: 27), en donde:

[0166] A = una nucleobase de adenina,

[0167] ^mC = una nucleobase de 5-metilcitosina,

[0168] G = una nucleobase de guanina,

[0169] T = una nucleobase de timina,

[0170] N^1 = una nucleobase de adenina, una adenina modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente, en donde cuando N^1 está ausente su azúcar y el enlace internucleósido también están ausentes,

[0171] N^2 = una nucleobase de adenina, una adenina modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente, en donde cuando N^2 está ausente su azúcar también está ausente,

[0172] e = un resto de azúcar 2'-MOE,

[0173] k = un resto de azúcar cEt,

[0174] d = un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,

[0175] s = un enlace internucleósido fosforotioato,

[0176] z = un enlace internucleósido mesil fosforamidato, y

[0177] o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

[0178] en donde el compuesto oligomérico comprende opcionalmente un grupo conjugado.

[0179] Modalidad 71. Un compuesto oligomérico de acuerdo con la siguiente notación química:

$N^1_{es}T_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{es}^mC_{ez}A_{ez}G_{kz}A_{es}A_{ks}N^2_e$ (SEQ ID NO: 28), en donde:

[0180] A = una nucleobase de adenina,

[0181] ^mC = una nucleobase de 5-metilcitosina,

[0182] G = una nucleobase de guanina,

[0183] T = una nucleobase de timina,

5 [0184] N¹ = una nucleobase de adenina, una adenina modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente, en donde cuando N¹ está ausente su azúcar y el enlace internucleósido también están ausentes,

10 [0185] N² = una nucleobase de adenina, una adenina modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente, en donde cuando N² está ausente su azúcar también está ausente,

[0186] e = un resto de azúcar 2'-MOE,

[0187] k = un resto de azúcar cEt,

[0188] d = un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,

15 [0189] s = un enlace internucleósido fosforotioato, y

[0190] z = un enlace internucleósido mesil fosforamidato, y

[0191] en donde el compuesto oligomérico comprende opcionalmente un grupo conjugado.

20 [0192] Modalidad 72. El compuesto oligomérico de la modalidad 70 o 71, en donde N¹ y N² son cada uno independientemente una nucleobase de adenina.

[0193] Modalidad 73. El compuesto oligomérico de la modalidad 70 o 71, en donde N¹ y N² son cada uno independientemente una adenina no modificada.

25 [0194] Modalidad 74. El compuesto oligomérico de la modalidad 70 o 71, en donde N¹ y N² son cada uno independientemente una adenina modificada.

[0195] Modalidad 75. El compuesto oligomérico de la modalidad 70 o 71, en donde N¹ y N² son cada uno independientemente una hipoxantina.

[0196] Modalidad 76. El compuesto oligomérico de la modalidad 70 o 71, en donde N¹ y N² son cada uno independientemente un resto de azúcar abásico.

[0197] Modalidad 77. El compuesto oligomérico de la modalidad 70 o 71, en donde N¹ y N² son cada uno independientemente un grupo terminal.

[0198] Modalidad 78. El compuesto oligomérico de la modalidad 70 o 71, en donde N¹ y N² están cada uno independientemente ausentes.

[0199] Modalidad 79. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-78, en donde N¹ es una nucleobase de adenina y N² es una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente.

[0200] Modalidad 80. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-79, en donde N¹ es una nucleobase de adenina y N² es una adenina no modificada.

[0201] Modalidad 81. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-79, en donde N¹ es una nucleobase de adenina y N² es una hipoxantina.

[0202] Modalidad 82. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-79, en donde N¹ es una nucleobase de adenina y N² es un resto de azúcar abásico.

[0203] Modalidad 83. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-79, en donde N¹ es una nucleobase de adenina y N² es un grupo terminal.

[0204] Modalidad 84. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-79, en donde N¹ es una nucleobase de adenina y N² está ausente.

[0205] Modalidad 85. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-79, en donde N¹ es una adenina no modificada y N² es una nucleobase de adenina, una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente.

[0206] Modalidad 86. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-79 u 85, en donde N¹ es una adenina no modificada y N² es una nucleobase de adenina.

5 [0207] Modalidad 87. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-79 u 85, en donde N¹ es una adenina no modificada y N² es una adenina no modificada.

[0208] Modalidad 88. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-79 u 85, en donde N¹ es una adenina no modificada y N² es una hipoxantina.

10 [0209] Modalidad 89. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-79 u 85, en donde N¹ es una adenina no modificada y N² es un resto de azúcar abásico.

[0210] Modalidad 90. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-79 u 85, en donde N¹ es una adenina no modificada y N² es un grupo terminal.

[0211] Modalidad 91. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-79 u 85, en donde N¹ es una adenina no modificada y N² está ausente.

20 [0212] Modalidad 92. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-78, en donde N¹ es una hipoxantina y N² es una nucleobase de adenina, una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente.

[0213] Modalidad 93. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-78 o 92, en donde N¹ es una hipoxantina y N² es una nucleobase de adenina.

25 [0214] Modalidad 94. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-78 o 92, en donde N¹ es una hipoxantina y N² es una adenina no modificada.

[0215] Modalidad 95. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-78 o 92, en donde N¹ es una hipoxantina y N² es una hipoxantina.

5 [0216] Modalidad 96. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-78 o 92, en donde N¹ es una hipoxantina y N² es un resto de azúcar abásico.

[0217] Modalidad 97. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-78 o 92, en donde N¹ es una hipoxantina y N² es un grupo terminal.

10 [0218] Modalidad 98. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-78 o 92, en donde N¹ es una hipoxantina y N² está ausente.

[0219] Modalidad 99. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-78, en donde N¹ es un resto de azúcar abásico y N² es una nucleobase de adenina, una adenina no modificada, una hipoxantina, un
15 resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente.

[0220] Modalidad 100. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-78, en donde N¹ es un grupo terminal y N² es una nucleobase de adenina, una adenina no modificada, una hipoxantina, un
20 resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente.

[0221] Modalidad 101. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-78, en donde N¹ está ausente y N² es una nucleobase de adenina, una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente.

25 [0222] Modalidad 102. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-78, en donde N¹ está ausente y N² está ausente.

[0223] Modalidad 103. El compuesto oligomérico de la modalidad 70 o 71, en donde el grupo conjugado comprende un resto conjugado y un enlazador conjugado.

[0224] Modalidad 104. El compuesto oligomérico de la modalidad 103, en donde el enlazador conjugado es un enlazador fosfodiéster.

[0225] Modalidad 105. El compuesto oligomérico de la modalidad 103, en donde el enlazador conjugado consiste en un enlace simple.

5 [0226] Modalidad 106. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 103-105, en donde el enlazador conjugado es escindible.

[0227] Modalidad 107. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 103, 104 o 106, en donde el enlazador conjugado comprende 1-3 nucleósidos enlazadores, en donde al menos un nucleósido enlazador
10 está enlazado al resto conjugado, al compuesto oligomérico o a otro nucleósido enlazador mediante un enlace fosfodiéster.

[0228] Modalidad 108. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70, 71 o 103-107, en donde el grupo conjugado está acoplado al compuesto oligomérico en el extremo 5' del compuesto oligomérico.

15 [0229] Modalidad 109. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70, 71 o 103-107, en donde el grupo conjugado está acoplado al compuesto oligomérico en el extremo 3' del compuesto oligomérico.

[0230] Modalidad 110. El compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 70-109, en donde el compuesto oligomérico es una sal
20 farmacéuticamente aceptable.

[0231] Modalidad 111. El compuesto oligomérico de la modalidad 110, en donde la sal farmacéuticamente aceptable comprende uno o más cationes seleccionados de sodio, potasio, calcio y magnesio.

[0232] Modalidad 112. Una población de compuestos oligoméricos de
25 cualquiera de las modalidades 18-111, en donde todos los enlaces internucleósidos fosforotioato del oligonucleótido modificado son estereoaleatorios.

[0233] Modalidad 113. Una población de compuestos oligoméricos de cualquiera de las modalidades 18-111, en donde todos los enlaces

internucleósidos mesil fosforamidato del oligonucleótido modificado son estereoaleatorios.

[0234] Modalidad 114. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-111, o una población de compuestos oligoméricos de la modalidad 112 o 113, y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0235] Modalidad 115. La composición farmacéutica de la modalidad 114, en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es el líquido ceforraquídeo artificial (aCSF) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS).

[0236] Modalidad 116. La composición farmacéutica de la modalidad 115, en donde la composición farmacéutica consiste esencialmente en el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-111, o la población de compuestos oligoméricos de la modalidad 112 o 113, y aCSF.

[0237] Modalidad 117. La composición farmacéutica de la modalidad 115, en donde la composición farmacéutica consiste esencialmente en el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-111, o la población de compuestos oligoméricos de la modalidad 112 o 113, y PBS.

[0238] Modalidad 118. La composición farmacéutica de la modalidad 115, en donde la composición farmacéutica consiste en el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-111, o la población de compuestos oligoméricos de la modalidad 112 o 113, y aCSF.

[0239] Modalidad 119. La composición farmacéutica de la modalidad 115, en donde la composición farmacéutica consiste en el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 18-111, o la población de compuestos oligoméricos de la modalidad 112 o 113, y PBS.

[0240] Modalidad 120. Un método que comprende administrar a un sujeto un oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1-5, un compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 6-9 o 18-111, una población de oligonucleótidos modificados de la modalidad 10 u 11, una

población de compuestos oligoméricos de cualquiera de las modalidades 10, 11, 112 o 113, o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 12-17 o 114-119.

[0241] Modalidad 121. El método de la modalidad 120, en donde el sujeto
5 tiene o está en riesgo de desarrollar la enfermedad de Huntington.

[0242] Modalidad 122. Un método para tratar la enfermedad de Huntington
que comprende administrar a un sujeto que tiene o está en riesgo de
desarrollar la enfermedad de Huntington una cantidad terapéuticamente
eficaz de un oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1-
10 5, un compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 6-9 o 18-
111, una población de oligonucleótidos modificados de la modalidad 10 u
11, una población de compuestos oligoméricos de cualquiera de las
modalidades 10, 11, 112 o 113, o una composición farmacéutica de
cualquiera de las modalidades 12-17 o 114-119.

[0243] Modalidad 123. El método de la modalidad 122, en donde se mejora
15 al menos un síntoma o característica de la enfermedad de Huntington.

[0244] Modalidad 124. El método de la modalidad 123, en donde el síntoma
o característica es atrofia cerebral, atrofia muscular, degeneración nerviosa,
movimientos incontrolados, convulsiones, temblores, ansiedad, pérdida de
20 memoria o depresión.

[0245] Modalidad 125. El método de la modalidad 124, en donde
administrar el oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades
1-5, el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 6-9 o 18-
111, la población de oligonucleótidos modificados de la modalidad 10 u 11,
25 la población de compuestos oligoméricos de cualquiera de las modalidades
10, 11, 112 o 113, o la composición farmacéutica de cualquiera de las
modalidades 12-17 o 114-119 reduce o enlentece la aparición o progresión
de atrofia cerebral, atrofia muscular, degeneración nerviosa, movimientos
incontrolados, convulsiones, temblores, ansiedad, pérdida de memoria o
30 depresión.

[0246] Modalidad 126. El método de cualquiera de las modalidades 120-125, en donde el oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1-5, el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 6-9 o 18-111, la población de oligonucleótidos modificados de la modalidad 10 u 11, la población de compuestos oligoméricos de cualquiera de las modalidades 10, 11, 112 o 113, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 12-17 o 114-119 se administra al sistema nervioso central o sistémicamente.

[0247] Modalidad 127. El método de cualquiera de las modalidades 120-126, en donde el oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1-5, el compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 6-9 o 18-111, la población de oligonucleótidos modificados de la modalidad 10 u 11, la población de compuestos oligoméricos de cualquiera de las modalidades 10, 11, 112 o 113, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 12-17 o 114-119 se administra por vía intratecal.

[0248] Modalidad 128. El método de cualquiera de las modalidades 120-127, en donde el sujeto es un ser humano.

[0249] Modalidad 129. Un método para reducir la expresión de HTT en una célula que comprende poner en contacto la célula con un oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1-5, un compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 6-9 o 18-111, una población de oligonucleótidos modificados de la modalidad 10 u 11, una población de compuestos oligoméricos de cualquiera de las modalidades 10, 11, 112 o 113, o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 12-17 o 114-119.

[0250] Modalidad 130. El método de la modalidad 129, en donde la célula es una célula cerebral.

[0251] Modalidad 131. El método de la modalidad 129, donde la célula es una neurona o una célula glial.

[0252] Modalidad 132. El método de cualquiera de las modalidades 129-131, en donde la célula es una célula humana.

[0253] Modalidad 133. Uso de un oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1-5, un compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 6-9 o 18-111, una población de oligonucleótidos modificados de la modalidad 10 u 11, una población de compuestos oligoméricos de cualquiera de las modalidades 10, 11, 112 o 113, o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 12-17 o 114-119 para tratar la enfermedad de Huntington.

[0254] Modalidad 134. Uso de un oligonucleótido modificado de cualquiera de las modalidades 1-5, un compuesto oligomérico de cualquiera de las modalidades 6-9 o 18-111, una población de oligonucleótidos modificados de la modalidad 10 u 11, una población de compuestos oligoméricos de cualquiera de las modalidades 10, 11, 112 o 113, o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 12-17 o 114-119 para la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad de Huntington.

I. Ciertos oligonucleótidos

[0255] En ciertas modalidades, se proporcionan en el presente documento compuestos oligoméricos que comprenden oligonucleótidos, que consisten en nucleósidos enlazados. Los oligonucleótidos pueden ser oligonucleótidos no modificados (ARN o ADN) o pueden ser oligonucleótidos modificados. Los oligonucleótidos modificados comprenden al menos una modificación relativa al ARN o ADN no modificados. Es decir, los oligonucleótidos modificados comprenden al menos un nucleósido modificado (que comprende un resto de azúcar modificado y/o una nucleobase modificada) y/o al menos un enlace internucleósido modificado. A continuación se describen ciertos nucleósidos modificados y enlaces internucleósidos modificados adecuados para su uso en oligonucleótidos modificados.

A. Ciertos nucleósidos modificados

[0256] Los nucleósidos modificados comprenden un resto de azúcar modificado o una nucleobase modificada o tanto un resto de azúcar modificado como una nucleobase modificada. En ciertas modalidades, los nucleósidos modificados que comprenden los siguientes restos de azúcar modificados y/o las siguientes nucleobases modificadas pueden incorporarse a oligonucleótidos.

1. Ciertos restos de azúcar

[0257] En ciertas modalidades, los restos de azúcar modificados son restos de azúcar modificados no bicíclicos. En ciertas modalidades, los restos de azúcar modificados son restos de azúcar bicíclicos o tricíclicos. En ciertas modalidades, los restos de azúcar modificados son sustitutos de azúcar. Tales sustitutos de azúcar pueden comprender una o más sustituciones correspondientes a las de otros tipos de restos de azúcar modificados.

[0258] En ciertas modalidades, los restos de azúcar modificadas son restos de azúcar furanosilo modificados no bicíclicos que comprenden uno o más sustituyentes acíclicos, que incluyen, entre otros, sustituyentes en las posiciones 2', 3', 4' y/o 5'. En ciertas modalidades, el resto de azúcar furanosilo es un resto de azúcar ribosilo. En ciertas modalidades, uno o más sustituyentes acíclicos de los restos de azúcar modificados no bicíclicos son ramificados.

[0259] En ciertas modalidades, los restos de azúcares modificados no bicíclicos comprenden un grupo sustituyente en la posición 2'. Los ejemplos de grupos sustituyentes adecuados para la posición 2' de restos de azúcar modificados incluyen, entre otros: -F, -OCH₃ ("OMe" o "O-metilo") y -OCH₂CH₂OCH₃ ("MOE"). En ciertas modalidades, los grupos sustituyentes en 2' se seleccionan de entre: halo, alilo, amino, azido, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, alcoxi O-C₁-C₁₀, alcoxi O-C₁-C₁₀ sustituido, alquilo O-C₁-C₁₀, alquilo O-C₁-C₁₀ sustituido, S-alquilo, N(R_m)-alquilo, O-alquenilo, S-alquenilo, N(R_m)-alquenilo, O-alquinilo, S-alquinilo, N(R_m)-alquinilo, O-alquilenilo-O-

alquilo, alquinilo, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo, O-aralquilo, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$ o $OCH_2C(=O)-N(R_m)(R_n)$, donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector amino, o alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, $-O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ ("DMAOE"), o 2'-
 5 $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ ("DMAEOE"). Y los grupos sustituyentes en 2' descritos en Cook et al., U.S. 6,531,584; Cook et al., U.S. 5,859,221; y Cook et al., U.S. 6,005,087

[0260] Los métodos sintéticos de algunos de estos grupos sustituyentes en 2' pueden encontrarse en, por ejemplo, Cook et al., U.S. 6,531,584; y Cook
 10 et al., U.S. 5,859,221. Ciertas modalidades de estos grupos sustituyentes en 2' pueden estar además sustituidos con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de entre: hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro (NO_2), tiol, tioalcoxi, tioalquilo, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo.

15 [0261] En ciertas modalidades, un nucleósido modificado no bicíclico sustituido en 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo sustituyente en 2' que no forma puentes seleccionado de: F, NH_2 , N_3 , OCF_3 , OCH_3 , $O(CH_2)_3NH_2$, $CH_2CH=CH_2$, $OCH_2CH=CH_2$, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, y acetamida
 20 con sustituyentes en el N ($OCH_2C(=O)-N(R_m)(R_n)$), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector amino, o alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido.

[0262] En ciertas modalidades, un resto de azúcar sustituido en 2' de un nucleósido modificado comprende grupo sustituyente en 2' que se
 25 selecciona de: F, OCF_3 , OCH_3 , $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ ("DMAOE"), $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ ("DMAEOE"), y $OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$ ("NMA").

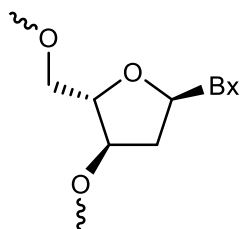
[0263] En ciertas modalidades, un nucleósido modificado no bicíclico sustituido en 2' comprende un resto de azúcar que comprende un grupo
 30 sustituyente en 2' que no forma puentes seleccionado de: F, OCH_3 ,

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{ON}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y $\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{H})\text{CH}_3$ ("NMA").

[0264] En ciertas modalidades, un resto de azúcar sustituido en 2' de un nucleósido modificado comprende grupo sustituyente en 2' que se selecciona de: F, OCH_3 , y $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

[0265] En ciertas modalidades, los restos de azúcar furanosilo modificados y los nucleósidos que incorporan tales restos de azúcar furanosilo modificados se definen además por la configuración isomérica. Por ejemplo, un resto de azúcar 2'-desoxifuranosilo puede estar en siete configuraciones isoméricas distintas de la configuración β -D-desoxirribosilo natural. Tales restos de azúcar modificados se describen, por ejemplo, en WO2020/072991. Un resto de azúcar modificado en 2' tiene un estereocentro adicional en la posición 2' con respecto a un resto de azúcar 2'-desoxifuranosilo; por lo tanto, tales restos de azúcar tienen un total de dieciséis posibles configuraciones isoméricas. Los restos de azúcar furanosilo descritos en el presente documento están en la configuración isomérica de β -D-ribosilo a menos que se especifique lo contrario.

[0266] En ciertas modalidades, los restos de azúcar modificados no bicíclicos son estereoisómeros de ADN, tales como el resto de azúcar 2'- α -L-desoxirribosilo:



[0267] En ciertas modalidades, los restos de azúcares modificados no bicíclicos comprenden un grupo sustituyente en la posición 4'. Los ejemplos de grupos sustituyentes adecuados para la posición 4' de restos de azúcar modificados incluyen, entre otros, alcoxi (por ejemplo, metoxi), alquilo y los descritos en Manoharan et al., WO 2015/106128.

[0268] En ciertas modalidades, los restos de azúcar modificados no bicíclicos comprenden un grupo sustituyente en la posición 3'. Los ejemplos de grupos sustituyentes adecuados para la posición 3' de restos de azúcar modificados incluyen, entre otros, alcoxi (por ejemplo, metoxi), alquilo (por ejemplo, metilo, etilo).

[0269] En ciertas modalidades, los restos de azúcares modificados no bicíclicos comprenden un grupo sustituyente en la posición 5'. Los ejemplos de grupos sustituyentes adecuados para la posición 5' de restos de azúcar modificados incluyen, entre otros, vinilo, alcoxi (por ejemplo, metoxi) y alquilo (por ejemplo, metilo (*R* o *S*), etilo).

[0270] En ciertas modalidades, los restos de azúcares modificados no bicíclicos comprenden más de un sustituyente de azúcar que no forma puentes, por ejemplo, restos de azúcar 2'-F-5'-metilo, tales como los descritos en Migawa et al., US2010/0190837, o restos de azúcar modificados alternativamente en 2'- y 5' como los descritos en Rajeev et al., US2013/0203836.

[0271] En ácidos nucleicos de origen natural, los azúcares se enlazan entre sí 3' a 5'. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos incluyen uno o más nucleósidos o restos de azúcar enlazados en una posición alternativa, por ejemplo, en la posición 2' o 5' a 3' invertida. Por ejemplo, cuando el enlace está en la posición 2', los grupos sustituyentes en 2' pueden estar en la posición 3'.

[0272] Ciertos restos de azúcar modificados comprenden un sustituyente que une dos átomos del anillo de furanosilo para formar un segundo anillo, lo que da como resultado un resto de azúcar bicíclico. En ciertas modalidades, el resto de azúcar bicíclico comprende un puente entre los átomos de anillo de furanosa 4' y 2'. Los ejemplos de tales sustituyentes de azúcar que forman puentes 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' (denominado "etilo restringido" o "cEt" cuando

está 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 este, 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' y análogos de este, 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' y análogos de este, 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2', 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2', 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' y análogos de este), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2', y 4'-CH₂-N(R)-O-2', en donde cada R, R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, o alquilo C₁-C₁₂. Las patentes estadounidenses representativas que describen la preparación de tales restos de azúcar bicíclicos incluyen, entre otros: Imanishi et al., U.S. 7,427,672; Swayze et al., U.S. 7,741,457, y Swayze et al., U.S. 8,022,193; Seth et al., U.S. 8,278,283; Prakash et al., U.S. 8,278,425; Seth et al., U.S. 8,278,426).

[0273] En ciertas modalidades, tales puentes de 4' a 2' comprenden independientemente de 1 a 4 grupos enlazados seleccionados independientemente de: -[C(R_a)(R_b)]_n-, -[C(R_a)(R_b)]_n-O-, -C(R_a)=C(R_b)-, -C(R_a)=N-, -C(=NR_a)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R_a)₂-, -S(=O)_x-, y -N(R_a)-; en donde:

x es 0, 1 o 2;

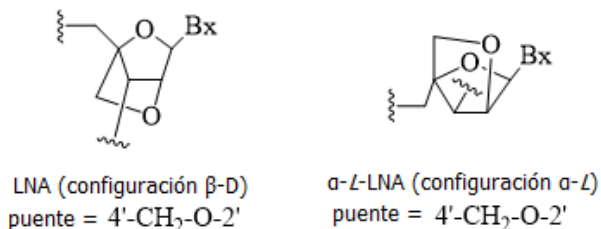
n es 1, 2, 3 o 4;

cada R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, radical heterociclo, radical heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C₅-C₇, radical alicíclico C₅-C₇ sustituido, halógeno, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, CN, sulfonilo (S(=O)₂-J₁), o sulfoxilo (S(=O)-J₁); y cada J₁ y J₂ es, independientemente, H, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, un radical heterociclo, un

radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂ sustituido, o un grupo protector.

[0274] Los restos de azúcar bicíclicos adicionales se conocen en la técnica, ver, por ejemplo: Wan, *et al.*, *J. Medicinal Chemistry*, 2016, 59, 9645-9667; Wengel *et al.*, U.S. 8,080,644; Ramasamy *et al.*, U.S. 6,525,191; Seth *et al.*, U.S. 7,547,684; y Seth *et al.*, U.S. 7,666,854.

[0275] En ciertas modalidades, los restos de azúcar bicíclicos y los nucleósidos que incorporan tales restos de azúcar bicíclicos se definen además mediante configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido de LNA (descrito en el presente documento) puede estar en la configuración α -L o en la configuración β -D.



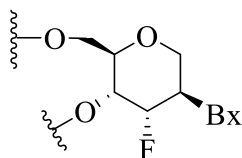
[0276] Se han incorporado nucleósidos bicíclicos α -L-metilenoxi (4'-CH₂-O-2') o α -L-LNA en oligonucleótidos que mostraron actividad antisentido (Frieden *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372). Se ha demostrado que la adición de ácidos nucleicos bloqueados a ARNip aumenta la estabilidad de ARNip en suero y reduce los efectos inespecíficos (Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, OR. *et al.*, (2007) *Mol. Canc. Ther.* 6(3):833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193). En el presente documento, las descripciones generales de nucleósidos bicíclicos incluyen ambas configuraciones isoméricas. Cuando las posiciones de los nucleósidos bicíclicos específicos (por ejemplo, LNA o cEt) se identifican en modalidades ejemplificadas en el presente documento, están en la configuración β -D, a menos que se especifique lo contrario.

[0277] En ciertas modalidades, los restos de azúcar modificados comprenden uno o más sustituyentes de azúcar que no forman puentes y

uno o más sustituyentes de azúcar que forman puentes (por ejemplo, azúcares sustituidos en 5' y con puente en 4'-2').

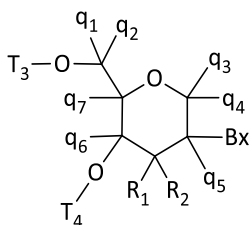
[0278] En ciertas modalidades, los restos de azúcar modificados son sustitutos de azúcar. En ciertas de tales modalidades, el átomo de oxígeno del resto de azúcar se sustituye, por ejemplo, con un átomo de azufre, carbono o nitrógeno. En ciertas de tales modalidades, tales restos de azúcar modificados también comprenden sustituyentes que forman puentes y/o que no forman puentes, como se describe en el presente documento. Por ejemplo, ciertos sustitutos del azúcar comprenden un átomo de 4'-azufre y una sustitución en la posición 2' y/o en la posición 5'.

[0279] En ciertas modalidades, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que tienen una cantidad de átomos distinta de 5. Por ejemplo, en ciertas modalidades, un sustituto de azúcar comprende un tetrahidropirano de seis miembros ("THP"). Tales tetrahidropiranos pueden modificarse o sustituirse adicionalmente. Los nucleósidos que comprenden tales tetrahidropiranos modificados incluyen, entre otros, el ácido nucleico de hexitol ("HNA"), el ácido nucleico de anitol ("ANA"), ácido nucleico de manitol ("MNA"), HNA de fluoro:



F-HNA

[0280] ("F-HNA", ver, por ejemplo, Egli, et. al., *J Am Chem* (2011) 133(41):16642-16649, Swayze et al., U.S. 8,088,904 y Swayze et al., U.S. 8,440,803) F-HNA también puede denominarse F-THP o 3'-fluoro tetrahidropirano, y nucleósidos que comprenden compuestos de THP modificados adicionales que tienen la fórmula:



[0281] en donde, independientemente, para cada uno de dicho nucleósido de THP modificado:

5 Bx es un resto de nucleobase;

[0282] T₃ y T₄ son cada uno, independientemente, un grupo de enlace internucleósido que enlaza el nucleósido de THP modificado con el resto de un oligonucleótido o uno de T₃ y T₄ es un grupo de enlace internucleósido que enlaza el nucleósido de THP modificado con el resto de un

10 oligonucleótido y el otro de T₃ y T₄ es H, un grupo protector hidroxilo, un grupo conjugado enlazado, o un grupo de extremo 5' o 3'; q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆, o alquino C₂-C₆ sustituido; y cada uno de R₁ y R₂ se selecciona

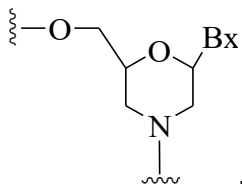
15 independientemente de entre: hidrógeno, halógeno, alcoxi sustituido o no sustituido, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂, y CN, en donde X es O, S o NJ₁, y cada J₁, J₂, y J₃ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆.

[0283] En ciertas modalidades, se proporcionan nucleósidos de THP

20 modificados en donde q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno H. En ciertas modalidades, al menos uno de q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ es distinto de H. En ciertas modalidades, al menos uno de q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ es metilo. En ciertas modalidades, se proporcionan nucleósidos de THP modificados en donde uno de R₁ y R₂ es F. En ciertas modalidades, R₁ es F y R₂ es H, en

25 ciertas modalidades, R₁ es metoxi y R₂ es H, y en ciertas modalidades, R₁ es metoxietoxi y R₂ es H.

[0284] En ciertas modalidades, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que tienen más de 5 átomos y más de un heteroátomo. Por ejemplo, se han descrito nucleósidos que comprenden restos de azúcar morfolino y su uso en oligonucleótidos. Como se utiliza en el presente documento, el término "morfolino" hace referencia a un sustituto de azúcar que tiene la siguiente estructura:



[0285] En ciertas modalidades, los morfolinos pueden modificarse, por ejemplo, mediante adición o alteración de diversos grupos sustituyentes de la estructura de morfolino anterior. Tales sustitutos de azúcar se denominan en el presente documento "morfolinos modificados".

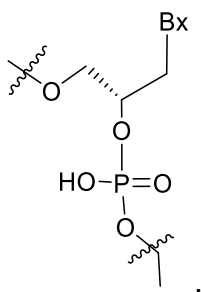
[0286] En ciertas modalidades, los sustitutos de azúcar comprenden restos acíclicos. Ejemplos de nucleósidos y oligonucleótidos que comprenden tales sustitutos de azúcar acíclicos incluyen, entre otros: ácido nucleico peptídico ("PNA"), ácido nucleico acíclico butílico), y nucleósidos y oligonucleótidos descritos en Manoharan et al., U.S. 10,913,767. Las patentes estadounidenses representativas que describen la preparación de compuestos de PNA incluyen, entre otras, las patentes estadounidenses núms. 5,539,082; 5,714,331; y 5,719,262.

[0287] En ciertas modalidades, los sustitutos de azúcar son la estructura de azúcar "desbloqueada" de los nucleósidos de UNA (ácido nucleico desbloqueado). Un UNA es nucleósido en donde cualquiera de los enlaces del resto de azúcar ha sido eliminado, lo que formó un sustituto de azúcar desbloqueado. Una publicación estadounidense representativa que describe la preparación de UNA incluye, entre otras, la publicación de patente estadounidense núm. 2011/0313020.

[0288] En ciertas modalidades, los sustitutos de azúcar son el glicerol que se encuentra en nucleósidos de GNA (ácido nucleico glicólico), como se ilustra a continuación:

(S)-GNA

5



donde Bx representa cualquier nucleobase.

[0289] Se conocen en la técnica muchos otros azúcares bicíclicos y tricíclicos y sustitutos de azúcar que pueden utilizarse en nucleósidos modificados.

10

2. Ciertas nucleobases modificadas

[0290] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una nucleobase no modificada. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una nucleobase modificada. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que no comprenden una nucleobase, denominados nucleósidos abásicos. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos de inosina (es decir, nucleósidos que comprenden una nucleobase de hipoxantina). Una "nucleobase no modificada" es adenina (A), timina (T), citosina (C), uracilo (U) o guanina (G). Una nucleobase modificada es un grupo de átomos distintos de A, T, C, U o G no modificados capaces de emparejarse con al menos una otra nucleobase. Una 5-metilcitosina es un

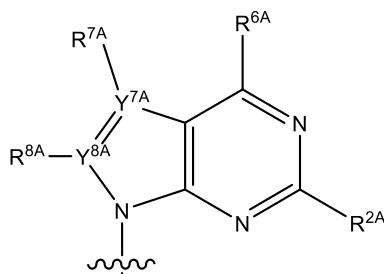
15

20

25

ejemplo de nucleobase modificada. Una base universal es una nucleobase modificada que puede emparejarse con una cualquiera de las cinco nucleobases no modificadas.

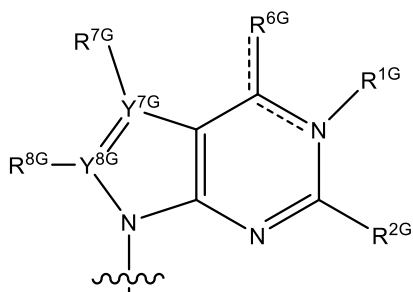
[0291] En ciertas modalidades, la adenina modificada tiene la estructura (I):



I

[0292] en donde: R^{2A} es H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, tioalquilo C_1-C_6 , o tioalquilo C_1-C_6 sustituido, alquilo C_1-C_6 , o alquilo C_1-C_6 sustituido; R^{6A} es H, $N(R^a)(R^b)$, acetilo, formilo, o O-fenilo; Y^{7A} es N y R^{7A} está ausente o es alquilo C_1-C_6 ; o Y^{7A} es C y R^{7A} se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , o $CN(R^a)(R^b)$; Y^{8A} es N y R^{8A} está ausente, o Y^{8A} es C y R^{8A} se selecciona de H, un halógeno, OH, alquilo C_1-C_6 , o alquilo C_1-C_6 sustituido; R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, alqueno C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 sustituido, acetilo, formilo, o juntos forman un heterociclo de 5-7 miembros; que excluye cuando Y^{7A} es N; Y^{8A} es C, R^{8A} es H, R^{2A} es H, y R^{6A} es NH_2 (adenina no modificada).

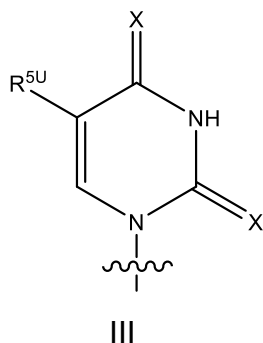
En ciertas modalidades, la guanina modificada tiene la estructura (II):



II

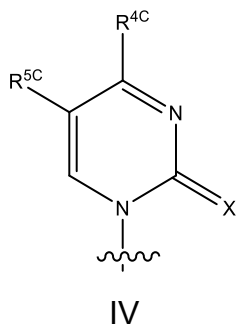
[0293] en donde: R^{2G} es $N(R^a)(R^b)$; R^{6G} es oxo y R^{1G} es H, o R^{6G} se selecciona de alquilo O-C₁-C₆ o alquilo S-C₁-C₆ y R^{1G} está ausente; Y^{7G} es N y R^{7A} está ausente o es alquilo C₁-C₆; o Y^{7G} es C y R^{7G} se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, o $CN(R^a)(R^b)$; Y^{8G} es N y R^{8G} está ausente, o Y^{8G} es C y R^{8G} se selecciona de H, un halógeno, OH, alquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ sustituido; R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₁-C₆, alqueno C₁-C₆ sustituido, acetilo, formilo, o juntos forman un heterociclo de 5-7-miembros; que excluye cuando Y^{7G} es N; Y^{8G} es C, R^{8G} es H, R^{2G} es NH_2 , y R^{6G} es $=O$ (guanosina no modificada).

[0294] En ciertas modalidades, la timina modificada o el uracilo modificado tienen la estructura (III):



[0295] en donde: X se selecciona de O o S y R^{5U} se selecciona de H, OH, halógeno, alquilo O-C₁-C₁₂, alquilo O-C₁-C₁₂ sustituido, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₁-C₁₂, alqueno C₁-C₁₂ sustituido; en donde si cada X es O, R^{5U} no es H o CH_3 (uracilo no modificado y timina no modificada, respectivamente).

[0296] En ciertas modalidades, la citosina modificada tiene la estructura (IV):



[0297] en donde: X se selecciona de O o S, R^{4C} es $N(R^a)(R^b)$; R^{5C} se selecciona de H, OH, halógeno, alquilo O-C₁-C₁₂, alquilo O-C₁-C₁₂ sustituido, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₁-C₁₂, alquenilo C₁-C₁₂ sustituido; R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆ sustituido, acetilo, formilo o juntos forman un heterociclo de 5-7 miembros; que excluye cuando X es O, R^{4C} es NH₂ y R^{5C} es H (citosina no modificada).

[0298] En ciertas modalidades, las nucleobases modificadas se seleccionan de: pirimidinas sustituidas en 5, 6-azapirimidinas, pirimidinas sustituidas con alquilo o alquinilo, purinas sustituidas con alquilo y purinas sustituidas en N-2, N-6 y O-6. En ciertas modalidades, las nucleobases modificadas se seleccionan de: 5-metilcitosina, 2-aminopropiladenina, 5-hidroximetilcitosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-N-metilguanina, 6-N-metiladenina, 2-propiladenina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-propinil (-C≡C-CH₃) 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 sustituidas en 8, 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, 4-N-benzoilcitosina de 5-metilo, 4-N-benzoiluracilo de 5-metilo, bases universales, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases con ampliación de tamaño y bases fluoradas. Las nucleobases modificadas adicionales incluyen pirimidinas tricíclicas, tales como 1,3-diazafenoxazina-2-ona, 1,3-diazafenotiazina-2-ona y 9-(2-aminoetoxi)-1,3-diazafenoxazina-2-ona (G-clamp). Las nucleobases modificadas también pueden incluir aquellas en las cuales la base de purina o pirimidina es reemplazada con otros heterociclos, por ejemplo 7-desaza-adenina, 7-desazaguanosina, 2-aminopiridina y 2-piridona. Otras nucleobases incluyen las descritas en

Englisch et al., Angewandte Chemie, edición internacional, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Capítulo 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. y Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; y las descritas en los Capítulos 6 y 15, Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 y 442-443.

[0299] Las publicaciones que describen la preparación de ciertas de las nucleobases modificadas mencionadas anteriormente, así como de otras nucleobases modificadas, incluyen, entre otras, Rogers et al., U.S.

5,134,066; Benner et al., U.S. 5,432,272; Matteucci et al., U.S. 5,502,177;

Froehler et al., U.S. 5,594,121; y Cook et al., U.S. 5,681,941.

[0300] En ciertas modalidades, cada nucleobase de un oligonucleótido modificado de la invención se selecciona de A, G, C, T, U y ^mC.

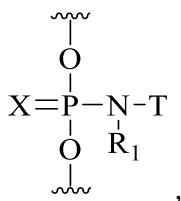
[0301] En ciertas modalidades, cada nucleobase de un oligonucleótido modificado de la invención se selecciona de A, G, T y ^mC (es decir, purinas no modificadas y 5-metilpirimidinas).

3. Ciertos enlaces internucleósidos modificados

[0302] El enlace internucleósido de origen natural de ARN y ADN es un enlace fosfodiéster de 3' a 5'. En ciertas modalidades, los nucleósidos de oligonucleótidos modificados pueden enlazarse entre sí mediante el uso de uno o más enlaces internucleósidos. Las dos clases principales de grupos de enlace internucleósido se definen mediante la presencia o ausencia de un átomo de fósforo. Los enlaces internucleósidos que contienen fósforo representativos incluyen, entre otros, fosfodiésteres, que contienen un enlace fosfodiéster ("P=O") (también denominados enlaces no modificados o de origen natural), fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidatos, fosforotioatos ("P=S") y fosforoditioatos ("HS-P=S"). Los grupos de unión 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 enlaces internucleósidos modificados, en comparación con los enlaces internucleósidos fosfodiéster de origen natural, pueden utilizarse para alterar, típicamente aumentar, la resistencia a nucleasas del oligonucleótido. En ciertas modalidades, los enlaces internucleósidos que tienen un átomo quiral pueden prepararse como una mezcla racémica o como enantiómeros separados. Los expertos en la técnica conocen los métodos de preparación de enlaces internucleósidos que contienen fósforo y que no contienen fósforo.

[0303] En ciertas modalidades, un enlace internucleósido modificado es cualquiera de los descritos en WO2021/030778, incorporada por referencia en el presente documento. En ciertas modalidades, un enlace internucleósido modificado comprende la fórmula:



[0304] en donde independientemente para cada uno de tales grupos de enlace internucleósido de un oligonucleótido modificado:

X se selecciona de O o S;

R₁ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, y alquilo C₁-C₆ sustituido; y

T se selecciona de SO₂R₂, C(=O)R₃, y P(=O)R₄R₅, en donde:

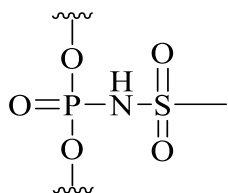
R₂ se selecciona de un arilo, un arilo sustituido, un heterociclo, un heterociclo sustituido, un heterociclo aromático, un heterociclo aromático sustituido, un diazol, un diazol sustituido, un alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₁-C₆ sustituido, alquino C₁-C₆ sustituido, y un grupo conjugado;

R₃ se selecciona de un arilo, un arilo sustituido, CH₃, N(CH₃)₂, OCH₃ y un grupo conjugado;

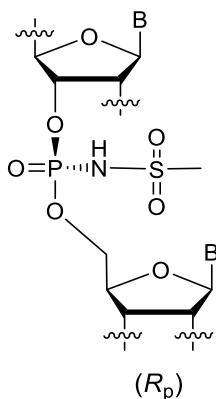
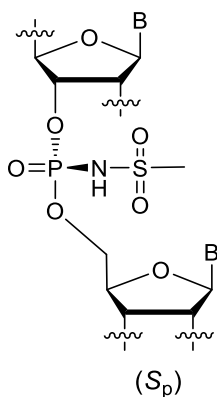
R₄ se selecciona de OCH₃, OH, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido y un grupo conjugado; y

R₅ se selecciona de OCH₃, OH, alquilo C₁-C₆, y alquilo C₁-C₆ sustituido.

[0305] En ciertas modalidades, un enlace internucleósido modificado comprende un grupo de enlace mesil fosforamidato que tiene la fórmula:



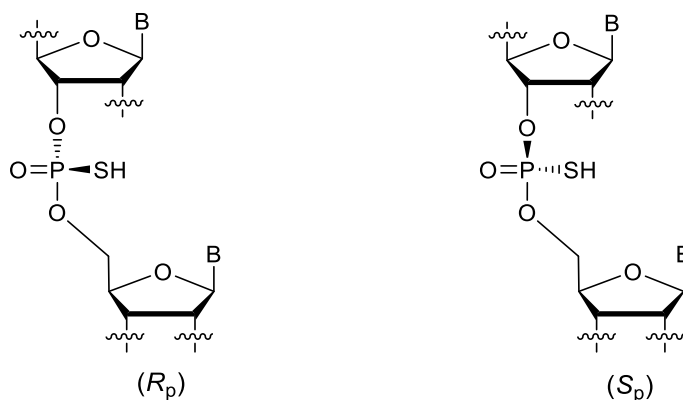
5 [0306] El enlace internucleósido mesil fosforamidato comprende un centro quiral. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden (*R_p*) y/o (*S_p*) mesil fosforamidatos, que se muestran en las siguientes fórmulas, respectivamente, en donde "B" indica una nucleobase:



10

[0307] En ciertas modalidades, un enlace internucleósido fosforotioato puede comprender un centro quiral. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados que comprenden fosforotioatos (*R_p*) y/o (*S_p*) comprenden una o más de las siguientes fórmulas, respectivamente, en donde "B" indica una nucleobase:

15



[0308] 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 pueden prepararse como poblaciones de oligonucleótidos modificados que comprenden enlaces internucleósidos estereoaleatorios, o como poblaciones de oligonucleótidos modificados que comprenden tales enlaces internucleósidos en configuraciones estereoquímicas particulares. En ciertas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados comprenden enlaces internucleósidos de fosforotioato en donde todos los enlaces internucleósidos de fosforotioato son estereoaleatorios. En ciertas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados comprenden enlaces internucleósidos mesil fosforamidato en donde todos los enlaces internucleósidos mesil fosforamidato son estereoaleatorios. Tales oligonucleótidos modificados pueden generarse utilizando métodos sintéticos que dan lugar a la selección aleatoria de la configuración estereoquímica de cada enlace internucleósido que tiene un centro quiral. No obstante, cada enlace internucleósido individual que tiene un centro quiral de cada molécula de oligonucleótido individual tiene una estereoconfiguración definida. En ciertas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados se enriquecen para oligonucleótidos modificados que comprenden uno o más enlaces internucleósidos fosforotioato y/o mesil fosforamidato particulares,

cada uno independientemente en una configuración estereoquímica particular, independientemente seleccionada. En ciertas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato y/o mesil fosforamidato particular está presente en al menos 65 % de las moléculas de la población.

5 En ciertas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato y/o mesil fosforamidato particular está presente en al menos 70 % de las moléculas de la población. En ciertas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato y/o mesil fosforamidato particular está presente en al menos 80 % de las moléculas de la población. En ciertas

10 modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato y/o mesil fosforamidato particular está presente en al menos 90 % de las moléculas de la población. En ciertas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato y/o mesil fosforamidato particular está presente en al menos 99 % de las moléculas de la población. Tales poblaciones

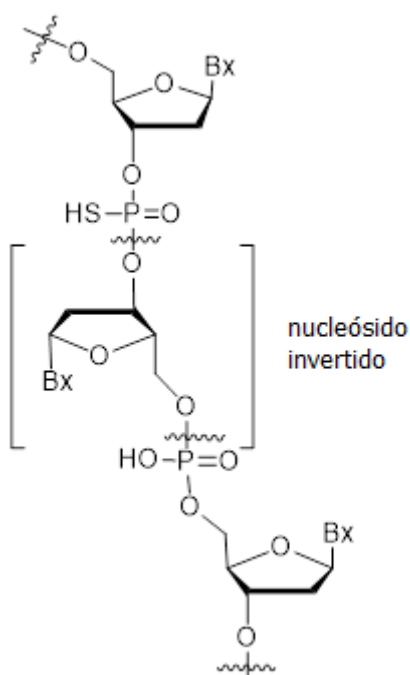
15 quiralmemente enriquecidas de oligonucleótidos modificados pueden generarse mediante métodos sintéticos conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos descritos en Oka et al., JACS 125, 8307 (2003), Wan et al. *Nucleic Acids Res.* 42, 13456 (2014), y WO 2017/015555. En ciertas modalidades, una población de oligonucleótidos modificados está

20 enriquecida para oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato y/o mesil fosforamidato indicado en la configuración (Sp). En ciertas modalidades, una población de oligonucleótidos modificados está enriquecida para oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato y/o mesil fosforamidato en la configuración (Rp). A menos que
25 se indique lo contrario, los enlaces internucleósidos que tienen centros quirales de los oligonucleótidos modificados descritos en el presente documento pueden ser estereoaleatorios o estar en una configuración estereoquímica particular.

[0309] Los enlaces internucleósidos incluyen, entre otros, fosfotióésteres,
30 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'), metoxipropil (MOP) 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 y 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 de componentes de N, O, S y CH₂ mezcladas.

- 10 [0310] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos invertidos, como se muestra a continuación:

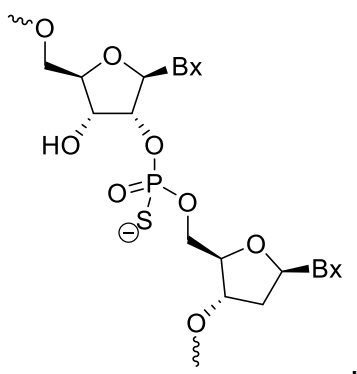


- 15 en donde cada Bx representa independientemente cualquier nucleobase.

[0311] En ciertas modalidades, un nucleósido invertido es terminal (es decir, el último nucleósido en un extremo de un oligonucleótido) y por lo tanto solo estará presente un enlace internucleósido descrito anteriormente. En ciertas

de tales modalidades, pueden unirse características adicionales (tales como un grupo conjugado) al nucleósido invertido. Tales nucleósidos invertidos terminales pueden unirse a uno o ambos extremos de un oligonucleótido.

[0312] En ciertas modalidades, los ácidos nucleicos pueden enlazarse de 2' a 5' en lugar del enlace estándar de 3' a 5'. Tal enlace se ilustra a continuación.



en donde cada Bx representa cualquier nucleobase.

B. Ciertos motivos

[0313] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden una nucleobase modificada. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más enlaces internucleósidos modificados. En tales modalidades, los restos de azúcar, nucleobases y/o enlaces internucleósidos modificados, no modificados y modificados de forma diferente de un oligonucleótido modificado definen un patrón o motivo. En ciertas modalidades, los patrones de restos de azúcar, nucleobases y enlaces internucleósido son independientes entre sí. Por lo tanto, un oligonucleótido modificado puede describirse por su motivo de azúcar, motivo de nucleobase y/o motivo de enlace internucleósido (como

se utiliza en el presente documento, el motivo de nucleobase describe las modificaciones a las nucleobases independientes de la secuencia de nucleobases).

5 1. **Ciertos motivos de azúcar**

[0314] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos comprenden uno o más tipo de azúcar modificado y/o resto de azúcar no modificado dispuesto a lo largo del oligonucleótido o región de este en un patrón o motivo de azúcar definido. En ciertos casos, tales motivos de azúcar incluyen, entre otros,
10 cualquiera de las modificaciones de azúcar que se describen en el presente documento.

[0315] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden una región desoxi. En ciertas modalidades, cada nucleósido de la región desoxi es un 2'- β -D-desoxinucleósido. En ciertas modalidades,
15 la región desoxi consiste en 5-12 nucleósidos enlazados. En ciertas modalidades, la región desoxi consiste en 6, 7, 8, 9, 10 o 6-10 nucleósidos enlazados. En ciertas modalidades, al menos un nucleósido dentro de la región desoxi comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, exactamente un nucleósido dentro de la región desoxi
20 comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, dos o tres nucleósidos dentro de la región desoxi comprenden un resto de azúcar modificado.

[0316] En ciertas modalidades, la región desoxi está flanqueada en el lado 5' por una región 5' que consiste en nucleósidos de región 5' enlazados y
25 en el lado 3' por una región 3' que consiste en nucleósidos de región 3' enlazados; en donde el nucleósido más cercano a 3' de la región 5' es un nucleósido modificado y el nucleósido más cercano a 5' de la región 3' es un nucleósido modificado. Al menos un nucleósido de la región 5' comprende un resto de azúcar modificado; y al menos un nucleósido de la
30 región 3' comprende un resto de azúcar modificado. Las tres regiones (la

región 5', la región desoxi y la región 3') forman una secuencia contigua de nucleósidos. En ciertas modalidades, el resto de azúcar del nucleósido más cercano a 3' de la región 5' y el resto de azúcar del nucleósido más cercano a 5' de la región 3' difieren cada una del resto de azúcar del respectivo nucleósido adyacente de la región desoxi, lo que define el límite entre la región 5', la región desoxi y la región 3'. En ciertas modalidades, cada nucleósido de la región 5' y cada nucleósido de la región 3' comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, los nucleósidos dentro de la región 5' comprenden la misma modificación de azúcar. En ciertas modalidades, los nucleósidos dentro de la región 5' comprenden dos o más modificaciones de azúcar diferentes. En ciertas modalidades, los nucleósidos dentro de la región 3' comprenden la misma modificación de azúcar. En ciertas modalidades, los nucleósidos dentro de la región 3' comprenden dos o más modificaciones de azúcar diferentes.

[0317] En ciertas modalidades, la región 5' y la región 3' de un oligonucleótido modificado comprenden cada una 1-8 nucleósidos. En ciertas modalidades, la región 5' comprende 1-7 nucleósidos. En ciertas modalidades, la región 5' comprende 1-6 nucleósidos. En ciertas modalidades, la región 5' comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 nucleósidos. En ciertas modalidades, la región 3' comprende 1-7 nucleósidos. En ciertas modalidades, la región 3' comprende 1-6 nucleósidos. En ciertas modalidades, la región 3' comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 nucleósidos.

[0318] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una región que tiene un motivo de gápmo, que se define por dos regiones externas o "alas" y una región central o interna o "espacio". Las tres regiones de un motivo de gápmo (el ala 5', el espacio y el ala 3') forman una secuencia contigua de nucleósidos en donde al menos algunos de los restos de azúcar de los nucleósidos de cada una de las alas difieren de al menos algunos de los restos de azúcar de los nucleósidos del espacio. De manera específica, al menos los restos de

azúcar de los nucleósidos de cada ala que están más cercanos al espacio (el nucleósido más cercano a 3' del ala 5' y el nucleósido más cercano a 5' del ala 3') difieren del resto de azúcar de los nucleósidos del espacio cercano, y de esa manera definen el límite entre las alas y el espacio (es decir, la unión ala/espacio). En ciertas modalidades, los restos de azúcar dentro del espacio son iguales entre sí. En ciertas modalidades, el espacio incluye uno o más nucleósidos que tienen un resto de azúcar que difiere del resto de azúcar de uno o más otros nucleósidos del espacio. En ciertas modalidades, los motivos de azúcar de las dos alas son iguales entre sí (gápmero simétrico). En ciertas modalidades, el motivo de azúcar del ala 5' difiere del motivo de azúcar del ala 3' (gápmero asimétrico).

[0319] En ciertas modalidades, las alas de un gápmero comprenden 1-8 nucleósidos. En ciertas modalidades, las alas de un gápmero comprenden 1-6 nucleósidos. En ciertas modalidades, cada nucleósido de cada ala de un gápmero comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, al menos un nucleósido de cada ala de un gápmero comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, al menos dos nucleósidos de cada ala de un gápmero comprenden un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, al menos tres nucleósidos de cada ala de un gápmero comprenden un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, al menos cuatro nucleósidos de cada ala de un gápmero comprenden un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, al menos cinco nucleósidos de cada ala de un gápmero comprenden un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, al menos seis nucleósidos de cada ala de un gápmero comprenden un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, al menos siete nucleósidos de cada ala de un gápmero comprenden un resto de azúcar modificado.

[0320] En ciertas modalidades, el espacio de un gápmero comprende 7-12 nucleósidos. En ciertas modalidades, cada nucleósido del espacio de un gápmero comprende un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo. En ciertas

modalidades, al menos un nucleósido del espacio de un gápmero comprende un resto de azúcar modificado.

[0321] En ciertas modalidades, el gápmero es un gápmero desoxi. En ciertas modalidades, los nucleósidos en el lado del espacio de cada unión ala/espacio comprenden restos de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo y los nucleósidos en los lados del ala de cada unión ala/espacio comprenden restos de azúcar modificados. En ciertas modalidades, cada nucleósido del espacio comprende un resto de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, cada nucleósido de cada ala de un gápmero comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, al menos un nucleósido del espacio de un gápmero comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, al menos un nucleósido del espacio de un gápmero comprende un resto de azúcar 2'-OMe.

[0322] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una porción que tiene un motivo de azúcar completamente modificado. En tales modalidades, cada nucleósido de la porción completamente modificada del oligonucleótido modificado comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, cada nucleósido del oligonucleótido modificado completo comprende un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una porción que tiene un motivo de azúcar completamente modificado, en donde cada nucleósido dentro de la porción completamente modificada comprende el mismo resto de azúcar modificado, denominado en el presente documento motivo de azúcar modificado de manera uniforme. En ciertas modalidades, un oligonucleótido completamente modificado es un oligonucleótido modificado de manera uniforme. En ciertas modalidades, cada nucleósido de un oligonucleótido modificado de manera uniforme comprende la misma modificación en 2'.

[0323] En el presente documento, las longitudes (número de nucleósidos) de las tres regiones de un gápmero pueden proporcionarse mediante el uso

de la notación [núm. de nucleósidos en el ala 5'] – [núm. de nucleósidos en el espacio] – [núm. de nucleósidos en el ala 3']. Por lo tanto, un gápmero 3-10-3 consiste en 3 nucleósidos enlazados en cada ala y 10 nucleósidos enlazados en el espacio. Cuando tal nomenclatura es seguida de una modificación específica, esa modificación es la modificación en cada resto de azúcar de cada ala y los nucleósidos del espacio comprenden restos de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo. Por lo tanto, un gápmero MOE 5-10-5 consiste en 5 nucleósidos modificados 2'-MOE enlazados en el ala 5', 10 2'-β-D-desoxinucleósidos enlazados en el espacio y 5 nucleósidos 2'-MOE enlazados en el ala 3'. Un gápmero cEt 3-10-3 consiste en 3 nucleósidos cEt enlazados en el ala 5', 10 2'-β-D-desoxinucleósidos enlazados en el espacio y 3 nucleósidos cEt enlazados en el ala 3'. Un gápmero 5-8-5 consiste en 5 nucleósidos enlazados que comprenden un resto de azúcar modificado en el ala 5', 8 2'-β-D-desoxinucleósidos enlazados en el espacio, y 5 nucleósidos enlazados que comprenden un resto de azúcar modificado en el ala 3'. Un gápmero mixto 5-8-5 tiene al menos dos restos de azúcar modificados diferentes en las alas 5' y/o 3', dos restos de azúcar modificados diferentes en la región del espacio, o una combinación de estos.

[0324] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados descritos en el presente documento se modifican mediante una modificación de azúcar específica. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers MOE 5-10-5. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers BNA 3-10-3. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers cEt 3-10-3. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers LNA 3-10-3. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers cEt 3-10-4. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers cEt 4-10-3. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers cEt 4-10-4. En ciertas modalidades, gápmers

cEt 5-10-5. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers MOE 6-10-4.

[0325] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados descritos en el presente documento están modificados por dos o más modificaciones de azúcar. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers mixtos 3-10-3, en donde cada nucleósido dentro de las alas 5' y las 3' comprende un resto de azúcar modificado seleccionado de un resto de azúcar 2'-MOE y un resto de azúcar 2'-cEt, y los nucleósidos del espacio comprenden restos de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers mixtos 3-10-4, en donde cada nucleósido dentro de las alas 5' y las 3' comprende un resto de azúcar modificado seleccionado de un resto de azúcar 2'-MOE y un resto de azúcar 2'-cEt, y los nucleósidos del espacio comprenden restos de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers mixtos 3-10-5, en donde cada nucleósido dentro de las alas 5' y las 3' comprende un resto de azúcar modificado seleccionado de un resto de azúcar 2'-MOE y un resto de azúcar 2'-cEt, y los nucleósidos del espacio comprenden restos de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers mixtos 4-9-4, en donde cada nucleósido dentro de las alas 5' y las 3' comprende un resto de azúcar modificado seleccionado de un resto de azúcar 2'-MOE y un resto de azúcar 2'-cEt, y los nucleósidos del espacio comprenden restos de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers mixtos 5-10-5, en donde cada nucleósido dentro de las alas 5' y las 3' comprende un resto de azúcar modificado seleccionado de un resto de azúcar 2'-MOE y un resto de azúcar 2'-cEt, y los nucleósidos del espacio comprenden restos de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers mixtos 6-10-4, en donde cada nucleósido dentro de las alas 5' y las 3' comprende un resto de azúcar modificado

seleccionado de un resto de azúcar 2'-MOE y un resto de azúcar 2'-cEt, y los nucleósidos del espacio comprenden restos de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo.

[0326] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados descritos en el presente documento están modificados por dos o más modificaciones de azúcar dentro de la región del espacio. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers mixtos cEt/MOE, en donde cada nucleósido dentro de las alas 5' y las 3' comprende un resto de azúcar 2'-cEt o un resto de azúcar 2'-MOE y cada nucleósido dentro del espacio comprende un resto de azúcar seleccionado de un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo, un resto de azúcar 2'-α-L-desoxirribosilo y un resto de azúcar 2'-OMe. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers mixtos cEt/MOE, en donde cada nucleósido dentro de las alas 5' y las 3' comprende un resto de azúcar 2'-cEt o un resto de azúcar 2'-MOE y cada nucleósido dentro del espacio comprende un resto de azúcar seleccionado de un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers mixtos 3-10-3, en donde cada nucleósido dentro de las alas 5' y las 3' comprende un resto de azúcar 2'-cEt, y cada nucleósido dentro del espacio comprende un resto de azúcar seleccionado de un resto de azúcar 2'-OMe o un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados son gápmers mixtos 5-10-5, en donde cada nucleósido dentro de las alas 5' y 3' comprende un resto de azúcar 2'-MOE, y cada nucleósido dentro del espacio comprende un resto de azúcar seleccionado de un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo, un resto de azúcar 2'-α-L-desoxirribosilo y un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo.

[0327] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados tienen un motivo de azúcar seleccionado de 5'-kddddddeeekekee -3', 5'-kddddddeeekekee -3', 5'-kddddddeeeeeeee -3', 5'-kddddddeeekekee -3', 5'-kddddddeeekekee -3', 5'-kddddddeeekekee -3', 5'-

kdddddddeeekekee -3', 5'- kydddddddeeekekee -3', 5'-
 kydddddddeeekekee -3', 5'- kdydddddddeeekekee -3', 5'-
 kdydddddddeeekekee -3', 5'- eddddddddeeekekee -3', 5'-
 eddddddddeeekekee -3', 5'- eddddddddeeeeeeee -3', 5'-
 5 eddddddddeeeeeeee -3', 5'- eeddddddddeeekeke -3', 5'-
 eeddddddddeeekeke -3', 5'- eeddddddddeeeeeeee -3', 5'-
 eeddddddddeeeeeeee -3', 5'- ekdddddddeeeeeeee -3', 5'-
 ekdddddddeeekeke -3', 5'- ekdddddddeeeeeeee -3', 5'-
 ekydddddddeeekeke -3', 5'- ekydddddddeeekeke -3', 5'-
 10 ekdydddddddeeekeke -3', 5'- ekdddddddeeekeke -3', 5'-
 ekdddddddeeekeke -3', 5'- ekdydddddddeeekeke -3', 5'-
 ekdddddddeeekeke -3', 5'- ekdddddddeeekeke -3', 5'-
 ekdddddddeeekeke -3', 5'- ekdddddddeeekeke -3', 5'-
 ekdddddddeeekeke -3', 5'- ekdddddddeeekeke -3', 5'-
 15 ekdddddddeeekek -3', 5'- ekdddddddeeekek -3', 5'- eeddddddddeeekek -
 3', 5'- eeddddddddeeekek -3', 5'- ekdddddddeeeeeeee -3', 5'-
 ekdddddddeeeeeeee -3', 5'- ekydddddddeeekek -3', 5'- eeddddddddeeeeeeee -
 3', 5'- eeddddddddeeeeeeee -3', 5'- ekdydddddddeeekek -3', 5'-
 ekdddddddeeekek -3', 5'- ekdddddddeeekek -3', 5'- ekdddddddeeekek -
 20 3', 5'- ekdddddddeeekek -3', 5'- ekdddddddeeekek -3', 5'-
 ekdddddddeeekek -3', 5'- eeeeeedddddddkke -3', 5'- eeeekkdddddddeee -
 3', 5'- eeeekkddddddkke -3', 5'- eeeeeeddddddddeee -3', 5'-
 eeeekkddddddkke -3', 5'- ekdddddddeeekek -3', 5'- ekdddddddeeekek -
 3', 5'- kddddddddkeekk -3', 5'- edddddddddkeekk -3', 5'-
 25 kdddddddddeeeee -3', 5'- kyddddddddkeekk -3', 5'- eddddddddeeeee -3',
 5'- kdyddddddkeekk -3', 5'- kddddddddkeekk -3', 5'-
 eeeekkddd[aLd]dddkke -3', 5'- ekddd[aLd]ddddeeekek -3', 5'-
 ekddd[aLd]dddeeekek -3', 5'- kddd[aLd]dddddkeekk -3', 5'-
 kddd[aLd]ddddeeekekee -3', 5'- kddd[aLd]ddddeeekekee -3', 5'-
 30 ekddd[aLd]ddddeeekeke -3', y 5'- ekddd[aLd]ddddeeekeke -3', en donde

cada "d" representa un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo, cada "e" representa un resto de azúcar 2'-MOE, cada "k" representa un resto de azúcar cEt, cada "y" representa un resto de azúcar 2'-O-metilo, y cada "[aLd]" representa un resto de azúcar 2'-α-L-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados tienen un motivo de azúcar de 5'- kyddddddeeekekee -3', 5'- kyddddddeeekekee -3', 5'- kdyddddddeeekekee -3', 5'- kdyddddddeeekekee -3', 5'- ekyddddddeeekeke -3', 5'- ekyddddddeeekeke -3', 5'- ekdyddddddeeekeke -3', 5'- ekdyddddddeeekeke -3', 5'- ekyddddddeeekek -3', 5'- ekdyddddddeeekek -3', 5'- kyddddddeeekek -3', 5'- kdyddddddeeekek -3', 5'- kddd[aLd]ddddeeekekee -3', 5'- kddd[aLd]ddddeeekekee -3', 5'- ekddd[aLd]ddddeeekeke -3', 5'- ekddd[aLd]ddddeeekeke -3', 5'- eeeekkddd[aLd]dddkke -3', 5'- kddd[aLd]ddddeeekek -3', 5'- ekddd[aLd]ddddeeekek -3', y 5'- ekddd[aLd]ddddeeekek -3', en donde cada "e" representa un resto de azúcar 2'-MOE, cada "d" representa un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo, cada "k" representa un resto de azúcar cEt, cada "y" representa un resto de azúcar 2'-O-metilo, y cada "[aLd]" representa un resto de azúcar 2'-α-L-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados tienen un motivo de azúcar de 5'- kddddddeeekekee -3', 5'- kddddddeeekekee -3', 5'- edddddeeekekee -3', 5'- edddddeeekekee -3', 5'- kddddddeeeeeeee -3', 5'- kddddddeeeeeeee -3', 5'- edddddeeeeeeee -3', 5'- edddddeeeeeeee -3', 5'- ekddddeeekeke -3', 5'- ekddddeeekeke -3', 5'- eedddddeeekeke -3', 5'- eedddddeeekeke -3', 5'- ekddddeeeeeeee -3', 5'- ekddddeeeeeeee -3', 5'- eedddddeeeeeeee -3', 5'- eedddddeeeeeeee -3', 5'- ekddddeeekek -3', 5'- ekddddeeekek -3', 5'- eedddddeeekek -3', 5'- eedddddeeekek -3', 5'- ekddddeeeeeeee -3', 5'-

ekdddddddeeeeeeee -3', 5'- eeddddddddeeeeeeee -3', 5'- eeddddddddeeeeeeee
 -3', 5'- ekdddddddeeeek -3', 5'- ekdddddddeeeek -3', 5'-
 ekdddddddeeeek -3', 5'- ekdddddddeeeek -3', 5'- eeeeeeddddddkke -
 3', 5'- eeeekkkdddddddeeee -3', 5'- eeeekkkdddddddkke -3', 5'-
 eeeeeeddddddeeee -3', 5'- ekdddddddeeeek -3', 5'- kdddddddkkeek -
 3', 5'- eddddddddkkeek -3', 5'- kdddddddeeeee -3', y 5'-
 eddddddddeeeee -3', en donde cada "e" representa un resto de azúcar 2'-
 MOE, cada "k" representa un resto de azúcar cEt, y cada "d" representa un
 resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo.

2. Ciertos motivos de nucleobases

[0328] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos comprenden
 nucleobases modificadas y/o no modificadas dispuestas a lo largo del
 oligonucleótido o la región de este en un patrón o motivo definido. En
 ciertas modalidades, cada nucleobase está modificada. En ciertas
 modalidades, no se modifica ninguna de las nucleobases. En ciertas
 modalidades, cada purina o cada pirimidina está modificada. En ciertas
 modalidades, cada adenina está modificada. En ciertas modalidades, cada
 guanina está modificada. En ciertas modalidades, cada timina está
 modificada. En ciertas modalidades, cada uracilo está modificado. En
 ciertas modalidades, cada citosina está modificada. En ciertas modalidades,
 algunas o todas las nucleobases de citosina en un oligonucleótido
 modificado son 5-metilcitosinas. En ciertas modalidades, todas las
 nucleobases de citosina son 5-metilcitosinas y todas las demás
 nucleobases del oligonucleótido modificado son nucleobases no
 modificadas.

[0329] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados
 comprenden un bloque de nucleobases modificadas. En ciertas de tales
 modalidades, el bloque está en el extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas
 modalidades, el bloque está dentro de los 3 nucleósidos del extremo 3' del

oligonucleótido. En ciertas modalidades, el bloque está en el extremo 5' del oligonucleótido. En ciertas modalidades, el bloque está dentro de los 3 nucleósidos del extremo 5' del oligonucleótido.

[0330] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos que tienen un motivo de gápmo comprenden un nucleósido que comprende una nucleobase modificada. En ciertas de tales modalidades, un nucleósido que comprende una nucleobase modificada está en el espacio central de un oligonucleótido que tiene un motivo de gápmo. En ciertas de tales modalidades, el resto de azúcar de dicho nucleósido es un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, la nucleobase modificada se selecciona de una 2-tiopirimidina y una 5-propinopirimidina.

3. Ciertos motivos de enlace internucleósido

[0331] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos comprenden enlaces internucleósidos modificados y/o no modificados dispuestos a lo largo del oligonucleótido o región de este en un patrón o motivo definido. En ciertas modalidades, cada grupo de enlace internucleósido es un enlace internucleósido fosfodiéster (P=O). En ciertas modalidades, cada grupo de enlace internucleósido de un oligonucleótido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato (P=S). En ciertas modalidades, cada enlace internucleósido de un oligonucleótido modificado se selecciona independientemente de un enlace internucleósido fosforotioato y un enlace internucleósido fosfodiéster. En ciertas modalidades, cada enlace internucleósido fosforotioato se selecciona independientemente de un fosforotioato estereoaleatorio, un fosforotioato (Sp) y un fosforotioato (Rp).

[0332] En ciertas modalidades, el motivo de azúcar de un oligonucleótido modificado es un gápmo y los enlaces internucleósidos dentro del espacio están todos modificados. En ciertas modalidades, algunos o todos los enlaces internucleósidos de las alas son enlaces internucleósidos fosfodiéster no modificados. En ciertas modalidades, los enlaces

internucleósidos terminales están modificados. En ciertas modalidades, el motivo de azúcar de un oligonucleótido modificado es un gápmo, y el motivo de enlace internucleósido comprende al menos un enlace internucleósido fosfodiéster en al menos un ala, en donde el al menos un enlace fosfodiéster no es un enlace internucleósido terminal, y los enlaces internucleósidos restantes son enlaces internucleósidos fosforotioato. En ciertas de tales modalidades, todos los enlaces fosforotioato son estereoaleatorios. En ciertas modalidades, todos los enlaces fosforotioato en las alas son fosforotioatos (Sp), y el espacio comprende al menos un motivo Sp, Sp o Rp. En ciertas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados están enriquecidas para oligonucleótidos modificados que comprenden tales motivos de enlace internucleósido.

[0333] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados tienen un motivo de enlace internucleósido que comprende uno o más grupos de enlace mesil fosoramidato. En ciertas modalidades, uno o más enlaces internucleósidos fosforotioato o uno o más enlaces internucleósidos fosfodiéster de los motivos de enlace internucleósido del presente documento se sustituye con un grupo de enlace mesil fosoramidato.

[illegible]

5'- zssssssssssssoss -3', o 5'- zsssssssssssssz -3', en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato, cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster, y cada "z" representa un enlace internucleósido mesil fosforamidato. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados tienen un motivo de enlace internucleósido de 5'- ssssssssssssszzzss -3', 5'- szssssssssssssoss -3', 5'- zssssssssssssoss -3', 5'- zsssssssssssssz -3', 5'- sszzssssssssssoss -3', 5'- zzssssssssssssoss -3', 5'- zsssssssssssssz -3', 5'- ssssssssssssszzzss -3', 5'- ssssssssssssszzss -3', 5'- sszzssssssssssss -3', 5'- zzssssssssssssss -3', 5'- zsssssssssssssz -3', 5'- ssssssszzssssssss -3', 5'- ssszzssssssssss -3', 5'- sssssszssssssss -3', 5'- ssssszzssssssss -3', 5'- ssssszzszssssss -3', 5'- ssszsszssssssss -3', 5'- sssszsszssssssss -3', 5'- sssszsszssssssss -3', 5'- sszzsszssssssss -3', 5'- sszzszssssssss -3', 5'- sssszszssssssss -3', 5'- sszszszssssssss -3', 5'- sssssssssssszss -3', 5'- szssssssssssss -3', 5'- zssssssssssssss -3', o 5'- zsssssssssssssz -3', en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato, cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster, y cada "z" representa un enlace internucleósido mesil fosforamidato. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados tienen un motivo de enlace internucleósido de 5'- ssssssssssssoooss -3', 5'- ssssssssssssoosss -3', 5'- ssssssssssssooss -3', 5'- ssssssssssssooss -3', 5'- ssssoosssssssssss -3', o 5'- ssssssssssssooss -3', en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato y cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados tienen un motivo de enlace internucleósido de 5'- ssssssssssssoosss -3', 5'- ssssssssssssooss -3', 5'- ssssssssssssooss -3', 5'- sssssssssssssss -3', o 5'- ssssssssssssooss -3', en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato y cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster.

C. Ciertas longitudes

[0335] Es posible aumentar o disminuir la longitud de un oligonucleótido sin eliminar la actividad. Por ejemplo, en Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992), se analizó una serie de oligonucleótidos con una longitud de 13-25 nucleobases para determinar su capacidad de inducir la escisión de un ARN diana en un modelo de inyección de ovocitos. Los oligonucleótidos con una longitud de 25 nucleobases con 8 u 11 errores de emparejamiento de bases cerca de los extremos de los oligonucleótidos pudieron dirigir una escisión específica del ARN diana, aunque en menor medida que los oligonucleótidos que no contenían errores de emparejamiento. De manera similar, la escisión específica de la diana se logró con oligonucleótidos de 13 nucleobases, incluidos aquellos con 1 o 3 errores de emparejamiento.

[0336] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos (incluidos los oligonucleótidos modificados) pueden tener cualquiera de una variedad de intervalos de longitudes. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos consisten en nucleósidos enlazados de X a Y, donde X representa el número menor de nucleósidos en el intervalo e Y representa el número mayor de nucleósidos en el intervalo. En ciertas de tales modalidades, X e Y se seleccionan cada uno independientemente de 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 y 50; siempre que $X \leq Y$. Por ejemplo, en ciertas modalidades, los oligonucleótidos consisten en 12 a 13, 12 a 14, 12 a 15, 12 a 16, 12 a 17, 12 a 18, 12 a 19, 12 a 20, 12 a 21, 12 a 22, 12 a 23, 12 a 24, 12 a 25, 12 a 26, 12 a 27, 12 a 28, 12 a 29, 12 a 30, 13 a 14, 13 a 15, 13 a 16, 13 a 17, 13 a 18, 13 a 19, 13 a 20, 13 a 21, 13 a 22, 13 a 23, 13 a 24, 13 a 25, 13 a 26, 13 a 27, 13 a 28, 13 a 29, 13 a 30, 14 a 15, 14 a 16, 14 a 17, 14 a 18, 14 a 19, 14 a 20, 14 a 21, 14 a 22, 14 a 23, 14 a 24, 14 a 25, 14 a 26, 14 a 27, 14 a 28, 14 a 29, 14 a 30, 15 a 16, 15 a 17, 15 a 18, 15 a 19, 15 a 20, 15 a 21, 15 a 22, 15 a 23, 15 a 24, 15 a 25, 15 a 26, 15 a 27, 15 a 28, 15 a 29, 15 a 30, 16 a 17, 16 a 18,

16 a 19, 16 a 20, 16 a 21, 16 a 22, 16 a 23, 16 a 24, 16 a 25, 16 a 26, 16 a 27, 16 a 28, 16 a 29, 16 a 30, 17 a 18, 17 a 19, 17 a 20, 17 a 21, 17 a 22, 17 a 23, 17 a 24, 17 a 25, 17 a 26, 17 a 27, 17 a 28, 17 a 29, 17 a 30, 18 a 19, 18 a 20, 18 a 21, 18 a 22, 18 a 23, 18 a 24, 18 a 25, 18 a 26, 18 a 27, 18 a 28, 18 a 29, 18 a 30, 19 a 20, 19 a 21, 19 a 22, 19 a 23, 19 a 24, 19 a 25, 19 a 26, 19 a 27, 19 a 28, 19 a 29, 19 a 30, 20 a 21, 20 a 22, 20 a 23, 20 a 24, 20 a 25, 20 a 26, 20 a 27, 20 a 28, 20 a 29, 20 a 30, 21 a 22, 21 a 23, 21 a 24, 21 a 25, 21 a 26, 21 a 27, 21 a 28, 21 a 29, 21 a 30, 22 a 23, 22 a 24, 22 a 25, 22 a 26, 22 a 27, 22 a 28, 22 a 29, 22 a 30, 23 a 24, 23 a 25, 23 a 26, 23 a 27, 23 a 28, 23 a 29, 23 a 30, 24 a 25, 24 a 26, 24 a 27, 24 a 28, 24 a 29, 24 a 30, 25 a 26, 25 a 27, 25 a 28, 25 a 29, 25 a 30, 26 a 27, 26 a 28, 26 a 29, 26 a 30, 27 a 28, 27 a 29, 27 a 30, 28 a 29, 28 a 30 o 29 a 30 nucleósidos enlazados.

[0337] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos (incluidos los oligonucleótidos modificados) consisten en 16 nucleósidos enlazados. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos (incluidos los oligonucleótidos modificados) consisten en 17 nucleósidos enlazados. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos (incluidos los oligonucleótidos modificados) consisten en 18 nucleósidos enlazados. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos (incluidos los oligonucleótidos modificados) consisten en 19 nucleósidos enlazados. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos (incluidos los oligonucleótidos modificados) consisten en 20 nucleósidos enlazados.

D. Ciertos oligonucleótidos modificados

[0338] En ciertas modalidades, las modificaciones anteriores (azúcar, nucleobase, enlace internucleósido) se incorporan a un oligonucleótido modificado. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados se caracterizan por sus motivos de modificación y longitudes totales. En ciertas modalidades, tales parámetros son independientes entre sí. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, cada enlace internucleósido de un

oligonucleótido que tiene un motivo de azúcar de gápmero puede estar modificado o no modificado y puede o no seguir el patrón de modificación de gápmero de las modificaciones de azúcar. Por ejemplo, los enlaces internucleósidos dentro de las regiones de ala de un gápmero de azúcar pueden ser iguales o diferentes entre sí y pueden ser iguales o diferentes de los enlaces internucleósidos de la región de espacio del motivo de azúcar. Asimismo, tales oligonucleótidos de gápmero de azúcar pueden comprender una o más nucleobases modificadas independientes del patrón de gápmero de las modificaciones de azúcar. A menos que se indique lo contrario, todas las modificaciones son independientes de la secuencia de nucleobases.

E. Ciertas poblaciones de oligonucleótidos modificados

[0339] Las poblaciones de oligonucleótidos modificados en las que todos los oligonucleótidos modificados de la población tienen la misma fórmula molecular pueden ser poblaciones estereoaleatorias o poblaciones enriquecidas quiralmente. Todos los centros quirales de todos los oligonucleótidos modificados son estereoaleatorios en una población estereoaleatoria. En una población enriquecida quiralmente, al menos un centro quiral particular no es estereoaleatorio en los oligonucleótidos modificados de la población. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados de una población enriquecida quiralmente están enriquecidos para restos de azúcar β -D ribosilo, y todos los enlaces internucleósidos fosforotioato son estereoaleatorios. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados de una población enriquecida quiralmente están enriquecidos tanto para restos de azúcar β -D ribosilo como para al menos un enlace internucleósido fosforotioato particular en una configuración estereoquímica particular.

F. Secuencia de nucleobases

[0340] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos (o porciones de estos) tienen una secuencia de nucleobases que es complementaria a un segundo oligonucleótido o a un ácido nucleico de referencia identificado (o porción de este), tal como un ácido nucleico diana. En ciertas modalidades, la secuencia de nucleobases de una región o la longitud completa de un oligonucleótido es al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % complementaria al segundo oligonucleótido o ácido nucleico (o porción de este) de referencia identificado, tal como un ácido nucleico diana.

II. Ciertos compuestos oligoméricos

[0341] En ciertas modalidades, se proporcionan en el presente documento compuestos oligoméricos que comprenden un oligonucleótido y opcionalmente uno o más grupos conjugados y/o grupos terminales. Un grupo conjugado consiste en un resto conjugado y un enlazador conjugado que enlaza el resto conjugado al oligonucleótido. Los grupos conjugados pueden unirse a uno o ambos extremos de un oligonucleótido y/o en cualquier posición interna. En ciertas modalidades, los grupos conjugados se unen a la posición 2' de un nucleósido de un oligonucleótido modificado. En ciertas modalidades, los grupos conjugados se unen a uno o ambos extremos de un oligonucleótido (tales grupos conjugados también son grupos terminales). En ciertas de tales modalidades, los grupos conjugados o grupos terminales se unen al extremo 3' y/o 5' de los oligonucleótidos.

A. Ciertos grupos conjugados

[0342] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos están unidos covalentemente a uno o más grupos conjugados. En ciertas modalidades, los grupos conjugados modifican una o más propiedades del oligonucleótido unido, que incluye, entre otros, la farmacodinámica,

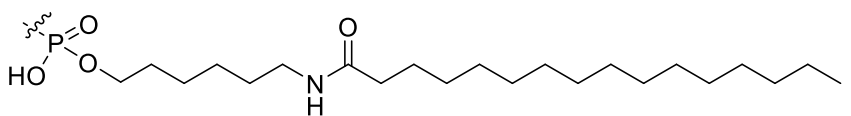
farmacocinética, estabilidad, unión, absorción, distribución tisular, distribución celular, absorción celular, carga y aclaramiento.

[0343] En ciertas modalidades, la conjugación de uno o más restos de carbohidratos con un oligonucleótido modificado puede alterar una o más propiedades del oligonucleótido modificado. En ciertas modalidades, el resto de carbohidrato se une a una subunidad modificada del oligonucleótido modificado. Por ejemplo, el azúcar ribosa de una o más subunidades ribonucleotídicas de un oligonucleótido modificado puede sustituirse con otro resto, por ejemplo, un portador distinto de carbohidrato (preferentemente cíclico) al que se une un ligando de carbohidrato. Se hace referencia en el presente documento a una subunidad de ribonucleótido en la que se reemplazó de esa forma el azúcar ribosa de la subunidad como una subunidad con modificación de reemplazo de ribosa (RRMS), la cual es un resto de azúcar modificado. Un portador cíclico puede ser un sistema de anillo carbocíclico, es decir, uno o más átomos del anillo pueden ser un heteroátomo, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre. El portador cíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, o puede contener dos o más anillos, por ejemplo, anillos fusionados. El portador cíclico puede ser un sistema de anillo totalmente saturado, o puede contener uno o más dobles enlaces. En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado es un gápmo.

[0344] En ciertas modalidades, los grupos conjugados confieren una nueva propiedad al oligonucleótido unido, por ejemplo, fluoróforos o grupos indicadores que permiten la detección del oligonucleótido. Ciertos grupos conjugados y restos conjugados se han descrito anteriormente, por ejemplo: resto de colesterol (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), ácido cólico (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1053-1060), un tioéter, por ejemplo, hexil-S-tritilol (Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 2765-2770), un tiocolesterol

(Oberhauser et al., *Nucleic Acids Res.*, 1992, 20, 533-538), una cadena alifática, por ejemplo, residuos de dodecandiol o undecilo (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), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-H-fosfonato de trietilamonio (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., *Nucleic Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973), o adamantano de ácido acético, un resto de palmitilo (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), un resto de octadecilamina o hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277, 923-937), un grupo tocoferol (Nishina et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, 4, e220; y Nishina et al., *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740), o un grupo GalNAc (por ejemplo, WO2014/179620).

[0345] En ciertas modalidades, un grupo conjugado consiste en un lípido y un enlazador conjugado. En ciertas modalidades, un grupo conjugado es un lípido enlazado fosfato que tiene la siguiente estructura:



1. Restos conjugados

[0346] Los restos conjugados incluyen, entre otros, intercaladores, moléculas indicadoras, poliaminas, poliamidas, péptidos, carbohidratos (por ejemplo, GalNAc), anticuerpos, 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.

[0347] En ciertas modalidades, un resto conjugado comprende una sustancia farmacológica activa, por ejemplo, aspirina, warfarina, fenilbutazona, ibuprofeno, suprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, (S)-(+)-pranoprofeno, carprofeno, dansilsarcosina, ácido 2,3,5-triodobenzoico, fingolimod, ácido flufenámico, ácido folínico, una benzotiadiazida, una clorotiazida, una diazepina, una indometacina, un barbitúrico, una cefalosporina, una sulfamida, un antidiabético, un antibacteriano o un antibiótico.

[0348] En ciertas modalidades, los restos conjugados se seleccionan de cualquiera de alquilo C22, alquilo C20, alquilo C16, alquilo C10, alquilo C21, alquilo C19, alquilo C18, alquilo C17, alquilo C15, alquilo C14, alquilo C13, alquilo C12, alquilo C11, alquilo C9, alquilo C8, alquilo C7, alquilo C6, alquilo C5, alquenilo C22, alquenilo C20, alquenilo C16, alquenilo C10, alquenilo C21, alquenilo C19, alquenilo C18, alquenilo C17, alquenilo C15, alquenilo C14, alquenilo C13, alquenilo C12, alquenilo C11, alquenilo C9, alquenilo C8, alquenilo C7, alquenilo C6 o alquenilo C5.

[0349] En ciertas modalidades, los restos conjugados se seleccionan de cualquiera de alquilo C22, alquilo C20, alquilo C16, alquilo C10, alquilo C21, alquilo C19, alquilo C18, alquilo C17, alquilo C15, alquilo C14, alquilo C13, alquilo C12, alquilo C11, alquilo C9, alquilo C8, alquilo C7, alquilo C6 o alquilo C5, donde la cadena de alquilo tiene uno o más enlaces insaturados.

2. Enlazadores conjugados

[0350] Los restos conjugados se acoplan a los oligonucleótidos a través de enlazadores conjugados. En ciertos compuestos oligoméricos, el enlazador conjugado es un enlace químico simple (es decir, el resto conjugado se une directamente a un oligonucleótido a través de un enlace simple). En ciertas modalidades, el enlazador conjugado comprende una estructura de cadena, tal como una cadena de hidrocarbilo, o un oligómero de unidades repetitivas tales como unidades de etilenglicol, nucleósidos o aminoácidos.

[0351] En ciertas modalidades, un enlazador conjugado comprende pirrolidina.

[0352] En ciertas modalidades, un enlazador conjugado comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamino. En ciertas de tales modalidades, el enlazador conjugado comprende grupos seleccionados de alquilo, amino, oxo, amida y éter. En ciertas modalidades, el enlazador conjugado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo y amida. En ciertas modalidades, el enlazador conjugado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo y éter. En ciertas modalidades, el enlazador conjugado comprende al menos un resto de fósforo. En ciertas modalidades, el enlazador conjugado comprende al menos un grupo fosfato. En ciertas modalidades, el enlazador conjugado incluye al menos un grupo enlazador neutro.

[0353] En ciertas modalidades, los enlazadores conjugados, incluidos los enlazadores conjugados descritos anteriormente, son restos enlazadores bifuncionales, por ejemplo, los que se sabe en la técnica que son útiles para unir grupos conjugados a compuestos, tales como los oligonucleótidos que se proporcionan en el presente documento. En general, un resto de enlace bifuncional comprende al menos dos grupos funcionales. Uno de los grupos funcionales se selecciona para unirse a un sitio particular de un compuesto y el otro se selecciona para unirse a un grupo conjugado. Los ejemplos de grupos funcionales utilizados en un resto enlazador bifuncional incluyen, entre otros, electrófilos para hacer reacción con grupos nucleófilos y nucleófilos para hacer reacción con grupos electrófilos. En ciertas modalidades, los restos enlazadores bifuncionales comprenden uno o más grupos seleccionados de amino, hidroxilo, ácido carboxílico, tiol, alquilo, alquenilo y alquinilo.

[0354] Los ejemplos de 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, alquenilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido o alquinilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, en donde una lista no limitativa de grupos sustituyentes preferidos incluye hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro, tiol, tioalcoxi, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo.

[0355] En ciertas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden 1-10 nucleósidos enlazadores. En ciertas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden 2-5 nucleósidos enlazadores. En ciertas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden exactamente 3 nucleósidos enlazadores. En ciertas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden el motivo TCA. En ciertas modalidades, tales nucleósidos enlazadores son nucleósidos modificados. En ciertas modalidades, tales nucleósidos modificados comprenden un resto de azúcar modificado. En ciertas modalidades, los nucleósidos enlazadores no están modificados. En ciertas modalidades, los nucleósidos enlazadores comprenden una base heterocíclica opcionalmente protegida seleccionada de una purina, purina sustituida, pirimidina o pirimidina sustituida. En ciertas modalidades, un resto escindible es un nucleósido seleccionado de uracilo, timina, citosina, 4-N-benzoilcitosina, 5-metilcitosina, 4-N-benzoil-5-metilcitosina, adenina, 6-N-benzoiladenina, guanina y 2-N-isobutirilguanina. Normalmente, es conveniente que los nucleósidos enlazadores se escindan del compuesto oligomérico después de que este llegue a un tejido diana. Por consiguiente, los nucleósidos enlazadores normalmente se enlazan entre sí y con el resto del compuesto oligomérico a través de enlaces escindibles. En ciertas modalidades, tales enlaces escindibles son enlaces fosfodiéster.

[0356] En el presente documento, los nucleósidos enlazadores no se consideran parte del oligonucleótido. Por consiguiente, en modalidades en

las que un compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido que consiste en una cantidad o intervalo especificado de nucleósidos enlazados y/o un porcentaje de complementariedad especificado con respecto a un ácido nucleico de referencia y el compuesto oligomérico comprende además un grupo conjugado que comprende un enlazador conjugado que comprende nucleósidos enlazadores, esos nucleósidos enlazadores no se cuentan en la longitud del oligonucleótido y no se utilizan para determinar el porcentaje de complementariedad del oligonucleótido con respecto al ácido nucleico de referencia. Por ejemplo, un compuesto oligomérico puede comprender (1) un oligonucleótido modificado que consiste en 8-30 nucleósidos y (2) un grupo conjugado que comprende 1-10 nucleósidos enlazadores que están contiguos a los nucleósidos del oligonucleótido modificado. La cantidad total de nucleósidos enlazados contiguos en tal compuesto oligomérico es más de 30. De manera alternativa, un compuesto oligomérico puede comprender un oligonucleótido modificado que consiste en 8-30 nucleósidos y ningún grupo conjugado. La cantidad total de nucleósidos enlazados contiguos en tal compuesto oligomérico no es más de 30. A menos que se indique de otro modo, los enlazadores conjugados comprenden no más de 10 nucleósidos enlazadores. En ciertas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden no más de 5 nucleósidos enlazadores. En ciertas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden no más de 3 nucleósidos enlazadores. En ciertas modalidades, los enlazadores conjugados no comprenden más de 2 nucleósidos enlazadores. En ciertas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden no más de 1 nucleósido enlazador.

[0357] En ciertas modalidades, es conveniente que un grupo conjugado se escinda del oligonucleótido. Por ejemplo, en ciertas circunstancias, los compuestos oligoméricos que comprenden un resto conjugado particular son mejor absorbidos por un tipo de célula particular, pero una vez que el compuesto oligomérico ha sido absorbido, es conveniente que el grupo

conjugado se escinda para liberar el oligonucleótido no conjugado u original. Por lo tanto, ciertos enlazadores conjugados pueden comprender uno o más restos escindibles. En ciertas modalidades, un resto escindible es un enlace escindible. En ciertas modalidades, un resto escindible es un grupo de átomos que comprende al menos un enlace escindible. En ciertas modalidades, un resto escindible comprende un grupo de átomos que tiene uno, dos, tres, cuatro o más de cuatro enlaces escindibles. En ciertas modalidades, un resto escindible se escinde selectivamente dentro de una célula o un compartimento subcelular, tal como un lisosoma. En ciertas modalidades, un resto escindible se escinde selectivamente mediante enzimas endógenas, tales como nucleasas.

[0358] En ciertas modalidades, un enlace escindible se selecciona de entre: una amida, un éster, un éter, uno o ambos ésteres de un fosfodiéster, un éster de fosfato, un carbamato o un disulfuro. En ciertas modalidades, un enlace escindible es uno o ambos de los ésteres de un fosfodiéster. En ciertas modalidades, un resto escindible comprende un fosfato o fosfodiéster. En ciertas modalidades, el resto escindible es un enlace fosfato entre un oligonucleótido y un resto conjugado o grupo conjugado.

[0359] En ciertas modalidades, un resto escindible comprende o consiste en uno o más nucleósidos enlazadores. En ciertas de tales modalidades, el uno o más nucleósidos enlazadores se enlazan entre sí y/o con el resto del compuesto oligomérico a través de enlaces escindibles. En ciertas modalidades, tales enlaces escindibles son enlaces fosfodiéster no modificados. En ciertas modalidades, el resto escindible es 2'-desoxinucleósido que está unido al nucleósido del extremo 3' o 5' de un oligonucleótido mediante un enlace internucleósido fosfodiéster y unido covalentemente al resto del enlazador conjugado o resto conjugado mediante un enlace fosfato o fosforotioato. En ciertas de tales modalidades, el resto escindible es 2'-desoxiadenosina.

3. Restos dirigidos a células

[0360] En ciertas modalidades, un grupo conjugado comprende un resto dirigido a células. En ciertas modalidades, el resto dirigido a células se dirige a neuronas. En ciertas modalidades, el resto dirigido a células se dirige a un receptor neurotransmisor. En ciertas modalidades, el resto dirigido a células se dirige a un transportador neurotransmisor. En ciertas modalidades, el resto dirigido a células se dirige a un transportador GABA. Ver, por ejemplo, WO 2011/131693, WO 2014/064257.

[0361] En ciertas modalidades, los grupos conjugados comprenden restos dirigidos a células que tienen afinidades por el receptor de transferrina (TfR) (también denominado en el presente documento TfR1 y CD71). En ciertas modalidades, un grupo conjugado descrito en el presente documento comprende un anticuerpo anti-TfR1 o un fragmento de este. En ciertas modalidades, el grupo conjugado comprende una proteína o péptido capaz de unirse a TfR1. En ciertas modalidades, el grupo conjugado comprende un aptámero capaz de unirse a TfR1. En ciertas modalidades, el anticuerpo anti-TfR1 o fragmento de este puede ser cualquiera conocido en la técnica incluidos, entre otros, los descritos en WO1991/004753; WO2013/103800; WO2014/144060; WO2016/081643; WO2016/179257; WO2016/207240; WO2017/221883; WO2018/129384; WO2018/124121; WO2019/151539; WO2020/132584; WO2020/028864; US 7,208,174; US 9,034,329; y US 10,550,188. En ciertas modalidades, un fragmento de un anticuerpo anti-TfR1 es F(ab')₂, Fab, Fab', Fv o scFv.

[0362] En ciertas modalidades, el grupo conjugado comprende una proteína o péptido capaz de unirse a TfR1. En ciertas modalidades, la proteína o el péptido capaz de unirse a TfR1 puede ser cualquiera conocido en la técnica, incluidos, entre otros, los descritos en WO2019/140050; WO2020/037150; WO2020/124032; y US 10,138,483.

[0363] En ciertas modalidades, el grupo conjugado comprende un aptámero capaz de unirse a TfR1. En ciertas modalidades, el aptámero capaz de

unirse a TfR1 puede ser cualquiera conocido en la técnica, incluidos, entre otros, los descritos en WO2013/163303; WO2019/033051; y WO2020/245198.

5 **B. Ciertos grupos terminales**

[0364] En ciertas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden uno o más grupos terminales. En ciertas de tales modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden un 5'-fosfato estabilizado. Los 5'-fosfatos estabilizados incluyen, entre otros, 5'-fosfonatos, que incluyen, entre otros, 5'-vinilfosfonatos. En ciertas modalidades, los grupos terminales comprenden uno o más restos de azúcar abásicos y/o nucleósidos invertidos. En ciertas modalidades, un grupo terminal comprende un resto de azúcar abásico invertido. En ciertas modalidades, el resto de azúcar abásico invertido puede estar unido además a un grupo conjugado. En ciertas modalidades, los grupos terminales comprenden uno o más nucleósidos enlazados en 2' o restos de azúcar. En ciertas de tales modalidades, el grupo enlazado en 2' es un resto de azúcar abásico. Tales restos de azúcares abásicos terminales pueden unirse a uno o ambos extremos de un oligonucleótido.

20

III. Actividad antisentido

[0365] En ciertas modalidades, los compuestos oligoméricos son capaces de hibridarse con un ácido nucleico diana, lo que produce al menos una actividad antisentido. En ciertas modalidades, un compuesto oligomérico forma un dúplex oligomérico con un segundo compuesto oligomérico que comprende una secuencia de nucleobases complementaria. Tales compuestos oligoméricos y dúplex oligoméricos son compuestos antisentido. En ciertas modalidades, se considera que los compuestos antisentido tienen actividad antisentido cuando reducen o inhiben la cantidad o actividad de un ácido nucleico diana en 50 % o más en el

25

30

ensayo *in vitro* estándar. En ciertas modalidades, los compuestos antisentido afectan selectivamente a uno o más ácidos nucleicos diana. Tales compuestos antisentido comprenden una secuencia de nucleobases que se hibrida con uno o más ácidos nucleicos diana, lo cual produce una o más actividades antisentido 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 de manera tal que se produzca una actividad antisentido importante no deseada.

[0366] En ciertas actividades antisentido, la hibridación de un compuesto antisentido con un ácido nucleico diana produce la incorporación de una proteína que escinde el ácido nucleico diana. Por ejemplo, ciertos compuestos antisentido dan lugar a la escisión del ácido nucleico diana mediada por la ARNasa H. La ARNasa H es una endonucleasa celular que escinde la cadena de ARN de un dúplex ARN:ADN. El ADN de tal dúplex ARN:ADN no tiene por qué ser ADN no modificado. En ciertas modalidades, se describen en el presente documento compuestos antisentido que son suficientemente “similares al ADN” para generar actividad de ARNasa H. En ciertas modalidades, se tolera uno o más nucleósidos no similares al ADN en el espacio de un gápmero.

[0367] En ciertas actividades antisentido, un compuesto antisentido o una porción de un compuesto antisentido se carga en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), lo cual produce en última instancia la escisión del ácido nucleico diana. Por ejemplo, ciertos compuestos antisentido producen la escisión del ácido nucleico diana mediante Argonauta. Los compuestos antisentido que se cargan en RISC son agentes de ARNi. Los agentes de ARNi pueden ser bicatenarios (ARNip o ARNibc) o monocatenarios (ARNimc).

[0368] En ciertas modalidades, la hibridación de un compuesto antisentido con un ácido nucleico diana no produce la incorporación de una proteína que escinda ese ácido nucleico diana. En ciertas modalidades, la

hibridación del compuesto antisentido con el ácido nucleico diana produce la alteración del empalme del ácido nucleico diana. En ciertas modalidades, la hibridación de un compuesto antisentido con un ácido nucleico diana produce la inhibición de una interacción de unión entre el ácido nucleico diana y una proteína u otro ácido nucleico. En ciertas modalidades, la hibridación de un compuesto antisentido con un ácido nucleico diana produce una alteración de la traducción del ácido nucleico diana.

[0369] Las actividades antisentido pueden observarse de manera directa o indirecta. En ciertas modalidades, la observación o detección de una actividad antisentido implica la observación o detección de un cambio en una cantidad de un ácido nucleico diana o proteína codificada por tal ácido nucleico diana, un cambio en la relación de variantes de empalme de un ácido nucleico o proteína y/o un cambio fenotípico en una célula o sujeto.

IV. Ciertos ácidos nucleicos diana

[0370] En ciertas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden o consisten en un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a un ácido nucleico diana. En ciertas modalidades, el ácido nucleico diana es una molécula de ARN endógena. En ciertas modalidades, el ácido nucleico diana codifica una proteína. En ciertas de tales modalidades, el ácido nucleico diana se selecciona de: un ARNm maduro y un pre-ARNm, incluidas regiones intrónicas, exónicas y no traducidas. En ciertas modalidades, el ARN diana es un ARNm maduro. En ciertas modalidades, el ácido nucleico diana es un pre-ARNm. En ciertas modalidades, la región diana está completamente dentro de un intrón. En ciertas modalidades, la región diana abarca una unión intrón/exón. En ciertas modalidades, la región diana está al menos 50 % dentro de un intrón. En ciertas modalidades, el ácido nucleico diana es el producto transcripcional de ARN de un retrogén. En ciertas modalidades, el ácido nucleico diana es un ARN no codificante. En ciertas

modalidades, el ARN diana no codificante se selecciona de un ARN no codificante largo, un ARN no codificante corto, una molécula de ARN intrónico.

A. Complementariedad/errores de emparejamiento con respecto al ácido nucleico diana y complementariedad de dúplex

[0371] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos son complementarios al ácido nucleico diana en toda la longitud del oligonucleótido. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos son 99 %, 95 %, 90 %, 85 % u 80 % complementarios respecto al ácido nucleico diana. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos son al menos 80 % complementarios al ácido nucleico diana en toda la longitud del oligonucleótido y comprenden una región que es 100 % o totalmente complementaria a un ácido nucleico diana. En ciertas modalidades, la región de complementariedad total es de una longitud de 6 a 20, de 10 a 18 o de 18 a 20 nucleobases.

[0372] Es posible introducir errores de emparejamiento de bases sin eliminar la actividad. Por ejemplo, Gautschi et al (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, marzo de 2001) demostraron la capacidad de un oligonucleótido que tiene 100 % de complementariedad con el ARNm de bcl-2 y presenta 3 errores de emparejamiento con el ARNm de bcl-xL para reducir la expresión tanto de bcl-2 como de bcl-xL *in vitro* e *in vivo*. Además, este oligonucleótido demostró tener una potente actividad antitumoral *in vivo*. Maher y Dolnick (*Nucleic Acids Res.* 16:3341-3358, 1988) analizaron una serie de oligonucleótidos en tándem de 14 nucleobases, y oligonucleótidos de 28 y 42 nucleobases que comprendían la secuencia de dos o tres de los oligonucleótidos en tándem, respectivamente, para determinar su capacidad para detener la traducción de DHFR humano en un ensayo de reticulocitos de conejo. Cada uno de los tres oligonucleótidos de 14 nucleobases por sí solo fue capaz de inhibir la traducción, aunque en un nivel menor que los oligonucleótidos de 28 o 42 nucleobases.

[0373] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos comprenden una o más nucleobases con errores de emparejamiento respecto al ácido nucleico diana. En ciertas modalidades, se reduce la actividad antisentido contra la diana por ese error de emparejamiento, pero la actividad contra un elemento no diana se reduce en mayor medida. Por lo tanto, en ciertas modalidades, se mejora la selectividad del oligonucleótido.

[0374] En ciertas modalidades, un error de emparejamiento se posiciona específicamente dentro de un oligonucleótido que tiene un motivo de gápmero. En ciertas modalidades, el error de emparejamiento está en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 desde el extremo 5' de la región del espacio. En ciertas modalidades, el error de emparejamiento está en la posición 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 desde el extremo 3' de la región del espacio. En ciertas modalidades, el error de emparejamiento está en la posición 1, 2, 3 o 4 desde el extremo 5' de la región del ala. En ciertas modalidades, el error de emparejamiento está en la posición 4, 3, 2, o 1 desde el extremo 3' de la región del ala.

B. SNP rs7685686 de HTT

[0375] En ciertas modalidades, los compuestos oligoméricos descritos en el presente documento comprenden o consisten en un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a un ácido nucleico diana, en donde el ácido nucleico diana es HTT que comprende SNP rs7685686. En cada una de las modalidades descritas anteriormente, los compuestos oligoméricos se dirigen selectivamente al ácido nucleico de HTT que comprende SNP rs7685686. En ciertas modalidades, los compuestos oligoméricos descritos en el presente documento se dirigen selectivamente al ácido nucleico de HTT que comprende SNP rs7685686 sobre HTT natural o sobre un ácido nucleico no diana tal como BMPR1. En ciertas modalidades, la diferencia en la selectividad de los compuestos oligoméricos para dirigirse al ácido nucleico de HTT que comprende SNP rs7685686 sobre HTT natural es de al menos 10

veces. En ciertas modalidades, la diferencia en la selectividad de los compuestos oligoméricos para dirigirse al ácido nucleico de HTT que comprende SNP rs7685686 sobre BMPR1 es de al menos 10 veces. En ciertas modalidades, el ácido nucleico de HTT que comprende SNP rs7685686 tiene la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1 (núm. de acceso GENBANK NT_006081.18, truncado de los nucleótidos 1566000 a 1768000). En ciertas modalidades, poner en contacto una célula con un compuesto oligomérico descrito en el presente documento que es complementario a SEQ ID NO: 1 reduce selectivamente la cantidad de ARN de HTT que comprende SNP rs7685686, y en ciertas modalidades, reduce la cantidad de proteína mHTT. En ciertas modalidades, el compuesto oligomérico consiste en un oligonucleótido modificado. En ciertas modalidades, el compuesto oligomérico consiste en un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado. En ciertas modalidades, la cantidad del ácido nucleico de HTT natural no se reduce por un compuesto oligomérico descrito en el presente documento. En ciertas modalidades, la cantidad de proteína HTT natural no se reduce por un compuesto oligomérico descrito en el presente documento. En ciertas modalidades, la cantidad de un ácido nucleico no diana tal como BMPR1 no se reduce por un compuesto oligomérico descrito en el presente documento. En ciertas modalidades, la cantidad de ARN de BMPR1 no se reduce por un compuesto oligomérico descrito en el presente documento.

[0376] En ciertas modalidades, poner en contacto una célula con un compuesto oligomérico descrito en el presente documento que es complementario a SEQ ID NO: 1 reduce selectivamente la cantidad de ARN de HTT que comprende SNP rs7685686 en una célula. En ciertas modalidades, poner en contacto una célula con un compuesto oligomérico descrito en el presente documento que es complementario a SEQ ID NO: 1 reduce la cantidad de proteína mHTT en la célula. En ciertas modalidades,

la célula está *in vitro*. En ciertas modalidades, la célula está en un sujeto. En ciertas modalidades, el compuesto oligomérico consiste en un oligonucleótido modificado. En ciertas modalidades, poner en contacto una célula en un sujeto con un compuesto oligomérico descrito en el presente documento que es complementario a SEQ ID NO: 1 mejora uno o más síntomas o características de la enfermedad de Huntington. En ciertas modalidades, el uno o más síntomas o características incluyen atrofia cerebral, atrofia muscular, degeneración nerviosa, movimientos incontrolados, convulsiones, temblores, ansiedad, pérdida de memoria o depresión.

[0377] En ciertas modalidades, un compuesto oligomérico descrito en el presente documento que es complementario a SEQ ID NO: 1 es capaz de reducir la cantidad de ARN de HTT que comprende SNP rs7685686 *in vitro* en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 % cuando se administra de acuerdo con el ensayo *in vitro* estándar. En ciertas modalidades, un compuesto oligomérico descrito en el presente documento que es complementario a SEQ ID NO: 1 es capaz de reducir la cantidad de ARN de HTT que comprende SNP rs7685686 *in vivo* en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 % cuando se administra de acuerdo con el ensayo *in vivo* estándar. En ciertas modalidades, un compuesto oligomérico descrito en el presente documento que es complementario a SEQ ID NO: 1 es capaz de reducir la cantidad de proteína mHTT *in vitro* en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 % cuando se administra de acuerdo con el ensayo *in vitro* estándar. En ciertas modalidades, un compuesto oligomérico descrito en el presente documento que es complementario a SEQ ID NO: 1 es capaz de reducir la cantidad de proteína mHTT *in vivo* en al menos 10 %, al

menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 % cuando se administra de acuerdo con el ensayo *in vivo* estándar. En ciertas modalidades, un compuesto oligomérico descrito en el presente documento que es

5 complementario a SEQ ID NO: 1 es capaz de reducir la cantidad de ARN de HTT que comprende SNP rs7685686 en la célula de un sujeto en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 %. En ciertas modalidades, un compuesto oligomérico descrito en el presente documento

10 que es complementario a SEQ ID NO: 1 es capaz de reducir la cantidad de proteína mHTT en la célula de un sujeto en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 %.

15 **C. Ciertos ácidos nucleicos diana en ciertos tejidos**

[0378] En ciertas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden o consisten en un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a un ácido nucleico diana, en donde el ácido nucleico diana se expresa en un tejido farmacológicamente pertinente. En ciertas

20 modalidades, el tejido farmacológicamente pertinente son las células y tejidos que comprenden el sistema nervioso central (SNC). Tales tejidos incluyen el cerebro y la médula espinal. En ciertas modalidades, los tejidos farmacológicamente pertinentes incluyen la corteza, la sustancia negra, el cuerpo estriado, incluidos el caudado y el putamen, el globo

25 pálido, el tálamo, el cerebelo, el complejo amigdalino, el mesencéfalo y el tronco encefálico. En ciertas modalidades, las células son células cerebrales. En ciertas modalidades, las células incluyen neuronas y células gliales. En ciertas modalidades, las células gliales incluyen astrocitos, células microgliales y oligodendrocitos.

V. Ciertos métodos y usos

[0379] Ciertas modalidades proporcionadas en el presente documento se relacionan con métodos para reducir o inhibir la expresión o actividad del ácido nucleico de HTT que comprende SNP rs7685686, que puede ser útil para tratar, prevenir o mejorar la enfermedad de Huntington en un sujeto. En ciertas modalidades, un método comprende administrar a un sujeto un compuesto oligomérico, un oligonucleótido modificado, un dúplex oligomérico o un agente antisentido, cualquiera de los cuales tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una región de ácido nucleico de HTT que comprende SNP rs7685686. En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado, el dúplex oligomérico o el agente antisentido se dirigen a SNP rs7685686. En ciertas modalidades, el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar enfermedad de Huntington. En ciertas modalidades, el sujeto tiene enfermedad de Huntington.

[0380] En ciertas modalidades, un método para tratar la enfermedad de Huntington comprende administrar a un sujeto un compuesto oligomérico, un oligonucleótido modificado, un dúplex oligomérico o un agente antisentido, cualquiera de los cuales tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una región de ácido nucleico de HTT que comprende SNP rs7685686. En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado, el dúplex oligomérico o el agente antisentido se dirigen a SNP rs7685686. En ciertas modalidades, el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar enfermedad de Huntington. En ciertas modalidades, el sujeto tiene enfermedad de Huntington. En ciertas modalidades, se mejora al menos un síntoma o característica de la enfermedad de Huntington. En ciertas modalidades, el al menos un síntoma o característica es atrofia cerebral, atrofia muscular, degeneración nerviosa, movimientos incontrolados, convulsiones, temblores, ansiedad, pérdida de memoria o depresión.

[0381] En ciertas modalidades, un método para reducir la expresión de ácido nucleico de HTT que comprende SNP rs7685686, por ejemplo ARN de HTT que comprende SNP rs7685686, o para reducir la expresión de

proteína mHTT en una célula comprende poner en contacto la célula con un compuesto oligomérico, un oligonucleótido modificado, un dúplex oligomérico, o un agente antisentido, cualquiera de los cuales tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una región de ácido nucleico de HTT que comprende SNP rs7685686. En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado, el dúplex oligomérico o el agente antisentido se dirigen a SNP rs7685686. En ciertas modalidades, el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar enfermedad de Huntington. En ciertas modalidades, el sujeto tiene enfermedad de Huntington. En ciertas modalidades, la célula es una célula cerebral. En ciertas modalidades, la célula es una neurona. En ciertas modalidades, la célula es una célula glial, por ejemplo, un astrocito, una célula microglial o un oligodendrocito. En ciertas modalidades, la célula es una célula humana.

[0382] Ciertas modalidades se refieren a un compuesto oligomérico, un oligonucleótido modificado, un dúplex oligomérico o un agente antisentido, cualquiera de los cuales tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una región de ácido nucleico de HTT que comprende SNP rs7685686 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Huntington o para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad de Huntington.

[0383] En cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, el compuesto oligomérico, el oligonucleótido modificado, el dúplex oligomérico o el agente antisentido puede ser cualquiera de los descritos en el presente documento.

VI. Ciertas composiciones farmacéuticas

[0384] En ciertas modalidades, se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos oligoméricos. En ciertas modalidades, el uno o más compuestos oligoméricos consisten cada uno en un oligonucleótido modificado. En ciertas modalidades,

la composición farmacéutica comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades, una composición farmacéutica comprende o consiste en una solución salina estéril y uno o más compuestos oligoméricos. En ciertas modalidades, la solución salina estéril es solución salina de calidad farmacéutica. En ciertas modalidades, una composición farmacéutica comprende o consiste en uno o más compuestos oligoméricos y agua estéril. En ciertas modalidades, el agua estéril es agua de calidad farmacéutica. En ciertas modalidades, una composición farmacéutica comprende o consiste en uno o más compuestos oligoméricos y solución salina amortiguada con fosfato (PBS). En ciertas modalidades, la PBS estéril es PBS de calidad farmacéutica. En ciertas modalidades, una composición farmacéutica comprende o consiste en uno o más compuesto oligomérico y líquido cefalorraquídeo artificial ("CSF artificial" o "aCSF"). En ciertas modalidades, el líquido cefalorraquídeo artificial es de calidad farmacéutica.

[0385] En ciertas modalidades, una composición farmacéutica comprende un oligonucleótido modificado y líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF). En ciertas modalidades, una composición farmacéutica consiste en un oligonucleótido modificado y líquido cefalorraquídeo artificial. En ciertas modalidades, una composición farmacéutica consiste esencialmente en un oligonucleótido modificado y líquido cefalorraquídeo artificial. En ciertas modalidades, el líquido cefalorraquídeo artificial es de calidad farmacéutica.

[0386] En ciertas modalidades, el aCSF comprende cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de dihidrógeno de sodio dihidratado, fosfato de sodio dibásico anhidro, cloruro de calcio dihidratado y cloruro de magnesio hexahidratado. En ciertas modalidades, el pH de una solución de aCSF se modula con un agente adecuado de ajuste del pH, por ejemplo, con ácidos tales como ácido clorhídrico y álcalis tales como hidróxido de sodio, a un intervalo de aproximadamente 7,1-7,3, o a aproximadamente 7,2.

[0387] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más compuesto oligomérico y uno o más excipientes. En

ciertas modalidades, los excipientes se seleccionan de agua, soluciones salinas, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

5 [0388] En ciertas modalidades, los compuestos oligoméricos pueden mezclarse con sustancias inertes y/o activas farmacéuticamente aceptables para la preparación de formulaciones o composiciones farmacéuticas. Las composiciones y los métodos para la formulación de composiciones farmacéuticas dependen de diversos criterios, que incluyen, entre otros, la
10 vía de administración, el alcance de la enfermedad o la dosis a administrar.

[0389] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto oligomérico abarcan cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables del compuesto oligomérico, ésteres del compuesto oligomérico o sales de tales ésteres. En ciertas modalidades, las
15 composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos oligoméricos que comprenden uno o más oligonucleótidos, tras su administración a un sujeto, que incluye un ser humano, son capaces de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito biológicamente activo o residuo de este. Por consiguiente, por ejemplo, la descripción también se dirige a sales
20 farmacéuticamente aceptables de compuestos oligoméricos, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de tales profármacos, y otros bioequivalentes. En ciertas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales inorgánicas, tales como sales inorgánicas monovalentes o divalentes. Las sales farmacéuticamente aceptables
25 adecuadas incluyen, entre otras, sales de sodio, potasio, calcio y magnesio. En ciertas modalidades, los profármacos comprenden uno o más grupos conjugados unidos a un oligonucleótido, en donde el grupo conjugado es escindido por nucleasas endógenas dentro del cuerpo.

[0390] En ciertas modalidades, los compuestos oligoméricos se liofilizan
30 y aíslan como sales de sodio. En ciertas modalidades, la sal de sodio de un

compuesto oligomérico se mezcla con un diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades, el diluyente farmacéuticamente aceptable comprende solución salina estéril, agua estéril, PBS o aCSF. En ciertas modalidades, la sal de sodio de un compuesto oligomérico se mezcla con PBS. En ciertas modalidades, la sal de sodio de un compuesto oligomérico se mezcla con aCSF.

[0391] Los restos lipídicos se han utilizado en terapias de ácidos nucleicos en una variedad de métodos. En ciertos de tales métodos, el ácido nucleico, tal como un compuesto oligomérico, se introduce en liposomas o lipoplejos preformados de mezclas de lípidos catiónicos y lípidos neutros. En ciertos métodos, se forman complejos de ADN con lípidos mono- o policationicos sin la presencia de un lípido neutro. En ciertas modalidades, se selecciona un resto lipídico para aumentar la distribución de un agente farmacéutico en una célula o tejido particular. En ciertas modalidades, se selecciona un resto lipídico para aumentar la distribución de un agente farmacéutico al tejido graso. En ciertas modalidades, se selecciona un resto lipídico para aumentar la distribución de un agente farmacéutico en el tejido muscular.

[0392] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden un sistema de administración. Los ejemplos de sistemas de administración incluyen, entre otros, liposomas y emulsiones. Ciertos sistemas de administración son útiles para preparar ciertas composiciones farmacéuticas, incluidas las que comprenden compuestos hidrófobos. En ciertas modalidades, se utilizan ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido.

[0393] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una o más moléculas de administración específicas para tejidos diseñadas para administrar el uno o más agentes farmacéuticos de la presente invención a tipos de células o tejidos específicos. Por ejemplo,

en ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas incluyen liposomas recubiertos con un anticuerpo específico para tejidos.

[0394] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden un sistema de codisolventes. Algunos de estos sistemas de codisolventes incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. En ciertas modalidades, tales sistemas de codisolventes se utilizan para compuestos hidrófobos. Un ejemplo no limitativo de tal sistema de codisolventes es el sistema de codisolventes de VPD, que es una solución de etanol absoluto que comprende 3 % p/v de alcohol bencílico, 8 % p/v del tensioactivo no polar Polisorbato 80™ y 65 % p/v de polietilenglicol 300. Las proporciones de tales sistemas de codisolventes pueden variar de manera considerable sin alterar significativamente sus características de toxicidad y solubilidad. Además, puede variarse la identidad de los componentes del codisolvente: por ejemplo, pueden utilizarse otros tensioactivos en lugar de Polisorbato 80™; puede variarse el tamaño de fracción de polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

[0395] En ciertas modalidades, se preparan composiciones farmacéuticas para administración oral. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas se preparan para administración bucal. En ciertas modalidades, se prepara una composición farmacéutica para administración mediante inyección (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intratecal (IT), intracerebroventricular (ICV), etc.). En ciertas modalidades, una composición farmacéutica comprende un portador y se formula en una solución acuosa, tal como agua o amortiguadores fisiológicamente compatibles, tales como una solución de Hanks, una solución de Ringer o un amortiguador de solución salina fisiológica. En ciertas modalidades, se incluyen otros ingredientes (por

ejemplo, ingredientes que ayudan en la solubilidad o sirven como conservantes). En ciertas modalidades, las suspensiones inyectables se preparan mediante el uso de portadores líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. Ciertas composiciones farmacéuticas para inyección se presentan en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis. Ciertas composiciones farmacéuticas inyectables son suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes.

Ciertos disolventes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas inyectables incluyen, entre otros, disolventes lipofílicos y aceites grasos, tales como aceite de sésamo, ésteres sintéticos de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, y liposomas.

[0396] En ciertas condiciones, ciertos compuestos descritos en el presente documento actúan como ácidos. Si bien tales compuestos pueden dibujarse o describirse en forma protonada (ácido libre) o ionizados y en asociación con una forma catiónica (sal), las soluciones acuosas de tales compuestos existen en equilibrio entre tales formas. Por ejemplo, un enlace fosfodiéster de un oligonucleótido en solución acuosa existe en equilibrio entre las formas de ácido libre, anión y sal. A menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos descritos en el presente documento incluyan todas estas formas. Además, ciertos oligonucleótidos tienen varios de estos enlaces, cada uno de los cuales está en equilibrio. Por lo tanto, los oligonucleótidos en solución existen en un conjunto de formas en múltiples posiciones todas en equilibrio. Se pretende que el término "oligonucleótido" incluya todas estas formas. Las estructuras dibujadas representan necesariamente una forma única. No obstante, a menos que se indique lo contrario, tales dibujos también pretenden incluir las formas correspondientes. En el presente documento, una estructura que representa el ácido libre de un compuesto seguido del término "o una sal

farmacéuticamente aceptable de este" incluye expresamente todas las formas que puedan estar total o parcialmente protonadas/desprotonadas/en asociación con un catión o una combinación de cationes. En ciertas modalidades, se identifica uno o más cationes específicos. Los cationes incluyen, entre otros, sodio, potasio, calcio y magnesio. En ciertas modalidades, una estructura que represente el ácido libre de un compuesto seguido del término "o una sal farmacéuticamente aceptable de este" incluye expresamente todas las formas que puedan estar total o parcialmente protonadas/desprotonadas/en asociación con uno o más cationes seleccionados de sodio, potasio, calcio y magnesio.

[0397] En ciertas modalidades, los oligonucleótidos o compuestos oligoméricos modificados están en una solución acuosa con sodio. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos o compuestos oligoméricos modificados están en una solución acuosa con potasio. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos modificados o los compuestos oligoméricos están en PBS. En ciertas modalidades, los oligonucleótidos o compuestos oligoméricos modificados están en agua. En ciertas de tales modalidades, el pH de la solución se ajusta con NaOH y/o HCl para lograr un pH deseado.

[0398] En el presente documento se describen ciertas dosis específicas. Una dosis puede estar en forma de una unidad de dosificación. Para mayor claridad, una dosis (o unidad de dosificación) de un oligonucleótido modificado o un compuesto oligomérico en miligramos indica la masa de la forma ácida libre del oligonucleótido o compuesto oligomérico modificado. Como se describió anteriormente, en solución acuosa, el ácido libre está en equilibrio con las formas aniónica y salina. Sin embargo, con el fin de calcular la dosis, se supone que el oligonucleótido o compuesto oligomérico modificado existe como un ácido libre anhidro, libre de acetato de sodio, libre de disolventes.

[0399] En ciertas modalidades, cuando un oligonucleótido modificado o un compuesto oligomérico está en una solución que comprende sodio (por ejemplo, solución salina), el oligonucleótido modificado o compuesto oligomérico puede estar parcial o totalmente desprotonado y en asociación con iones de sodio. Sin embargo, la masa de los protones se tiene en cuenta para el peso de la dosis, y la masa de los iones de sodio no se tiene en cuenta para el peso de la dosis. Por lo tanto, por ejemplo, una dosis, o unidad de dosificación, de 10 mg del compuesto núm. 1625897 equivale al número de moléculas totalmente protonadas que pesan 10 mg. Esto equivaldría a 10,59 mg del compuesto núm. 1625897 sodado anhidro, libre de disolventes y libre de acetato de sodio.

[0400] En ciertas modalidades, cuando un oligonucleótido o compuesto oligomérico modificado está en una solución, tal como aCSF, que comprende sodio, potasio, calcio y magnesio, el oligonucleótido modificado o compuesto oligomérico puede estar parcial o totalmente desprotonado y en asociación con sodio, potasio, calcio y/o magnesio. Sin embargo, la masa de los protones se tiene en cuenta para el peso de la dosis, y la masa de los iones de sodio, potasio, calcio y magnesio no se tiene en cuenta para el peso de la dosis.

[0401] En ciertas modalidades, cuando un compuesto oligomérico comprende un grupo conjugado, la masa del grupo conjugado puede incluirse en el cálculo de la dosis de tal compuesto oligomérico. Si el grupo conjugado también tiene un ácido, también se supone que el grupo conjugado está totalmente protonado con el fin de calcular la dosis.

VII. Ciertos compuestos oligoméricos

[0402] En ciertas modalidades, un compuesto oligomérico descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado comprende al menos 12, al menos 13, al menos 14,

al menos 15, al menos 16 o al menos 17 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 14, 15 y 18-24. En ciertas de tales modalidades, el oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada de un resto de azúcar modificado y un enlace internucleósido modificado. En ciertas modalidades, el compuesto oligomérico comprende un grupo conjugado. En ciertas modalidades, el compuesto oligomérico no comprende un grupo conjugado. En ciertas modalidades, el compuesto oligomérico comprende un grupo terminal. En ciertas modalidades, el compuesto oligomérico no comprende un grupo terminal.

[0403] En ciertas modalidades, un compuesto oligomérico descrito en el presente documento comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado comprende al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16 o 17 nucleobases contiguas de 5'-ATTGTCATCACCAGAAA -3' (SEQ ID NO: 14). En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada de un resto de azúcar modificado y un enlace internucleósido modificado. En ciertas modalidades, el resto de azúcar modificado es un resto de azúcar modificado no bicíclico seleccionado de un resto de azúcar 2'-MOE, un resto de azúcar 2'-OMe, un resto de azúcar cEt, y un resto de azúcar 2'- α -L-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, el enlace internucleósido modificado se selecciona de un enlace internucleósido fosforotioato y un enlace internucleósido mesil fosforamidato. En ciertas modalidades, cada nucleobase del oligonucleótido modificado es una nucleobase no modificada. En ciertas modalidades, al menos una nucleobase del oligonucleótido modificado es una nucleobase modificada. En ciertas modalidades, el compuesto oligomérico comprende un grupo conjugado. En ciertas modalidades, el compuesto oligomérico no comprende un grupo conjugado. En ciertas modalidades, el compuesto

oligomérico comprende un grupo terminal. En ciertas modalidades, el compuesto oligomérico no comprende un grupo terminal.

[0404] En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 14. En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado tiene un motivo de azúcar modificado de (de 5' a 3') ekddddddeeekeke, en donde cada "e" es un resto de azúcar 2'-MOE, cada "k" es un resto de azúcar cEt, y cada "d" es un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado comprende un enlace internucleósido modificado seleccionado de un enlace internucleósido fosforotioato y un enlace internucleósido mesil fosforamidato. En ciertas modalidades, cada nucleobase del oligonucleótido modificado es una nucleobase no modificada. En ciertas modalidades, al menos una nucleobase del oligonucleótido modificado es una nucleobase modificada. En ciertas modalidades, al menos una citosina del oligonucleótido modificado es una citosina modificada. En ciertas modalidades, cada citosina del oligonucleótido modificado es una 5-metilcitosina.

[0405] En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 14. En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado tiene un motivo de azúcar modificado de (de 5' a 3') ekddddddeeekeke, en donde cada "e" es un resto de azúcar 2'-MOE, cada "k" es un resto de azúcar cEt, y cada "d" es un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado tiene un motivo de enlace internucleósido modificado de (de 5' a 3') sszzssssssoss, en donde cada "s" es un enlace internucleósido fosforotioato, cada "o" es un enlace internucleósido fosfodiéster, y cada "z" es un enlace internucleósido mesil fosforamidato. En ciertas modalidades, cada nucleobase del oligonucleótido modificado es una nucleobase no modificada. En ciertas modalidades, al menos una nucleobase del oligonucleótido modificado es una nucleobase modificada. En ciertas

modalidades, al menos una citosina del oligonucleótido modificado es una citosina modificada. En ciertas modalidades, cada citosina del oligonucleótido modificado es una 5-metilcitosina.

[0406] En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado tiene una
 5 secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 14. En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado tiene un motivo de azúcar modificado de (de 5' a 3') ekddddddeeekeke, en donde cada "e" es un resto de azúcar 2'-MOE, cada "k" es un resto de azúcar cEt, y cada "d" es un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo. En ciertas modalidades, el oligonucleótido modificado tiene
 10 un motivo de enlace internucleósido modificado de (de 5' a 3') ssssssssssszzzss, en donde cada "s" es un enlace internucleósido fosforotioato y cada "z" es un enlace internucleósido mesil fosforamidato. En ciertas modalidades, cada nucleobase del oligonucleótido modificado es una nucleobase no modificada. En ciertas modalidades, al menos una
 15 nucleobase del oligonucleótido modificado es una nucleobase modificada. En ciertas modalidades, al menos una citosina del oligonucleótido modificado es una citosina modificada. En ciertas modalidades, cada citosina del oligonucleótido modificado es una 5-metilcitosina.

[0407] En ciertas modalidades, un compuesto oligomérico descrito en el
 20 presente documento tiene la siguiente notación química:

$N^1_{es} T_{ks} T_{dz} G_{dz} T_{ds} {}^mC_{ds} A_{ds} T_{ds} {}^mC_{ds} A_{ds} {}^mC_{es} {}^mC_{es} A_{es} G_{ko} A_{es} A_{ks} N^2_e$ (SEQ ID NO: 27), en donde:

A = una nucleobase de adenina,

${}^mC$ = una nucleobase de 5-metilcitosina,

25 G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

N^1 = una nucleobase de adenina, una adenina modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente, en donde cuando N^1 está ausente su azúcar y el enlace internucleósido también
 30 están ausentes,

N^2 = una nucleobase de adenina, una adenina modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente, en donde cuando N^2 está ausente su azúcar también está ausente,

e = un resto de azúcar 2'-MOE,

5 k = un resto de azúcar cEt,

d = un resto de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo,

s = un enlace internucleósido fosforotioato,

z = un enlace internucleósido mesil fosforamidato, y

o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

10 en donde el compuesto oligomérico comprende opcionalmente un grupo

conjugado. En ciertas modalidades, N^1 y N^2 son cada uno

independientemente una nucleobase de adenina. En ciertas modalidades,

N^1 y N^2 son cada uno independientemente una adenina no modificada. En

ciertas modalidades, N^1 y N^2 son cada uno independientemente una

15 adenina modificada. En ciertas modalidades, N^1 y N^2 son cada uno

independientemente una hipoxantina. En ciertas modalidades, N^1 y N^2 son

cada uno independientemente un resto de azúcar abásico. En ciertas

modalidades, N^1 y N^2 son cada uno independientemente un grupo terminal.

En ciertas modalidades, N^1 y N^2 están cada uno independientemente

20 ausentes. En ciertas modalidades, N^1 es una nucleobase de adenina y N^2

es una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico,

un grupo terminal, o está ausente. En ciertas modalidades, N^1 es una

nucleobase de adenina y N^2 es una adenina no modificada. En ciertas

modalidades, N^1 es una nucleobase de adenina y N^2 es una hipoxantina. En

25 ciertas modalidades, N^1 es una nucleobase de adenina y N^2 es un resto de

azúcar abásico. En ciertas modalidades, N^1 es una nucleobase de adenina

y N^2 es un grupo terminal. En ciertas modalidades, N^1 es una nucleobase

de adenina y N^2 está ausente. En ciertas modalidades, N^1 es una adenina

no modificada y N^2 es un nucleobase no modificada, una adenina no

30 modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal,

o está ausente. En ciertas modalidades, N¹ es una adenina no modificada y N² es una nucleobase de adenina. En ciertas modalidades, N¹ es una adenina no modificada y N² es una adenina no modificada. En ciertas modalidades, N¹ es una adenina no modificada y N² es una hipoxantina. En ciertas modalidades, N¹ es una adenina no modificada y N² es un resto de azúcar abásico. En ciertas modalidades, N¹ es una adenina no modificada y N² es un grupo terminal. En ciertas modalidades, N¹ es una adenina no modificada y N² está ausente. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² es una nucleobase de adenina, una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² es una nucleobase de adenina. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² es una adenina no modificada. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² es una hipoxantina. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² es un resto de azúcar abásico. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² es un grupo terminal. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² está ausente. En ciertas modalidades, N¹ es un resto de azúcar abásico y N² es una nucleobase de adenina, una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente. En ciertas modalidades, N¹ es un grupo terminal y N² es una nucleobase de adenina, una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente. En ciertas modalidades, N¹ está ausente y N² es una nucleobase de adenina, una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente. En ciertas modalidades, N¹ está ausente y N² está ausente.

[0408] En ciertas modalidades, un compuesto oligomérico descrito en el presente documento tiene la siguiente notación química:

N¹_{es}T_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{es}^mC_{ez}A_{ez}G_{kz}A_{es}A_{ks}N²_e (SEQ ID NO: 28), en donde:

A = una nucleobase de adenina,

^mC = una nucleobase de 5-metilcitosina,

G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

5 N¹ = una nucleobase de adenina, una adenina modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente, en donde cuando N¹ está ausente su azúcar y el enlace internucleósido también están ausentes,

10 N² = una nucleobase de adenina, una adenina modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente, en donde cuando N² está ausente su azúcar también está ausente,

e = un resto de azúcar 2'-MOE,

k = un resto de azúcar cEt,

d = un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,

15 s = un enlace internucleósido fosforotioato, y

z = un enlace internucleósido mesil fosforamidato, y

en donde el compuesto oligomérico comprende opcionalmente un grupo conjugado. En ciertas modalidades, N¹ y N² son cada uno

independientemente una nucleobase de adenina. En ciertas modalidades,

20 N¹ y N² son cada uno independientemente una adenina no modificada. En ciertas modalidades, N¹ y N² son cada uno independientemente una adenina modificada. En ciertas modalidades, N¹ y N² son cada uno

independientemente una hipoxantina. En ciertas modalidades, N¹ y N² son cada uno independientemente un resto de azúcar abásico. En ciertas

25 modalidades, N¹ y N² son cada uno independientemente un grupo terminal. En ciertas modalidades, N¹ y N² están cada uno independientemente

ausentes. En ciertas modalidades, N¹ es una nucleobase de adenina y N² es una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico,

un grupo terminal, o está ausente. En ciertas modalidades, N¹ es una

30 nucleobase de adenina y N² es una adenina no modificada. En ciertas

modalidades, N¹ es una nucleobase de adenina y N² es una hipoxantina. En ciertas modalidades, N¹ es una nucleobase de adenina y N² es un resto de azúcar abásico. En ciertas modalidades, N¹ es una nucleobase de adenina y N² es un grupo terminal. En ciertas modalidades, N¹ es una nucleobase de adenina y N² está ausente. En ciertas modalidades, N¹ es una adenina no modificada y N² es un nucleobase no modificada, una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente. En ciertas modalidades, N¹ es una adenina no modificada y N² es una nucleobase de adenina. En ciertas modalidades, N¹ es una adenina no modificada y N² es una adenina no modificada. En ciertas modalidades, N¹ es una adenina no modificada y N² es una hipoxantina. En ciertas modalidades, N¹ es una adenina no modificada y N² es un resto de azúcar abásico. En ciertas modalidades, N¹ es una adenina no modificada y N² es un grupo terminal. En ciertas modalidades, N¹ es una adenina no modificada y N² está ausente. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² es una nucleobase de adenina, una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² es una nucleobase de adenina. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² es una adenina no modificada. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² es una hipoxantina. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² es un resto de azúcar abásico. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² es un grupo terminal. En ciertas modalidades, N¹ es una hipoxantina y N² está ausente. En ciertas modalidades, N¹ es un resto de azúcar abásico y N² es una nucleobase de adenina, una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente. En ciertas modalidades, N¹ es un grupo terminal y N² es una nucleobase de adenina, una adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente. En ciertas modalidades, N¹ está ausente y N² es una nucleobase de adenina, una

adenina no modificada, una hipoxantina, un resto de azúcar abásico, un grupo terminal, o está ausente. En ciertas modalidades, N¹ está ausente y N² está ausente.

5 **VIII. Ciertas composiciones**

1. Compuesto núm. 1625961

[0409] El compuesto núm. 1625961 se caracteriza como un gápmro mixto cEt/MOE de nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de ATTGTCATCACCAGAAA (SEQ ID NO: 14), en
 10 donde cada uno de los nucleósidos 1, 11-13, 15 y 17 (de 5' a 3') son nucleósidos 2'-MOE, en donde cada uno de los nucleósidos 2, 14, y 16 son nucleósidos cEt, en donde cada uno de los nucleósidos 3-10 son 2'-β-D-desoxinucleósidos, en donde los enlaces internucleósidos entre los nucleósidos 3 a 4 y 4 a 5 son enlaces internucleósidos mesil fosforamidato,
 15 en donde los enlaces internucleósidos entre los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 15 a 16 y 16 a 17 son enlaces internucleósidos fosforotioato, en donde el enlace internucleósido entre los nucleósidos 14 a 15 es un enlace internucleósido fosfodiéster, y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

[0410] El compuesto núm. 1625961 está representado por la siguiente notación química: A_{es}T_{ks}T_{dz}G_{dz}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{es}^mC_{es}A_{es}G_{ko}A_{es}A_{ks}A_e (SEQ ID NO: 25), en donde:

A = una nucleobase de adenina,

^mC = una nucleobase de 5-metilcitosina,

25 G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

e = un resto de azúcar 2'-MOE,

k = un resto de azúcar cEt,

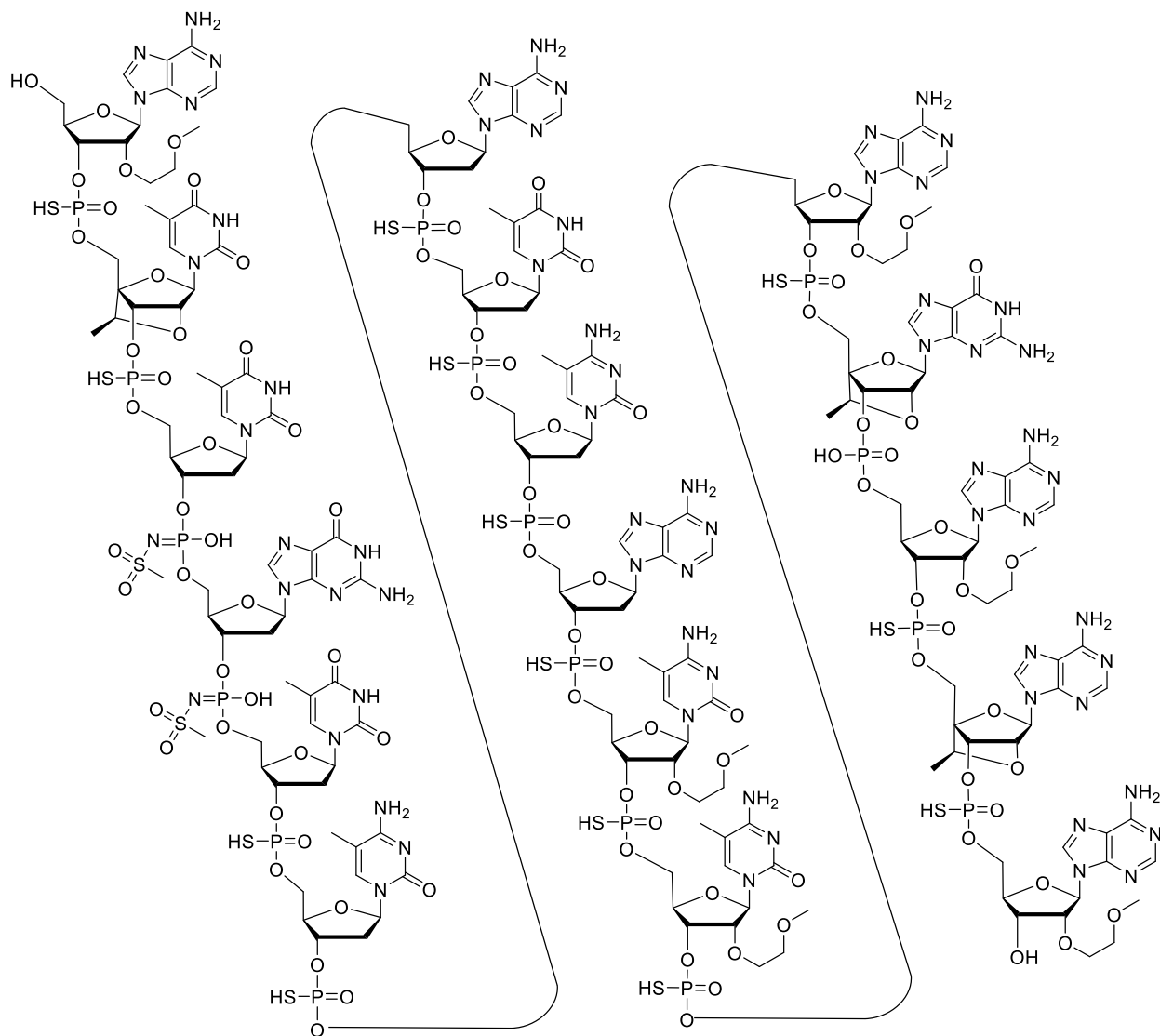
d = un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,

30 s = un enlace internucleósido fosforotioato,

z = un enlace internucleósido mesil fosforamidato, y
o = un enlace fosfodiéster internucleósido; y el compuesto no incluye un grupo conjugado o un grupo terminal.

[0411] El compuesto núm. 1625961 está representado por la siguiente estructura química:

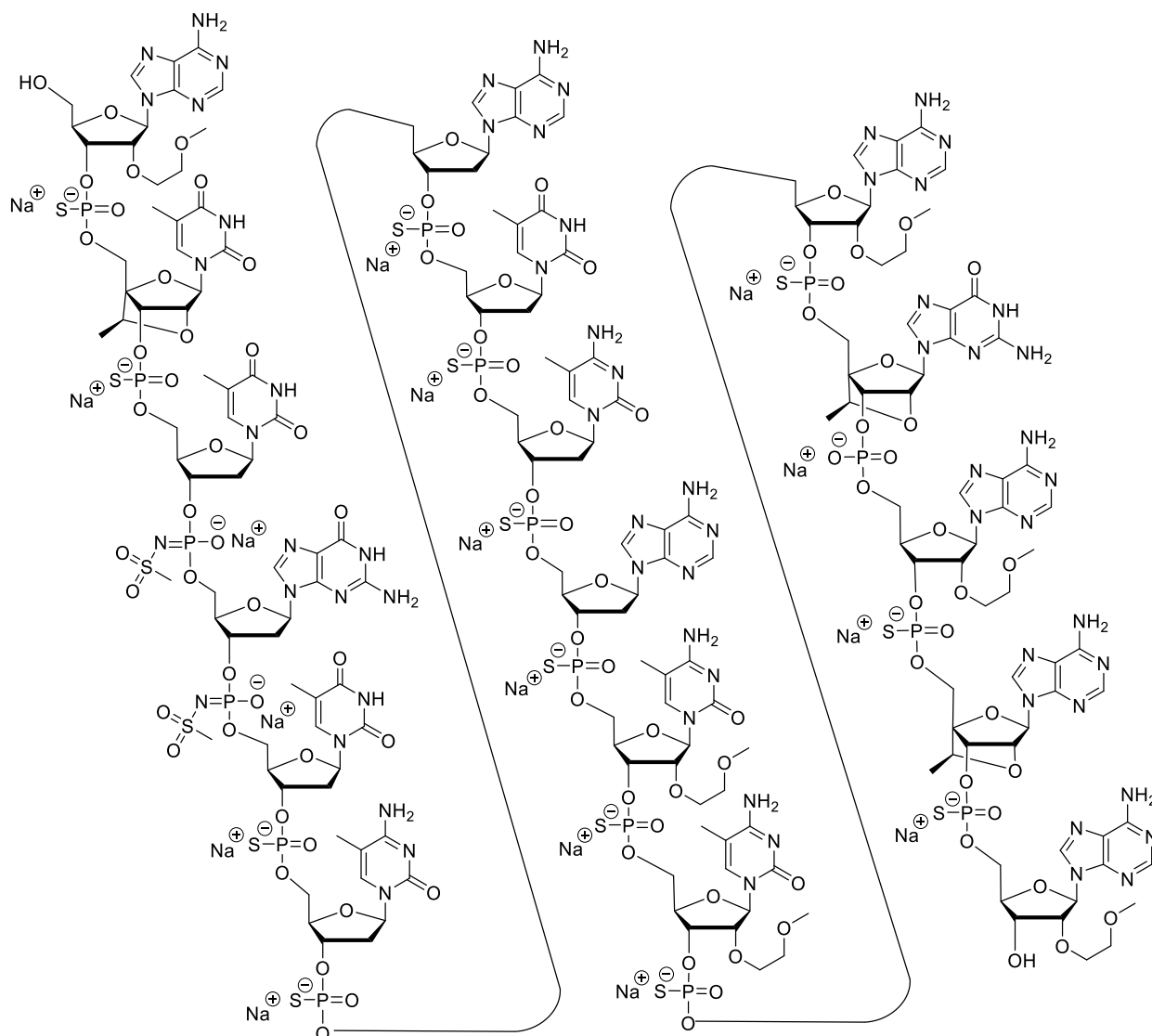
5



(SEQ ID NO: 25) (Estructura 1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto núm. 1625961 comprende uno o más cationes seleccionados de sodio, potasio, calcio y magnesio.

[0412] La sal de sodio del compuesto núm. 1625961 está representada por la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 25) (Estructura 2).

5

2. Compuesto núm. 1637229

[0413] El compuesto núm. 1637229 se caracteriza como un gápmro mixto cEt/MOE de nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de ATTGTCATCACCAGAAA (SEQ ID NO: 14), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 11-13, 15 y 17 (de 5' a 3') son nucleósidos 2'-MOE, en donde cada uno de los nucleósidos 2, 14 y 16 son

10

nucleósidos cEt, en donde cada uno de los nucleósidos 3-10 son 2'-β-D-deoxinucleósidos, en donde los enlaces internucleósidos entre los nucleósidos 12 a 13, 13 a 14 y 14 a 15 son enlaces internucleósidos mesil fosforamidato, en donde los enlaces internucleósidos entre los nucleósidos

5 1 a 2, 2 a 3, 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 15 a 16, y 16 a 17 son enlaces internucleósidos fosforotioato, y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

[0414] El compuesto núm. 1637229 está representado por la siguiente notación química: A_{es}T_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{es}^mC_{ez}A_{ez}G_{kz}A_{es}A_{ks}A_e

10 (SEQ ID NO: 26), en donde:

A = una nucleobase de adenina,

^mC = una nucleobase de 5-metilcitosina,

G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

15 e = un resto de azúcar 2'-MOE,

k = un resto de azúcar cEt,

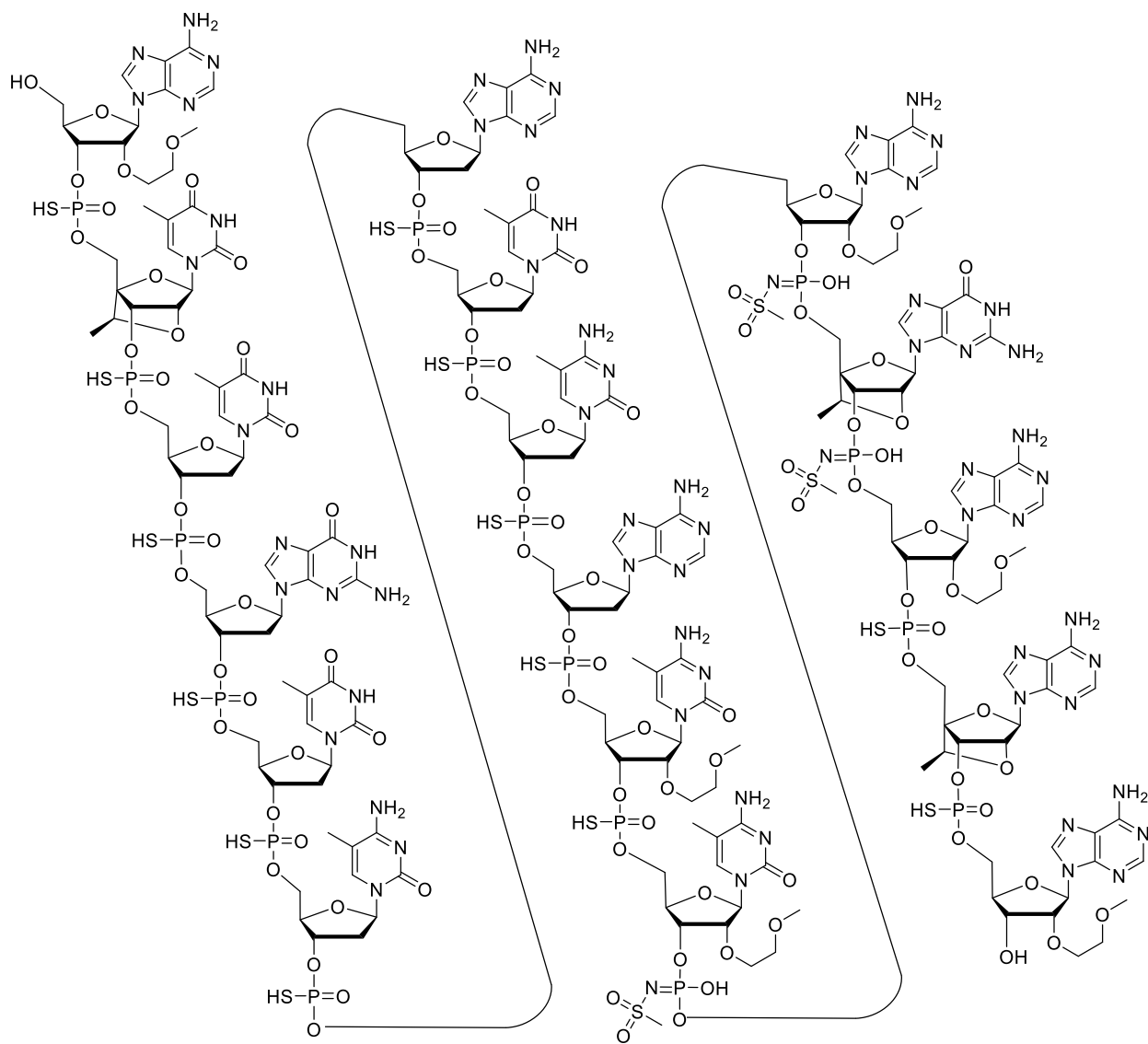
d = un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,

s = un enlace internucleósido fosforotioato, y

z = un enlace internucleósido mesil fosforamidato; y el compuesto no

20 incluye un grupo conjugado ni un grupo terminal.

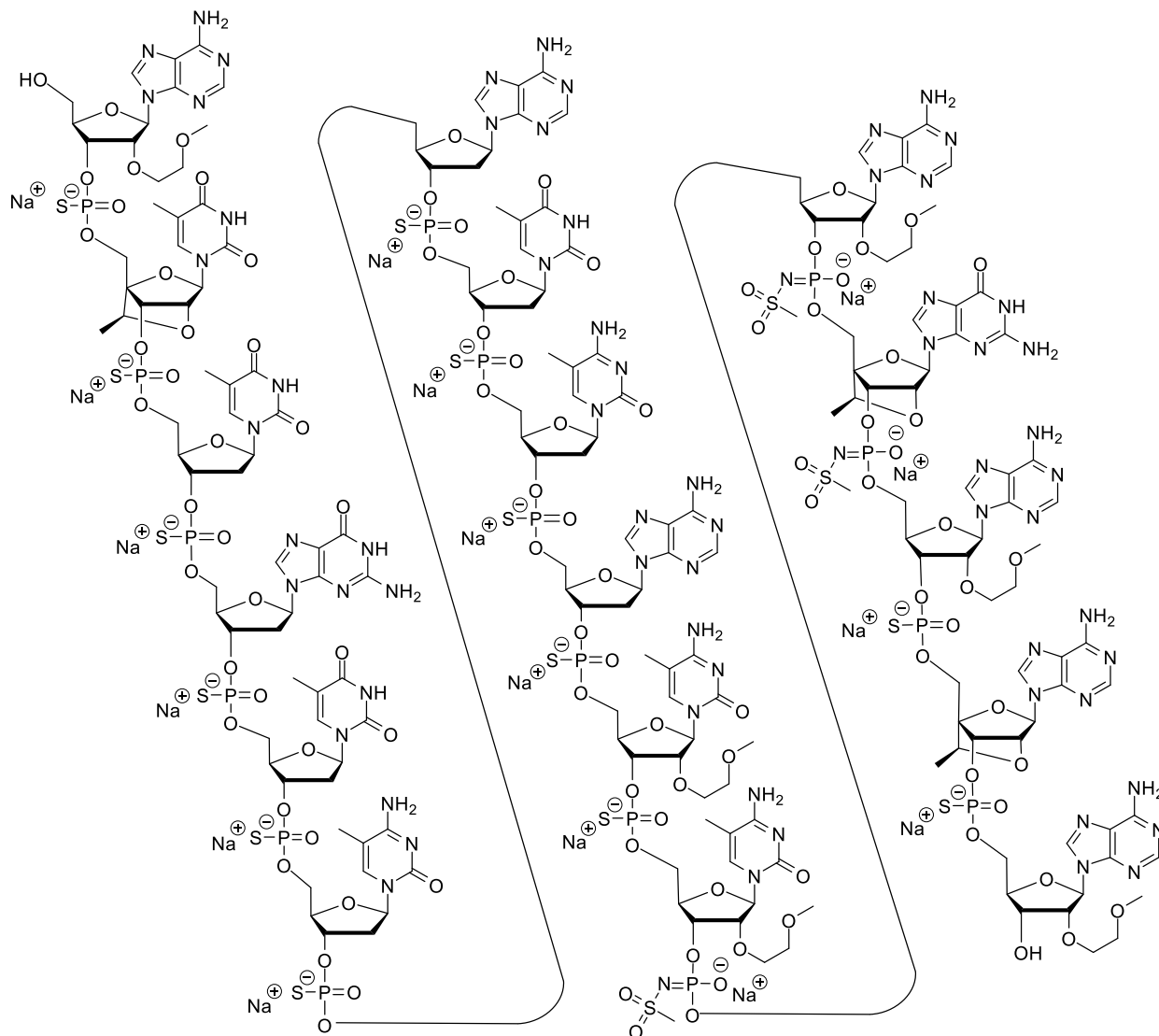
[0415] El compuesto núm. 1637229 está representado por la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 26) (Estructura 3), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto núm. 1637229 comprende uno o más cationes seleccionados de sodio, potasio, calcio y magnesio.

[0416] La sal de sodio del compuesto núm. 1637229 está representada por la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 26) (Estructura 4).

5

IX. Ciertas composiciones comparativas

[0417] En ciertas modalidades, el compuesto núm. 623208 es un compuesto comparativo y se describe anteriormente en WO 2014/121287. El compuesto 623208 consiste en la secuencia de nucleobases (de 5' a 3'):

10 TTGTCATCACCAGAA, designada en el presente documento como SEQ ID NO: 15. El motivo de azúcar para el compuesto núm. 623208 es (de 5' a 3'):

kdddddddddkeekk; en donde cada "k" representa un resto de azúcar cEt, cada "e" representa un resto de azúcar 2'-MOE, y cada "d" representa un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo. El motivo de enlace internucleósido para el compuesto núm. 623208 es (de 5' a 3'): sssssssssssoss; en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato y cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster. Cada nucleobase de citosina en el compuesto núm. 623208 es una 5-metilcitosina.

[0418] El compuesto núm. 623236 es un compuesto comparativo y se describe anteriormente en WO 2014/121287. El compuesto 623236

consiste en la secuencia de nucleobases (de 5' a 3'):

ATTGTCATCACCAGAAA, designada en el presente documento como SEQ ID NO: 14. El motivo de azúcar para el compuesto núm. 623236 es (de 5' a

3'): ekdddddddeeekeke; en donde cada "k" representa un resto de azúcar cEt, cada "e" representa un resto de azúcar 2'-MOE, y cada "d" representa

un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo. El motivo de enlace internucleósido para el compuesto núm. 623236 es (de 5' a 3'):

sssssssssssooss; en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato y cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster.

Cada nucleobase de citosina en el compuesto núm. 623236 es una 5-metilcitosina.

[0419] El compuesto núm. 443139 es un compuesto comparativo y se describe anteriormente en WO 2011/032045. El compuesto 443139

consiste en la secuencia de nucleobases (de 5' a 3'):

CTCAGTAACATTGACACCAC, designada en el presente documento como

SEQ ID NO: 16. El motivo de azúcar para el compuesto núm. 443139 es (de 5' a 3'): eeeeedddddddeeeeee; en donde cada "d" representa un resto de

azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo, y cada "e" representa un resto de azúcar 2'-MOE. El motivo de enlace internucleósido para el compuesto núm. 443139

es (de 5' a 3'): sooossssssssoos; en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato y cada "o" representa un enlace

internucleósido fosfodiéster. Cada nucleobase de citosina en el compuesto núm. 443139 es una 5-metilcitosina.

[0420] En ciertas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento son superiores en relación con los compuestos descritos en WO 2014/121287 y WO 2011/032045, porque los compuestos descritos en el presente documento demuestran una o más propiedades mejoradas tales como tolerabilidad, selectividad y duración de acción.

[0421] Por ejemplo, el compuesto núm. 1625961 y el compuesto núm. 1637229 son cada uno más tolerable *in vivo* en comparación con el compuesto núm. 623208 en el ensayo mostrado en el Ejemplo 4. En particular, las ratas tratadas con el compuesto núm. 1625961 tienen una puntuación en la batería de observaciones funcionales (FOB) de 2,33 y las ratas tratadas con el compuesto núm. 1637229 tienen una puntuación de FOB de 3. En comparación, las ratas tratadas con el compuesto núm. 623208 tienen un intervalo de puntuación de FOB de 3,75-4. Por lo tanto, el compuesto núm. 1625961 y el compuesto núm. 1637229 son cada uno más tolerable en comparación con el compuesto núm. 623208 en este ensayo.

[0422] Por ejemplo, el compuesto núm. 1625961 y el compuesto núm. 1637229 demostraron cada uno una mayor duración de acción *in vivo* en comparación con el compuesto núm. 443139 en el ensayo mostrado en el Ejemplo 7. En particular, el compuesto núm. 1625961 y el compuesto núm. 1637229 lograron una reducción de 35 % y 22 % del ARN de HTT humano en la corteza, respectivamente, en el día 141 posterior a la dosis. En comparación, el compuesto núm. 443139 logró una reducción de 17 % del ARN de HTT humano en la corteza en el día 84 posterior a la dosis. Por lo tanto, el compuesto núm. 1625961 y el compuesto núm. 1637229 mostraron cada uno una mayor duración de la acción en comparación con el compuesto núm. 443139 en este ensayo.

[0423] Por ejemplo, el compuesto núm. 1625961 y el compuesto núm. 1637229 demostraron cada uno más selectividad para SNP rs7685686 que

el alelo natural de HTT *in vitro* en comparación con el compuesto núm. 623236 en el ensayo mostrado en el Ejemplo 9. En particular, el compuesto núm. 1625961 y el compuesto núm. 1637229 tienen valores de selectividad de >73 y >46, respectivamente. En comparación, el compuesto núm. 623236 tiene un valor de selectividad de >43. Por lo tanto, el compuesto núm. 1625961 y el compuesto núm. 1637229 son más selectivos respecto a SNP rs7685686 que el alelo natural de HTT en comparación con el compuesto núm. 623236 en este ensayo.

Descripción no limitativa e incorporación por referencia

[0424] Cada una de las citas bibliográficas y publicaciones de patentes enumeradas en el presente documento se incorpora por referencia en su totalidad.

[0425] Si bien ciertos compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento se han descrito con especificidad de acuerdo con ciertas modalidades, los ejemplos siguientes sirven únicamente para ilustrar los compuestos descritos en el presente documento y no pretenden limitarlos. Cada una de las referencias, números de acceso de GenBank, indentificadores de ENSEMBL y similares que se mencionan en la presente solicitud se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

[0426] El listado de secuencias que se adjunta a la presente solicitud identifica cada secuencia de ácido nucleico como "ARN" o "ADN" según sea necesario; sin embargo, un experto en la técnica apreciará fácilmente que esa designación de "ARN" o "ADN" para describir oligonucleótidos modificados es, en ciertos casos, arbitraria. Por ejemplo, un oligonucleótido que comprende un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-OH y una base de timina puede describirse como ADN que tiene un azúcar modificado (2'-OH en lugar del 2'-H de ADN) o como un ARN que tiene una base modificada (timina (uracilo de 5-metilo)) en lugar de un uracilo de

ARN); y ciertos compuestos de ácido nucleico descritos en el presente documento comprenden uno o más nucleósidos que comprenden restos de azúcar modificados que tienen sustituyente/s en 2' que no son OH ni H. Un experto en la técnica apreciará fácilmente que etiquetar tales compuestos de ácido nucleico como "ARN" o "ADN" no altera ni limita la descripción de tales compuestos de ácido nucleico.

[0427] En el presente documento, la descripción de compuestos que tienen "la secuencia de nucleobases de" una SEQ ID NO describe únicamente la secuencia de nucleobases. Por consiguiente, en ausencia de descripción adicional, tal descripción de compuestos por referencia a una secuencia de nucleobases de una SEQ ID NO no limita las modificaciones de azúcar o enlace internucleósido o la presencia o ausencia de sustituyentes adicionales tales como un grupo conjugado. Además, en ausencia de descripción adicional, las nucleobases de un compuesto "que tiene la secuencia de nucleobases de" un SEQ ID NO incluyen tales compuestos que tienen formas modificadas de las nucleobases identificadas como se describe en el presente documento.

[0428] En el presente documento, la descripción de los compuestos mediante notación química (subíndices y/o superíndices para indicar modificaciones químicas) sin referencia a un núm. de compuesto específico incluye únicamente cada modificación señalada, pero puede incluir sustituyentes adicionales, tales como un grupo conjugado, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, la notación química de "A_{es}T_{ko}^mC_{ez}G_{ds}C_d" indica un compuesto en donde el primer nucleósido comprende un resto de azúcar 2'-MOE (indicado por el subíndice "e") y una nucleobase de adenina no modificada enlazada al segundo nucleósido mediante un enlace fosforotioato (indicado por el subíndice "s"); el segundo nucleósido comprende un resto de azúcar cEt (indicado por el subíndice "k") y una nucleobase de timina no modificada enlazada al tercer nucleósido mediante un enlace fosfodiéster (indicada por el subíndice "o"); el tercer nucleósido

comprende un resto de azúcar 2'-MOE y una nucleobase de citosina de 5-metilo modificada (indicada por el superíndice "m") enlazada al cuarto nucleósido mediante un enlace mesilfosforamidato (indicado por el subíndice "z"); el cuarto nucleósido comprende un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo (indicado por el subíndice "d") y una nucleobase de guanina no modificada enlazada al quinto nucleósido mediante un enlace fosforotioato; y el quinto nucleósido comprende un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo y una nucleobase de citosina no modificada; y el compuesto puede incluir sustituyentes adicionales, tales como un grupo conjugado.

[0429] En el presente documento, cuando un compuesto específico (por ejemplo, con referencia a un núm. de compuesto) se describe (como en los ejemplos) mediante notación química, cada nucleobase, azúcar y enlace internucleósido de tal compuesto específico se modifica únicamente como se indica. Por consiguiente, en el contexto de una descripción de un compuesto específico que tiene un núm. de compuesto particular, "A_{es}T_{ko}^mC_{ez}G_{ds}C_d" indica un compuesto en donde el primer nucleósido comprende un resto de azúcar 2'-MOE (indicado por el subíndice "e") y una nucleobase de adenina no modificada enlazada al segundo nucleósido mediante un enlace fosforotioato (indicada por el subíndice "s"); el segundo nucleósido comprende un resto de azúcar cEt (indicado por el subíndice "k") y una nucleobase de timina no modificada enlazada al tercer nucleósido mediante un enlace fosfodiéster (indicada por el subíndice "o"); el tercer nucleósido comprende un resto de azúcar 2'-MOE y una nucleobase de citosina de 5-metilo modificada (indicada por el superíndice "m") enlazada al cuarto nucleósido mediante un enlace mesil fosforamidato (indicado por el subíndice "z"); el cuarto nucleósido comprende un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo (indicado por el subíndice "d") y una nucleobase de guanina no modificada enlazada al quinto nucleósido mediante un enlace fosforotioato; y el quinto nucleósido comprende un resto de azúcar 2'-β-D-

desoxirribosilo y una nucleobase de citosina no modificada; y el compuesto no incluye sustituyentes adicionales.

[0430] En el presente documento, las modificaciones de azúcares, enlaces internucleósidos y nucleobases pueden indicarse dentro de una secuencia de nucleótidos o nucleobases (por ejemplo, mediante superíndice o subíndice, como se muestra anteriormente) o pueden indicarse en el texto que acompaña a una secuencia (por ejemplo, en un texto separado que aparece dentro, encima o debajo de una tabla de compuestos).

[0431] Cuando un compuesto específico se describe en el presente documento mediante una estructura química dibujada, cada nucleobase, azúcar y enlace internucleósido de tal compuesto específico incluye únicamente las modificaciones indicadas en la estructura química dibujada. Un experto apreciará, sin embargo, que los compuestos dibujados pueden existir en equilibrio entre formas tautoméricas y/o como sales en equilibrio con formas protonadas o iónicas. Se pretende que las estructuras dibujadas capten todas las formas de tales compuestos.

[0432] Si bien se ha hecho un esfuerzo por describir con exactitud los compuestos en el listado de secuencias adjunto, si hubiera alguna discrepancia entre una descripción en esta memoria descriptiva y en el listado de secuencias adjunto, la descripción en la memoria descriptiva y no en el listado de secuencias es la descripción exacta.

[0433] Los compuestos descritos en el presente documento incluyen variaciones en las que uno o más átomos se reemplazan con un isótopo no radiactivo o un isótopo radiactivo del elemento indicado. Por ejemplo, los compuestos del presente documento que comprenden átomos de hidrógeno abarcan todas las posibles sustituciones de deuterio para cada uno de los átomos de hidrógeno ^1H . Las sustituciones isotópicas abarcadas por los compuestos del presente documento incluyen, entre otras: ^2H o ^3H en lugar de ^1H , ^{13}C o ^{14}C en lugar de ^{12}C , ^{15}N en lugar de ^{14}N , ^{17}O o ^{18}O en lugar de ^{16}O , y ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , o ^{36}S en lugar de ^{32}S . En ciertas modalidades, las

sustituciones isotópicas no radiactivas pueden conferir nuevas propiedades al compuesto oligomérico que son beneficiosas para su uso como herramienta terapéutica o de investigación. En ciertas modalidades, las sustituciones isotópicas radiactivas pueden hacer que el compuesto sea adecuado para fines de investigación o diagnóstico, tales como la obtención de imágenes.

EJEMPLOS

[0434] Los siguientes ejemplos ilustran ciertas modalidades de la presente descripción y no son limitativos. Además, cuando se proporcionan modalidades específicas, los inventores han contemplado la aplicación genérica de esas modalidades específicas.

Ejemplo 1: Diseño de oligonucleótidos modificados complementarios a SNP rs7685686 de HTT humana y selectivo para este

[0435] Se diseñaron oligonucleótidos modificados complementarios a un ARN de HTT humano.

[0436] Los motivos de azúcar para los oligonucleótidos modificados se presentan en la columna denominada "Motivo de azúcar (5' a 3')" en la tabla a continuación, en donde cada "k" representa un resto de azúcar cEt, cada "y" representa un resto de azúcar 2'-OMe, cada "e" representa un resto de azúcar 2'-MOE, cada [aLd] representa un resto de azúcar 2'-alfa-L-desoxirribosilo, y cada "d" representa un resto de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo. Los motivos de enlace internucleósido de los oligonucleótidos modificados se presentan en la columna denominada "Enlaces internucleósidos (5' a 3')" de la tabla a continuación, en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato, cada "z" representa un enlace internucleósido mesil fosforamidato, y cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster. Cada residuo de citosina es una 5-metilcitosina.

[0437] "Sitio de inicio" indica el nucleósido más cercano a 5' al que el oligonucleótido modificado es complementario en la secuencia de ácido nucleico diana. "Sitio de terminación" indica el nucleósido más cercano a 3' al que el oligonucleótido modificado es complementario en la secuencia de ácido nucleico diana. Cada oligonucleótido modificado indicado en las tablas a continuación es 100 % complementario a SEQ ID NO: 1 (núm. de acceso GENBANK NT_006081.18, truncado de los nucleótidos 1566000 a 1768000).

[0438] El compuesto núm. 387916 ha sido descrito anteriormente en WO/2007/089611. Los compuestos núms. 623205, 623206, 623235, 623236, 623208, 623242, 623243 y 572772 han sido descritos anteriormente en WO/2014/121287.

Tabla 1

Oligonucleótidos modificados complementarios a HTT humana

Núm. de compuesto	Secuencia (5' a 3')	Motivo de azúcar (5' a 3')	Enlaces internucleósidos (5' a 3')	SEQ ID No: 1 Sitio de inicio	SEQ ID No: 1 Sitio de terminación	SEQ ID NO.
387916	TCTCTATTGCACA TTCCAAG	eeeeeddddddddeee eee	ssssssssss ssssssssss	1454 66	145485	17
623205	TTGTCATCACCAG AAAA	kdddddddeeekeee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	18
623206	TTGTCATCACCAG AAAA	kdddddddeeekeee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	18
1625897	TTGTCATCACCAG AAAA	kdddddddeeekeee	ssssssssss soooss	1467 82	146798	18
1625898	TTGTCATCACCAG AAAA	kdddddddeeekeee	ssssssssss soooss	1467 82	146798	18
1625904	TTGTCATCACCAG AAAA	kdddddddeeekeee	ssssssssss szzzss	1467 82	146798	18
1625905	TTGTCATCACCAG AAAA	kdddddddeeekeee	ssssssssss szzzss	1467 82	146798	18
1625914	TTGTCATCACCAG AAAA	eddddddddeeekeee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	18
1625915	TTGTCATCACCAG AAAA	eddddddddeeekeee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	18
1625922	TTGTCATCACCAG AAAA	kdddddddeeeeeeee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	18

1625923	TTGTCATCACCAG AAAA	kddddddddddeeeeeee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	18
1625929	TUGTCATCACCA GAAAA	kydddddddeeekekee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	19
1625930	TUGTCATCACCA GAAAA	kydddddddeeekekee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	19
1625935	TTGTCATCACCAG AAAA	kddd[aLd]ddddeeeke kee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	18
1625937	TTGTCATCACCAG AAAA	kddd[aLd]ddddeeeke kee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	18
1625940	TTGTCATCACCAG AAAA	eddddddddeeeeeee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	18
1625943	TTGTCATCACCAG AAAA	eddddddddeeeeeee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	18
1625951	TTGTCATCACCAG AAAA	kdydddddddeeekekee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	18
1625953	TTGTCATCACCAG AAAA	kdydddddddeeekekee	ssssssssss soosss	1467 82	146798	18
1625957	TTGTCATCACCAG AAAA	kdddddddddeeekekee	szzssssss ssosss	1467 82	146798	18
1625958	TTGTCATCACCAG AAAA	kdddddddddeeekekee	szzssssss ssosss	1467 82	146798	18
1625973	TTGTCATCACCAG AAAA	kdddddddddeeekekee	zssssssss ssosss	1467 82	146798	18
1625974	TTGTCATCACCAG AAAA	kdddddddddeeekekee	zssssssss ssosss	1467 82	146798	18
1625982	TTGTCATCACCAG AAAA	kdddddddddeeekekee	zssssssss sssszz	1467 82	146798	18
1625983	TTGTCATCACCAG AAAA	kdddddddddeeekekee	zssssssss sssszz	1467 82	146798	18
623235	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdddddddddeeekeke	ssssssssss ssooss	1467 83	146799	14
623236	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdddddddddeeekeke	ssssssssss ssooss	1467 83	146799	14
1625899	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdddddddddeeekeke	ssssssssss ssooss	1467 83	146799	14
1625917	ATTGTCATCACCA GAAA	eeddddddddeeekeke	ssssssssss ssooss	1467 83	146799	14
1625918	ATTGTCATCACCA GAAA	eeddddddddeeekeke	ssssssssss ssooss	1467 83	146799	14
1625925	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdddddddddeeeeeee	ssssssssss ssooss	1467 83	146799	14
1625926	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdddddddddeeeeeee	ssssssssss ssooss	1467 83	146799	14

1625932	ATUGTCATCACCA GAAA	ekydddddddeeekeke	ssssssssss sssooss	1467 83	146799	20
1625933	ATUGTCATCACCA GAAA	ekydddddddeeekeke	ssssssssss sssooss	1467 83	146799	20
1625941	ATTGTCATCACCA GAAA	ekddd[aLd]dddddeek eke	ssssssssss sssooss	1467 83	146799	14
1625942	ATTGTCATCACCA GAAA	ekddd[aLd]ddddeek eke	ssssssssss sssooss	1467 83	146799	14
1625946	ATTGTCATCACCA GAAA	eeddddddddeeeeee	ssssssssss sssooss	1467 83	146799	14
1625947	ATTGTCATCACCA GAAA	eeddddddddeeeeee	ssssssssss sssooss	1467 83	146799	14
1625956	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdydddddddeeekeke	ssssssssss sssooss	1467 83	146799	14
1625960	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdddddddddeeekeke	ssZZssssss sssooss	1467 83	146799	14
1625961	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdddddddddeeekeke	ssZZssssss sssooss	1467 83	146799	14
1625962	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdydddddddeeekeke	ssssssssss sssooss	1467 83	146799	14
1625976	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdddddddddeeekeke	ZZssssssss sssooss	1467 83	146799	14
1625977	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdddddddddeeekeke	ZZssssssss sssooss	1467 83	146799	14
1625985	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdddddddddeeekeke	Zssssssss ssssZZ	1467 83	146799	14
1625986	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdddddddddeeekeke	Zssssssss ssssZZ	1467 83	146799	14
1637229	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdddddddddeeekeke	ssssssssss sZZZss	1467 83	146799	14
1637478	ATTGTCATCACCA GAAA	ekdddddddddeeekeke	ssssssssss sZZZss	1467 83	146799	14
623208	TTGTCATCACCAG AA	kdddddddddkeekk	ssssssssss sooss	1467 84	146798	15
623242	ATTGTCATCACCA GAA	ekdddddddddeeekek	ssssssssss sooss	1467 84	146799	21
623243	ATTGTCATCACCA GAA	ekdddddddeeekek	ssssssssss sooss	1467 84	146799	21
1625902	ATTGTCATCACCA GAA	ekdddddddddeeekek	ssssssssss sZZss	1467 84	146799	21
1625903	TTGTCATCACCAG AA	kdddddddddkeekk	ssssssssss szss	1467 84	146798	15
1625909	ATTGTCATCACCA GAA	ekdddddddeeekek	ssssssssss sZZss	1467 84	146799	21

1625913	TTGTCATCACCAG AA	eddddddddddkeekk	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146798	15
1625916	ATTGTCATCACCA GAA	eedddddddddeeekek	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146799	21
1625919	ATTGTCATCACCA GAA	eedddddddddeeekek	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146799	21
1625921	TTGTCATCACCAG AA	kddddddddddeeeeee	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146798	15
1625924	ATTGTCATCACCA GAA	ekddddddddddeeeeee	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146799	21
1625927	TUGTCATCACCA GAA	kydddddddddkeekk	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146798	22
1625928	ATTGTCATCACCA GAA	ekddddddddddeeeeee	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146799	21
1625931	ATUGTCATCACCA GAA	ekyddddddeeekek	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146799	23
1625934	TTGTCATCACCAG AA	kddd[aLd]ddddkeek k	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146798	15
1625938	TTGTCATCACCAG AA	edddddddddddeeeeee	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146798	15
1625939	ATTGTCATCACCA GAA	ekddd[aLd]ddddeek ek	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146799	21
1625944	ATTGTCATCACCA GAA	ekddd[aLd]dddeeeek ek	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146799	21
1625945	ATTGTCATCACCA GAA	eedddddddddeeeeee	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146799	21
1625948	ATTGTCATCACCA GAA	eedddddddddeeeeee	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146799	21
1625949	TTGTCATCACCAG AA	kdydddddddkeekk	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146798	15
1625955	ATTGTCATCACCA GAA	ekdyddddeeekek	SSSSSSSSSS soSS	1467 84	146799	21
1625959	ATTGTCATCACCA GAA	ekddddddddeeekek	SSZZSSSSSS SSSS	1467 84	146799	21
1625963	ATTGTCATCACCA GAA	ekddddddddeeekek	SSZZSSSSSS SSSS	1467 84	146799	21
1625971	TTGTCATCACCAG AA	kdddddddddkeekk	SZZSSSSSSS SSSS	1467 84	146798	15
1625972	TTGTCATCACCAG AA	kdddddddddkeekk	ZSSSSSSSSS SSSS	1467 84	146798	15
1625975	ATTGTCATCACCA GAA	ekddddddddeeekek	ZZSSSSSSSS SSSS	1467 84	146799	21
1625978	ATTGTCATCACCA GAA	ekddddddddeeekek	ZZSSSSSSSS SSSS	1467 84	146799	21

1625981	TTGTCATCACCA AA	kdddddddddkeekk	ZSSSSSSSSS SSSZ	1467 84	146798	15
1625984	ATTGTCATCACCA GAA	ekddddddddddeeekek	ZSSSSSSSSS SSSSZ	1467 84	146799	21
1625987	ATTGTCATCACCA GAA	ekddddddddddeeekek	ZSSSSSSSSS SSSSZ	1467 84	146799	21
572772	ATAAATTGTCATC ACC	eeeekkdddddddkke	SSSSSSSSSS SSSSS	1467 88	146803	24
1625911	ATAAATTGTCATC ACC	eeeeeeddddddddkke	SSSSSSSSSS SSSSS	1467 88	146803	24
1625920	ATAAATTGTCATC ACC	eeeekkdddddddeee	SSSSSSSSSS SSSSS	1467 88	146803	24
1625970	ATAAATTGTCATC ACC	eeeekkdddddddkke	SSSSSSZZSS SSSSS	1467 88	146803	24
1625980	ATAAATTGTCATC ACC	eeeekkdddddddkke	ZSSSSSSSSS SSSSZ	1467 88	146803	24
1626292	ATAAATTGTCATC ACC	eeeekkdddddddkke	SSSZSSSSSS SSSSS	1467 88	146803	24
1625936	ATAAATTGTCATC ACC	eeeeeeddddddddeee	SSSSSSSSSS SSSSS	1467 88	146803	24
1626231	ATAAATTGTCATC ACC	eeeekkddd[aLd]dddk ke	SSSSSSSSSS SSSSS	1467 88	146803	24
1626245	ATAAATTGTCATC ACC	eeeekkdddddddkke	SSSOSSSSSS SSSSS	1467 88	146803	24

Tabla 2

Oligonucleótidos modificados complementarios a HTT humana

Núm. de compues to	Secuencia (5' a 3')	Motivo de azúcar (5' a 3')	Enlaces internucleós idos (5' a 3')	SEQ ID No: 1 Sitio de inicio	SEQ ID No: 1 Sitio de termina ción	SEQ ID NO.
1681079	ATTGTCATCAC CAGAA	ekddddddddddeee kek	SSSSSSSZSSSS SSSS	146784	146799	21
1681080	ATTGTCATCAC CAGAA	ekddddddddddeee kek	SSSSSSZZSSSS SSSS	146784	146799	21
1681081	ATTGTCATCAC CAGAA	ekddddddddddeee kek	SSSSSSZZSZSS SSSS	146784	146799	21
1681082	ATTGTCATCAC CAGAA	ekddddddddddeee kek	SSSZSSSZSSSS SSSS	146784	146799	21
1681083	ATTGTCATCAC CAGAA	ekddddddddddeee kek	SSSZSZSSSSSS SSSS	146784	146799	21

1681084	ATTGTCATCAC CAGAA	ekdddddddeee kek	sszzsszssss ssss	146784	146799	21
1681085	ATTGTCATCAC CAGAA	ekdddddddeee kek	sszzsszssss ssss	146784	146799	21
1681086	ATTGTCATCAC CAGAA	ekdddddddeee kek	ssszsszssss ssss	146784	146799	21
1681087	ATTGTCATCAC CAGAA	ekdddddddeee kek	ssszsszssss ssss	146784	146799	21

Ejemplo 2: Efecto de oligonucleótidos modificados en ARN de HTT humano *in vitro*

[0439] Los oligonucleótidos modificados diseñados para dirigirse a SNP

5 rs7685686, como se describió anteriormente, se analizaron para determinar la actividad específica de alelo en fibroblastos GM04022.

[0440] Los fibroblastos GM04022, obtenidos del Repositorio de Células

Genéticas Humanas del NIGMS en el Instituto Coriell de Investigación

Médica, fueron tratados con el oligonucleótido modificado a

10 concentraciones de 15 000 nM, 3750 nM, 937 nM, 234 nM y 58,6 nM mediante electroporación a una densidad de 35 000 células por pocillo.

Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se

aisló el ARN total de las células y se midieron los niveles de ARN de HTT mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real.

15 [0441] Los fibroblastos GM04022 son heterocigóticos con un nucleótido G y un nucleótido A en SNP rs7685686. El nivel de atenuación de ambos alelos

A y G se correlacionó con el nivel de dos alelos en un segundo sitio de

variación (SNP rs362303) en fibroblastos GM04022. En concreto, el alelo G

de SNP rs7685686 se correlacionó con el alelo A de SNP rs362303. El alelo

20 A de SNP rs7685686 se correlacionó con el alelo G de SNP rs362303.

Como tal, el nivel de atenuación de ambos alelos A y G de SNP rs7685686

se cuantificó basándose en el nivel de los dos alelos de SNP rs362303 con

el ensayo C_2229297_10 (Thermo Fisher Scientific).

[0442] El ensayo C_2229297_10 utiliza dos fluoróforos diferentes para

25 medir simultáneamente los niveles de ambos alelos de SNP rs7685686 con

respecto a los alelos de SNP rs362303. La 6-carboxifluoresceína (FAM) mide el nivel de alelo A en SNP rs362303 (que corresponde a G en SNP rs7685686) y VIC® mide el nivel de alelo G en SNP rs362303 (que corresponde a A en SNP rs7685686). Los niveles de *HTT* se normalizaron con respecto al ARN total o a los niveles de expresión de *GAPDH* humana medidos con RT-PCR cuantitativa utilizando el conjunto de cebador y sonda humanos RTS104 (secuencia directa GAAGGTGAAGGTCGGAGTC, designada en el presente documento como SEQ ID NO: 2; secuencia inversa GAAGATGGTGATGGGATTTC, designada en el presente documento como SEQ ID NO: 3; secuencia de sonda CAAGCTTCCCGTTCTCAGCC, designada en el presente documento como SEQ ID NO: 4). Los valores de IC50 se calcularon mediante GraphPad Prism. Además, los oligonucleótidos modificados anteriores son de reactividad cruzada con BMPR1 humano. El efecto de los oligonucleótidos modificados sobre los niveles de BMPR1 se midió utilizando el conjunto de cebador y sonda humanos RTS2623 (secuencia directa CACTGCCCCCTGTTGTCATA, designada en el presente documento como SEQ ID NO: 5; secuencia inversa GAGCAAACCAGCCATCGA, designada en el presente documento como SEQ ID NO: 6; secuencia de sonda TCCGTTTTTTGATGGCAGCA, designada en el presente documento como SEQ ID NO: 7).

[0443] La selectividad del oligonucleótido modificado para el alelo A sobre el alelo G de SNP rs7685686 se midió dividiendo las IC50 medidas por el fluoróforo de FAM por las IC50 medidas por el fluoróforo de VIC. La selectividad del oligonucleótido modificado para el alelo A de SNP rs7685686 sobre BMPR1 se midió dividiendo las IC50 medidas por RTS2623 por las IC50 medidas por el fluoróforo de VIC.

Tabla 3

Efecto de oligonucleótidos modificados complementarios a HTT humana

Número de compuesto	VIC de IC50 (μM) (mide el Alelo A)	FAM de IC50 (μM) (mide el Alelo G)	IC50 de BMPR1 (μM)	Selectividad de HTT para el Alelo A	Selectividad para HTT sobre BMPR1
387916	0,7	1	>15	1	>21
572772	0,08	4,94	0,68	64	9
623205	0,26	0,36	4,91	1	19
623206	0,16	>15	>15	>92	>92
623208	0,19	1,20	10,48	6	54
623235	0,14	0,52	3,95	4	29
623236	0,13	>15	8,56	>113	64
623242	0,10	1,47	5,27	14	52
623243	0,05	>15	5,48	>279	102
1625897	0,28	3,03	12,55	11	45
1625898	0,22	0,68	9,70	3	44
1625899	0,21	2,52	3,95	12	19
1625902	0,38	7,64	5,59	20	15
1625903	0,52	2,97	4,81	6	9
1625904	0,65	>15	14,64	>23	23
1625905	0,77	2,73	10,79	4	14
1625909	0,81	>15	6,69	>18	8
1625911	1,78	>15	4,80	>8	3
1625913	0,70	4,12	7,60	6	11
1625914	1,21	>15	>15	>12	>12
1625915	0,43	1,29	>15	3	>35
1625916	0,98	8,35	>15	9	>15
1625917	0,49	0,98	>15	2	>31
1625918	0,94	>15	>15	>17	>16
1625919	1,36	>15	>15	>11	>11
1625920	0,87	10,49	2,67	12	3
1625921	1,17	8,27	>15	7	>13
1625922	1,77	>15	>15	>8	>8
1625923	0,77	4,02	11,49	5	15
1625924	1,31	13,09	6,03	10	5
1625925	0,93	4,66	7,18	5	8
1625926	1,87	>15	4,66	>9	2
1625927	0,14	0,58	1,95	4	14
1625928	0,36	>15	6,76	>42	19

1625929	0,49	>15	10,26	>31	21
1625930	0,11	1,05	5,45	9	48
1625931	0,53	1,05	6,05	2	11
1625932	0,05	1,90	3,08	41	67
1625933	0,18	>15	8,47	>84	47
1625935	1,77	>15	>15	>8	>8
1625936	2,16	>15	11,78	>7	5
1625937	0,27	0,66	11,68	2	43
1625938	0,92	9,88	>15	11	>16
1625939	0,66	>15	3,61	>23	5
1625940	2,77	>15	>15	>5	>5
1625941	0,20	0,53	4,32	3	22
1625942	0,14	>15	6,90	>111	51
1625943	1,81	11,63	>15	6	>8
1625944	13,85	>15	>15	>1	>1
1625945	2,49	>15	>15	>6	>6
1625946	1,14	>15	>15	>13	>13
1625947	12,28	>15	>15	>1	>1
1625948	1,75	>15	>15	>9	>9
1625949	0,26	9,61	4,08	37	16
1625951	1,30	>15	10,15	>12	8
1625953	0,29	4,55	4,56	16	16
1625955	1,89	>15	>15	>8	>8
1625956	0,26	1,08	2,39	4	9
1625957	0,59	14,39	>15	24	>25
1625958	0,21	1,38	9,34	6	44
1625959	0,66	>15	5,24	>23	8
1625960	0,28	1,30	3,84	5	14
1625961	0,23	>15	7,30	>66	32
1625962	0,86	12,44	9,06	15	11
1625963	0,73	>15	6,83	>20	9
1625970	0,11	>15	0,65	>141	6
1625971	0,05	1,35	1,85	26	36
1625973	1,15	>15	>15	>13	>13
1625974	0,26	3,27	>15	12	>57
1625980	0,20	9,33	0,44	47	2
1625981	0,40	7,60	6,89	19	17
1625982	0,60	>15	>15	>26	>26
1625983	0,50	5,70	>15	13	>33
1625984	0,50	7,30	4,98	14	9
1625985	0,20	1,40	5,49	6	23
1625986	0,20	>15	4,61	>63	19

1625987	0,80	>15	10,33	>19	13
1626231	7,30	>15	>15	>2	>2
1626245	0,10	>15	0,69	>107	5
1626292	0,20	10,30	0,49	65	3
1637229	0,20	4,90	3,55	21	15
1637478	0,20	0,60	3,26	4	21

Tabla 4

Efecto de oligonucleótidos modificados complementarios a HTT humana

Número de compuesto	VIC de IC50 (µM) (mide el Alelo A)	FAM de IC50 (µM) (mide el Alelo G)	IC50 de BMPR1 (µM)	Selectividad de HTT para el Alelo A	Selectividad para HTT sobre BMPR1
623242	0,41	14,73	2,96	36	7
1681079	0,51	>20	4,91	>39	10
1681080	0,31	>20	6,55	>64	21
1681081	0,75	>20	7,10	>27	10
1681082	0,38	6,08	5,12	16	13
1681083	1,83	>20	5,87	>11	3
1681084	0,44	9,31	5,27	21	12
1681085	1,35	17,99	6,49	13	5
1681086	1,14	>20	6,45	>18	6
1681087	1,17	>20	8,81	>17	8

5 **Ejemplo 3: Tolerabilidad de oligonucleótidos modificados en ratones normales, estudio de 3 horas**

[0444] Los oligonucleótidos modificados descritos anteriormente se probaron en ratones C57BL/6 hembra normales para evaluar la tolerabilidad de los oligonucleótidos. Los ratones C57BL/6 hembra normales recibieron cada uno una dosis única ICV de oligonucleótido modificado de 700 µg. Cada grupo de tratamiento consistía en 4 ratones, a menos que se indique lo contrario en las tablas a continuación. Un grupo de 4 ratones recibió PBS como control negativo para cada experimento. Cada experimento se identifica en tablas separadas a continuación. A las 3 horas posinyección,

los ratones fueron evaluados de acuerdo con siete criterios diferentes. Los criterios fueron (1) el ratón se encontraba enérgico, alerta y presentó respuesta; (2) el ratón se paró o se encorvó sin estímulos; (3) el ratón mostró movimiento sin estímulos; (4) el ratón mostró un movimiento hacia adelante después de levantarlo; (5) el ratón mostró movimiento después de levantarlo; (6) el ratón respondió a la punción en la cola; (7) respiración normal. Para cada uno de los 7 criterios, se le asignó a un ratón una subpuntuación de 0 si cumplía con los criterios y de 1 si no los cumplía (puntuación de batería de observaciones funcionales o FOB). Después de evaluar los 7 criterios, se sumaron las puntuaciones para cada ratón y se promediaron dentro de cada grupo de tratamiento. Los resultados se presentan en las tablas a continuación.

Tabla 5

Puntuaciones de tolerabilidad en ratones

Núm. de compuesto	3 h FOB
PBS	0,00
623242	1,00
623243	3,00
1625897	0,00
1625899	0,00
1625902	1,50
1625904	3,25
1625909	3,75
1625927	3,25
1625929	1,25
1625932	2,00
1625933	1,00
1625942	0,00
1625949	6,00
1625953	1,25
1625957	0,00
1625961	0,00
1625971	1,00
1625974	2,00

1625984	3,75
1625986	4,00
1625987	3,50
1626245	2,00
1637229	1,00

Tabla 6

Puntuaciones de tolerabilidad en ratones

Núm. de compuesto	3 h FOB
PBS	0,00
623242	4,50
1681079	6,00
1681080	5,00
1681081	4,75
1681082	4,75
1681083	4,00
1681084	4,00
1681085	2,00
1681086	4,00
1681087	5,00

5

Tabla 7

Puntuaciones de tolerabilidad en ratones

Núm. de compuesto	3 h FOB
PBS	0,00
572772	2,00
623208	1,00
623242	1,50

Tabla 8

Puntuaciones de tolerabilidad en ratones

Núm. de compuesto	Tamaño de grupo	3 h FOB
PBS	4	0,00

623208	4	1,00
623236	4	0,00
1625961	6	0,00

Ejemplo 4: Tolerabilidad de oligonucleótidos modificados en ratas, estudio de 3 horas

[0445] Se analizaron los oligonucleótidos modificados descritos

5 anteriormente en ratas para evaluar la tolerabilidad de los oligonucleótidos. Cada rata Sprague Dawley recibió una única dosis intratecal (IT) de oligonucleótido a una dosis de oligonucleótido modificado de 3 mg. Cada grupo de tratamiento consistía en 4-6 ratas, a menos que se indique lo contrario en las tablas a continuación. Un grupo de 4 ratas recibió PBS

10 como control negativo. Cada experimento se identifica en tablas separadas a continuación. A las 3 horas posinyección, se evaluaron los movimientos en 7 partes diferentes del cuerpo para cada rata. Las 7 partes del cuerpo fueron (1) la cola de la rata; (2) la postura posterior de la rata; (3) las extremidades traseras de la rata; (4) las patas traseras de la rata; (5) las

15 patas delanteras de la rata; (6) la postura anterior de la rata; (7) la cabeza de la rata. Para cada una de las 7 partes diferentes del cuerpo, a cada rata se le dio una subpuntuación de 0 si la parte del cuerpo se movía o de 1 si la parte del cuerpo estaba paralizada (la puntuación de la batería de

20 observaciones funcionales o FOB). Para cada uno de los 7 criterios, se le asignó a una rata una subpuntuación de 0 si cumplía con los criterios y de 1 si no los cumplía (puntuación de batería de observaciones funcionales o FOB). Después de evaluar los 7 criterios, se sumaron las puntuaciones para cada rata y se promediaron dentro de cada grupo de tratamiento. Los resultados se presentan en las tablas a continuación.

Tabla 9

Puntuaciones de tolerabilidad en ratas

Núm. de compuesto	3 h FOB
PBS	0,00
623242	3,00
623243	3,00
1625897	3,00
1625899	0,75
1625902	3,00
1625904	3,00‡
1625909	3,00
1625927	4,50
1625929	3,00
1625932	3,00
1625933	3,00‡
1625942	2,00
1625949	4,50
1625953	2,50
1625957	2,00
1625961	2,00‡
1625971	3,75
1625974	3,00
1625984	3,50
1625986	3,75
1625987	4,00‡
1626245	2,33‡
1637229	3,00

‡ indica menos de 4 muestras disponibles

5

Tabla 10

Puntuaciones de tolerabilidad en ratas

Núm. de compuesto	3 h FOB
PBS	0,00
623242	1,50
1681079	4,00
1681080	4,00
1681081	4,00

1681082	2,25
1681083	3,00
1681084	3,00
1681085	2,00
1681086	2,75
1681087	3,00

Tabla 11

Puntuaciones de tolerabilidad en ratas

Núm. de compuesto	3 h FOB
PBS	0,00
572772	3,25
623208	4,00
623242	2,75

5

Tabla 12

Puntuaciones de tolerabilidad en ratas

Núm. de compuesto	Tamaño de grupo	3 h FOB
PBS	4	0,00
623208	4	3,75
623236	4	1,25
1625961	6	2,40‡

‡ indica menos de 6 muestras disponibles

Ejemplo 5: Potencia de oligonucleótidos modificados en ratones BACHD que expresan SNP rs7685686, 2 semanas

10

[0446] Para analizar la actividad de los oligonucleótidos modificados descritos anteriormente se utilizaron ratones transgénicos que expresaban HTT humana con SNP rs7685686 (The Jackson Laboratory, núm. de estirpe: 008197).

15

Tratamiento

[0447] Los ratones HTT transgénicos se dividieron en grupos de 3 ratones cada uno. Cada ratón recibió un único bolo ICV de oligonucleótido modificado en dosis indicadas en la tabla a continuación. Un grupo de 4 ratones recibió un único bolo ICV con PBS como control negativo.

5 *Análisis de ARN*

[0448] Dos semanas después del tratamiento, se sacrificó a los ratones y se extrajo el ARN del tejido de la corteza cerebral y la médula espinal para el análisis de RT-PCR para medir la cantidad de ARN de HTT utilizando el conjunto de cebador y sonda humanos RTS2617 (secuencia directa

10 CTCCGTCCGGTAGACATGCT, designada en la presente memoria como la SEQ ID NO: 8; secuencia inversa GGAAATCAGAACCCTCAAAATGG, designada en la presente memoria como la SEQ ID NO: 9; secuencia de sonda TGAGCACTGTTCAACTGTGGATATCGGGA, designada en la presente memoria como la SEQ ID NO: 10). Los resultados se presentan

15 como porcentaje de ARN de HTT humano en relación con la cantidad de HTT en animales de control tratados con PBS, normalizados para *PPIA* de ratón (% de control). El *PPIA* de ratón se amplificó utilizando el conjunto de cebador y sonda m_cyclo24 (secuencia directa TCGCCGCTTGCTGCA, designada en el presente documento como SEQ ID NO: 11; secuencia

20 inversa ATCGGCCGTGATGTCTGA, designada en el presente documento como SEQ ID NO: 12; secuencia de la sonda CCATGGTCAACCCACCGTGTTTC, designada en el presente documento como SEQ ID NO: 13).

[0449] La dosis media eficaz máxima (ED_{50}) de cada oligonucleótido modificado se calculó mediante el software GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, San Diego, CA).

25

Tabla 13

Reducción del porcentaje dependiente de la dosis de ARNm de HTT humano
en ratones transgénicos HTT

Núm. de compuesto	Dosis (µg)	ARN de HTT (% de control)			
		Médula espinal	ED 50 (µg)	Corteza	ED 50 (µg)
PBS	-	100	-	100	-
1625902	10	86	195,4	97	350,4
	30	70		85	
	100	56		59	
	300	42		57	
	700	41±		40±	
1625904	10	82	>700	88	>700
	30	88		81	
	100	81		75	
	300	82		66	
	700	52		52	
1625909	10	98	439,6	96	465
	30	93		92	
	100	88±		63±	
	300	53		56	
	700	42		46	
1625942	10	100	408,6	77	206,8
	30	94		64	
	100	72		49	
	300	52		49	
	700	44		42	
1625961	10	107	172,8	71	70,1
	30	91		55	
	100	55		45	
	300	37		37	
	700	24		29	
1637229	10	86	164,1	73	108,7
	30	96		64	
	100	50		38	
	300	33		50	
	700	31		33	

± indica menos de 3 muestras disponibles

Ejemplo 6: Potencia de oligonucleótidos modificados en ratones BACHD que expresan SNP rs7685686, 4 semanas

[0450] Para analizar la actividad de los oligonucleótidos modificados
 5 descritos anteriormente se utilizaron ratones transgénicos que expresaban
 HTT humana con SNP rs7685686 (descritos anteriormente en el presente
 documento).

Tratamiento

[0451] Los ratones HTT transgénicos se dividieron en grupos de 4 ratones
 10 cada uno. Cada ratón recibió un único bolo ICV de oligonucleótido
 modificado en dosis indicadas en las tablas a continuación. Un grupo de 4
 ratones recibió un único bolo ICV con PBS como control negativo.

Análisis de ARN

[0452] Cuatro semanas después del tratamiento, se sacrificó a los ratones y
 15 se extrajo el ARN del tejido de la corteza cerebral y la médula espinal para
 el análisis de RT-PCR para medir la cantidad de ARN de HTT utilizando el
 conjunto de cebador y sonda humanos RTS2617 (descrito anteriormente en
 el presente documento). Los resultados se presentan como porcentaje de
 ARN de HTT humano en relación con la cantidad de HTT en animales de
 20 control tratados con PBS, normalizados para *PPIA* de ratón (% de control).
 El *PPIA* de ratón se amplificó utilizando el conjunto de cebador y sonda
 m_cyclo24 (descrito anteriormente en el presente documento).

[0453] La dosis media eficaz máxima (ED_{50}) de cada oligonucleótido
 modificado se calculó mediante el software GraphPad Prism 7 (GraphPad
 25 Software, San Diego, CA).

Tabla 14

Reducción del porcentaje dependiente de la dosis de ARNm de HTT humano en
 ratones transgénicos HTT

		ARN de HTT (% de control)
--	--	----------------------------------

Núm. de compuesto	Dosis (µg)	Médula espinal	ED 50 (µg)	Corteza	ED 50 (µg)
PBS	-	100	-	100	-
1625961	10	99	135,2	102	123
	30	78		73	
	100	47		48	
	300	34		34	
	700	28		22	
1637229	30	69	206,8	84	250,8
	100	53		64	
	300	47		44	
	700	41		36	

Ejemplo 7: Estudio de duración de acción de oligonucleótidos modificados en ratones BACHD que comprenden SNP rs7685686, dosis única

[0454] Los oligonucleótidos modificados descritos anteriormente se analizaron en ratones transgénicos HTT (descritos anteriormente en el presente documento).

[0455] Los ratones HTT transgénicos se dividieron en grupos de 4 ratones cada uno. Cada ratón recibió un único bolo ICV de 200 o 300 µg de oligonucleótido modificado según se indica en las tablas a continuación. Un grupo de 2-4 ratones recibió un único bolo ICV con PBS como control negativo.

[0456] Los ratones fueron sacrificados en distintos puntos temporales, como se indica en las tablas a continuación, y se extrajo ARN del tejido cerebral cortical, la médula espinal, el cuerpo estriado y el hipocampo para el análisis RT-PCR con el fin de medir la cantidad de ARN de HTT utilizando el conjunto de cebador y sonda humanos RTS2617 (descrito anteriormente en el presente documento). Los resultados se presentan como porcentaje de ARN de HTT humano en relación con la cantidad de HTT en animales de control tratados con PBS, normalizados para ciclofilina A de ratón (% de control). El *PPIA* de ratón se amplificó utilizando el conjunto de cebador y sonda m_cyclo24 (descrito anteriormente en el presente documento).

[0457] El compuesto 443139 es un compuesto comparativo y se describe previamente en WO 2011/032045.

Tabla 15

5 Reducción de ARN de HTT humano en ratones HTT transgénicos a una dosis de 300 µg

Núm. de compuesto	Punto temporal (días después de la dosis)	ARN de HTT (% de control)	
		Médula espinal	Corteza
PBS	28	100	100
	56	100	100
	84	100	100
	112	100	100
	141	100	100
623242	28	44	33
	56	57	50
	84	66±	59±
	112	61	51
	141	89	78
623243	28	42	37
	56	61	54
	84	60	67
	112	55	52
	141	78	72
1625902	28	45	34
	56	60	55
	84	54±	64±
	112	71	69
	141	74	82
1625904	28	58	53
	56	69	71
	84	80	72
1625909	28	59	48
	56	72	66
	84	72	61
1625929	28	56	49

	56	70	74
	84	69	84
1625933	28	43	36
	56	53	53
	84	56	48
1625942	28	52	45
	56	63	66
	84	71	64
1625957	28	47‡	28‡
	56	59	55
	84	60	59
1625957	28	45‡	43‡
	56	60	59
	84	63	65
1625961	28	34	23
	56	52	40
	84	51	56
	112	46	51
	141	75	65
1625974	28	31	26
	56	48	38
	84	42	46
1625984	28	49	33
	56	71	56
	84	68	59
1637229	28	43	34
	56	84	52
	84	56	63
	112	67	68
	141	88	78
1681082	28	44‡	35‡
	56	67	61
	84	55	68
1681083	28	48	40
	56	76	56
	84	58	61
1681084	28	40	30
	56	57	43
	84	53	49
1681085	28	44	39

	56	71	54
	84	65‡	85‡
1681086	28	44	49
	56	87	57
	84	77	92
1681087	28	50	50
	56	95	78
	84	78	103

‡ indica menos de 4 muestras disponibles

Tabla 16

Reducción de ARN de HTT humano en ratones HTT transgénicos a una dosis de 200 µg

5

Núm. de compuesto	Punto temporal (días después de la dosis)	ARN de HTT (% de control)			
		Médula espinal	Corteza	Cuerpo estriado	Hipocampo
PBS	7	100	100	100	100
	14	100	100	100	100
	28	100	100	100	100
	84	100	100	100	100
443139	7	50	55	39	53
	14	59	23	46	32
	28	49	47	38	44
	84	94	83	123	104

Ejemplo 8: Estudio de duración de acción de oligonucleótidos modificados seleccionados en ratones BACHD que comprenden SNP rs7685686, dosis única

10

[0458] Los oligonucleótidos modificados con los siguientes compuestos núms. 1625961, 1637229, y 623236 se probarán en ratones transgénicos HTT (descritos anteriormente en el presente documento).

[0459] Los ratones HTT transgénicos se dividirán en grupos de 4 ratones cada uno. Cada ratón recibirá un único bolo ICV de 200 o 300 µg de un

oligonucleótido modificado. Un grupo de 2-4 ratones recibirá un único bolo ICV con PBS como control negativo.

[0460] Los ratones serán sacrificados en distintos puntos temporales y se extraerá ARN del tejido cerebral cortical, la médula espinal, el cuerpo estriado y el hipocampo para el análisis RT-PCR con el fin de medir la cantidad de ARN de HTT utilizando el conjunto de cebador y sonda humanos RTS2617 (descrito anteriormente en el presente documento). Los resultados se presentarán como porcentaje de ARN de HTT humano en relación con la cantidad de HTT en animales de control tratados con PBS, normalizados para *PPIA* de ratón (% de control). El *PPIA* de ratón se amplificará utilizando el conjunto de cebador y sonda m_cyclo24 (descrito anteriormente en el presente documento).

Ejemplo 9: Efecto de oligonucleótidos modificados en ARN de HTT humano *in vitro*

[0461] Los oligonucleótidos modificados diseñados para dirigirse a SNP rs7685686, como se describió anteriormente, se analizaron para determinar la actividad específica de alelo en fibroblastos GM04022.

[0462] Los fibroblastos GM04022 (descritos anteriormente en el presente documento), se electroporaron a una densidad de 35 000 células por pocillo con oligonucleótido modificado en una respuesta de dosis de 10 puntos que variaba de 0,005 a 20 μ M. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló el ARN total de las células y se midieron los niveles de ARN de HTT mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real.

[0463] El ensayo C_2229297_10 (descrito anteriormente en el presente documento) se utilizó para medir el nivel de alelo A en SNP rs362303 (que corresponde a G en SNP rs7685686) y para medir el nivel del alelo G en SNP rs362303 (que corresponde a A en SNP rs7685686). Los niveles de *HTT* se normalizaron con respecto al ARN total o a los niveles de expresión de *GAPDH* humana medidos con RT-PCR cuantitativa utilizando el conjunto de cebador y sonda humanos RTS104 (descrito anteriormente en el presente

documento). Los valores de IC₅₀ se calcularon mediante GraphPad Prism (San Diego, CA).

[0464] La selectividad del oligonucleótido modificado para el alelo A sobre el alelo G de SNP rs7685686 se determinó dividiendo los valores de IC₅₀ medidos por el fluoróforo de FAM por los valores de IC₅₀ por el fluoróforo de VIC.

Tabla 17

Selectividad de alelos de oligonucleótidos modificados complementarios a HTT humana

Núm. de compuesto	IC ₅₀ de VIC (μM) (Alelo A)	IC ₅₀ de FAM (μM) (Alelo G)	Selectividad de HTT para el Alelo A
1625934	1,455	>20	>14
1625961	0,275	>20	>73
1625972	0,633	19,59	31
1625975	0,961	>20	>21
1625976	0,682	5,86	8,6
1625977	0,471	>20	>42
1625978	0,902	>20	>22
1637229	0,435	>20	>46
623208	0,638	5,54	8,7
623236	0,466	>20	>43