

REIVINDICACIONES:

1. Un agente de ARNi para inhibir la expresión de un gen del factor del complemento B (CFB), que comprende:

una cadena antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos de al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en 0 o 1 nucleótidos de 17 nucleótidos contiguos de cualquiera de las secuencias de cadenas antisentido de la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 5C; y

una cadena sentido que comprende una secuencia de nucleótidos que es al menos parcialmente complementaria a la cadena antisentido.

2. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cadena antisentido comprende los nucleótidos 2-18 de cualquiera de las secuencias proporcionadas en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 5C.

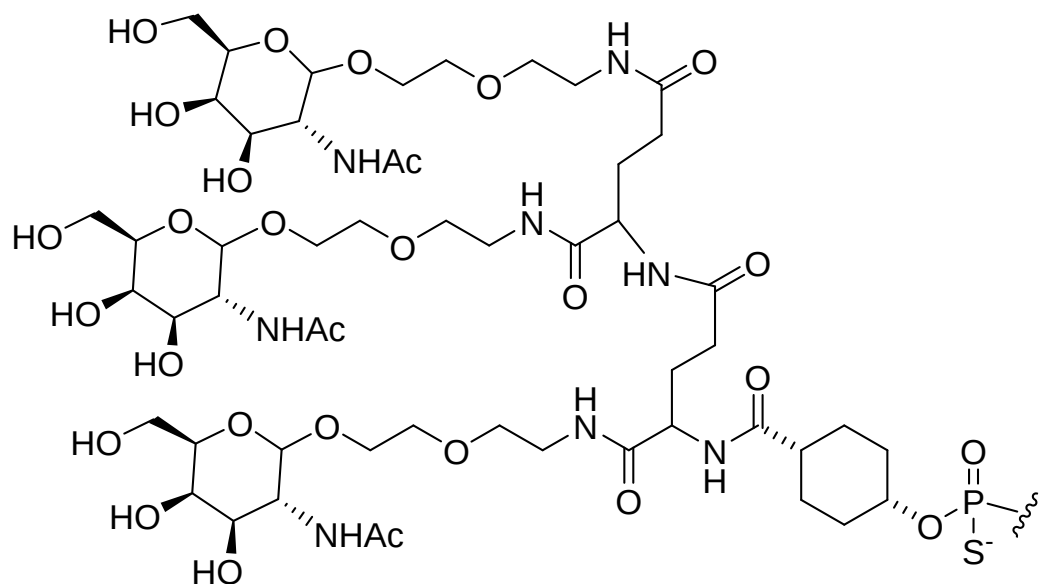
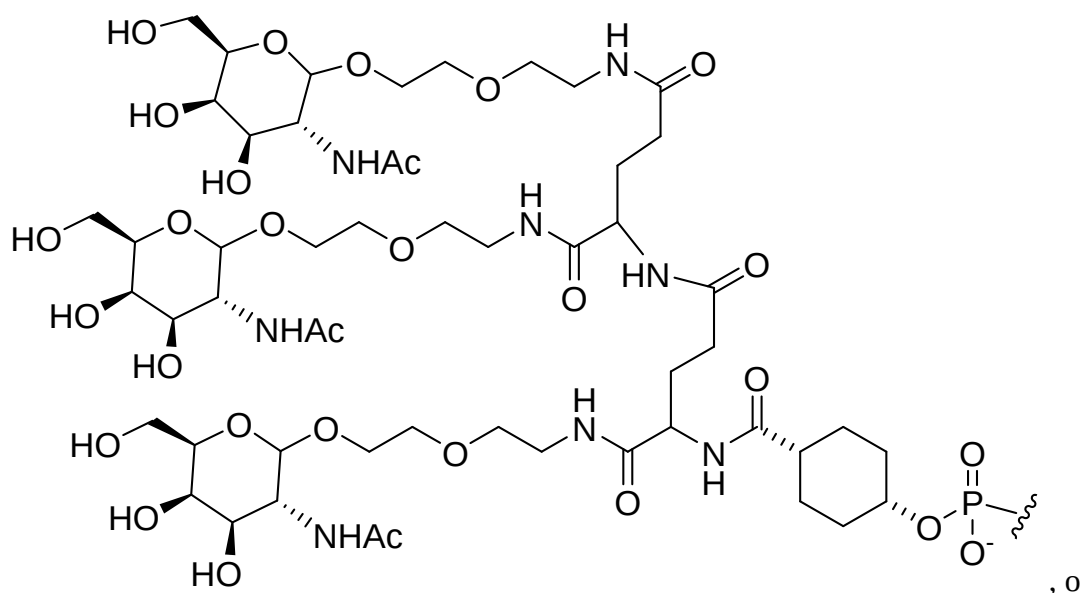
3. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la cadena sentido comprende una secuencia de nucleótidos de al menos 17 nucleótidos contiguos que difieren en 0 o 1 nucleótidos de 17 nucleótidos contiguos de cualquiera de las secuencias de cadena sentido de la Tabla 2, Tabla 4 o Tabla 5, y en donde la cadena sentido tiene una región de al menos 85 % de complementariedad sobre al menos 17 nucleótidos contiguos a la cadena antisentido.

4. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde al menos un nucleótido del agente de ARNi incluye un enlace internucleósido modificado.

5. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el agente de ARNi comprende uno o más nucleótidos modificados que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: 2'-O-metil nucleótido, 2'-fluronucleótido, 2'-desoxinucleótido, 2',3'-seco nucleótido mímico, nucleótido bloqueado, 2'-F-arabino nucleótido, 2'-metoxietilo nucleótido, nucleótido abásico, ribitol, nucleótido invertido, 2'-O-metil nucleótido invertido, 2'-desoxinucleótido invertido, 2'-amino-nucleótido modificado, nucleótido 2'-alquil-modificado, nucleótido morfolina, nucleótido que contiene fosfonato de vinilo, nucleótido que contiene fosfonato de ciclopropilo y 3' nucleótido.

6. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados, y en donde los nucleótidos modificados son nucleótidos 2'-O-metil, 2'-fluoronucleótidos, o sus combinaciones.
7. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la cadena antisentido consiste en o consiste esencialmente en la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadenas antisentido modificadas de la Tabla 3 o la Tabla 5C.
8. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la cadena sentido consiste en, consiste esencialmente en, o comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias de cadenas sentido modificadas de la Tabla 4A, Tabla 4B o Tabla 5C.
9. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias modificadas de la Tabla 3 o la Tabla 5C, y la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias modificadas de la Tabla 4A, Tabla 4B o Tabla 5C.
10. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el agente de ARNi se une a un ligando de direccionamiento.
11. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el ligando de transformación tiene afinidad por el receptor de asialoglicoproteína.
12. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde el ligando de direccionamiento comprende N-acetil-galactosamina.
13. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en donde el ligando de direccionamiento se une a la cadena sentido.

14. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el ligando de direccionamiento se une al extremo terminal 5' de la cadena sentido.
15. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 10-14, en donde el ligando de direccionamiento comprende:



16. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la cadena sentido está entre 15 y 30 nucleótidos de longitud, y la cadena antisentido está entre 19 y 30 nucleótidos de longitud.

17. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la cadena sentido y la cadena antisentido tienen cada una entre 19 y 26 nucleótidos de longitud.
18. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la cadena sentido y la cadena antisentido tienen cada una entre 21 y 24 nucleótidos de longitud.
19. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la cadena sentido y la cadena antisentido tienen cada un 21 nucleótido de longitud.
20. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde el agente de ARNi tiene dos extremos romos.
21. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la cadena sentido comprende una o dos tapas terminales.
22. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde la cadena sentido comprende uno o dos residuos abásicos invertidos.
23. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de ARNi está compuesto por una cadena sentido y una cadena antisentido que forman una secuencia dúplex de cualquiera de los dúplex establecidos en la Tabla 5A, la Tabla 5B o la Tabla 5C.
24. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, que comprende una cadena antisentido que consiste, consiste esencialmente o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en 0 o 1 nucleótidos de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):
- AAAGUACUCAGACACACAGC (N.O DE ID. DE SERIE: 1275);
- UAGAAAACCCAAUCCAUC (N.O DE ID. DE SERIE: 1283);
- UAAGUACUCAGACACUACAGC (N.O DE ID. DE SERIE: 1332);
- UAAGUACUCAGACACCAUAGC (N.O DE ID. DE SERIE: 1333);
- UAAGUACUCAGACACACAGC (N.O DE ID. DE SECUENCIA:1326)

UCAAUGACAGUAAUUGGGUCC (N.O DE ID. DE SECUENCIA: 1310);
 AAAGUACUCAGACACA (N.O DE ID. DE SERIE: 359);
 UAGAAAACCCAAUCCUCA (N.O DE ID. DE SERIE: 474);
 UAAGUACUCAGACACUACA (N.O DE ID. DE SECUENCIA: 367);
 UAAGUACUCAGACCAUA (N.O DE ID. DE SECUENCIA: 361);
 UAAGUACUCAGACACACA (N.O DE ID. DE SECUENCIA: 360); o
 UCAAUGACAGUAAUUGGGU (N.O DE ID. DE SECUENCIA: 246).

25. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde la cadena sentido consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de nucleótidos que difiere en 0 o 1 nucleótidos de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU (N.O DE ID. DE SECUENCIA: 1355);
 GAUGAGGAUUUGGGUUUCUA (N.O DE IDENTIFICACIÓN DE LA SECUENCIA: 1363);
 GCUGUGGUGUCUGAGUACUUA (N.O DE ID. DE SECUENCIA: 1406);
 GCUGUGGUUUGAGUACUUA (N.O DE ID. DE SERIE: 1409);
 GGACCCAAUACUGUCAUUGA (N.O DE ID. DE SERIE: 1390);
 UGUGGUGUCUGAGUACUUU (N.O DE ID. DE SERIE: 1410);
 UGAGGAUUUGGGUUUUCUA (N.O DE ID. DE SERIE: 1408);
 UGUGGUGUCUGAGUACUUA (N.O DE ID. DE SECUENCIA: 779);
 UGUGUGGUUUGAGUACUUA (N.O DE ID. DE SECUENCIA: 1439); o
 ACCCAAUACUGUCAUUGA (N.O DE ID. DE SECUENCIA: 665).

26. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos son nucleótidos modificados.

27. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una cadena antisentido que comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en 0 o 1 nucleótidos de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:983);
 usAfsgsAfaAfaCfcCfaAfaUfcCfuCfaUfsc (SEQ ID NO:913);

usAfsghaAfaacccaAfaUfcCfucausc (SEQ ID NO:915);

usAfsaguaCfucagAfcAfcUfacagsc (SEQ ID NO:1013);

usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc (SEQ ID NO:1014);

usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:994); o

usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucsc (SEQ ID NO:1022);

en donde a representa 2'-O-metil adenosina, c representa 2'-O-metil citidina, g representa 2'-O-metil guanosina, y u representa 2'-O-metil uridina; Af, representa 2'-fluoroadenosina, Cf representa 2'-fluorocitidina, Gf representa 2'-fluoro guanosina y Uf representa 2'-fluoro uridina; s representa un enlace de fosforotioato; y en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos en la cadena sentido son nucleótidos modificados.

28. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cadena sentido comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia de nucleótidos modificada que difiere en 0 o 1 nucleótidos de una de las siguientes secuencias de nucleótidos (5' → 3'):

gcugugguGfUfCfugaguacuuu (SEQ ID NO:1176);

gaugaggaUfUfUfggguuuucua (SEQ ID NO:1184);

gaugaggaUfuUfGfggguuuucua (SEQ ID NO:1185);

gcugugguGfUfCfugaguacuua (SEQ ID NO:1235);

gcugugguGfUfUfugaguacuua (SEQ ID NO:1248); o

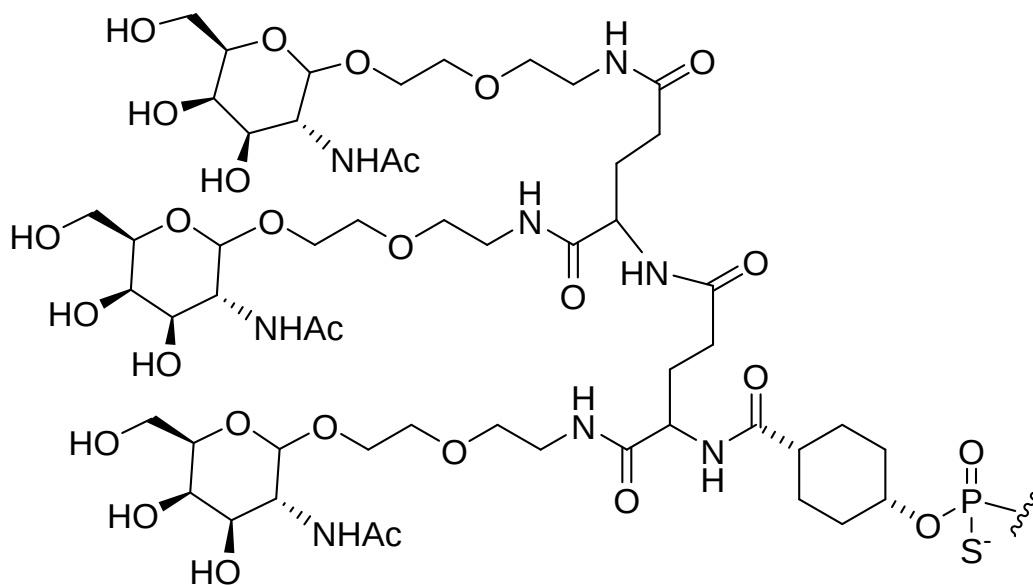
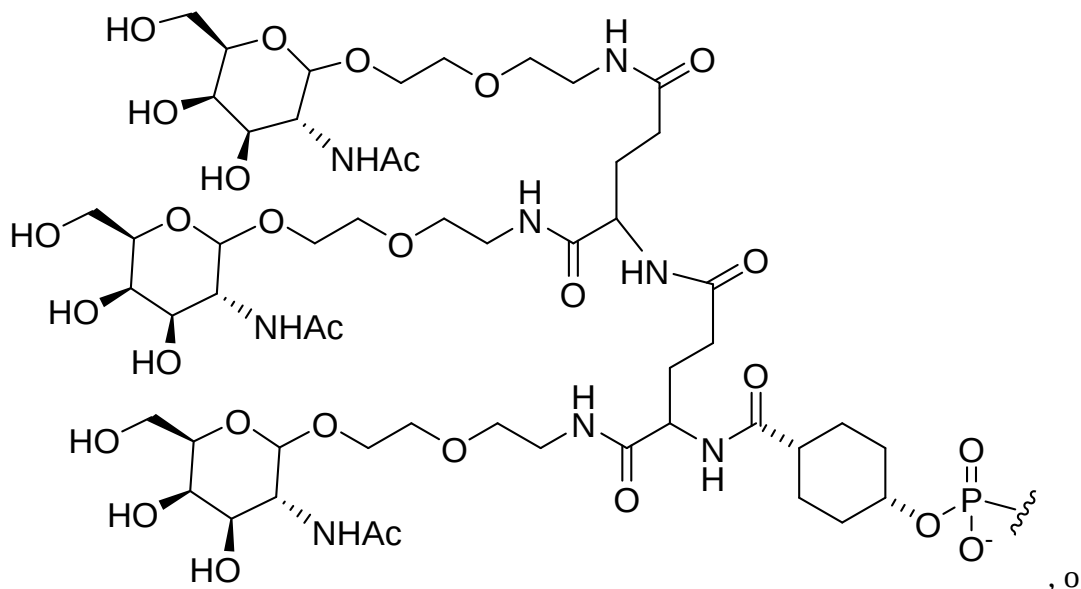
ggacccAfaUfuAfcugauuga (SEQ ID NO:1251),

en donde a representa 2'-O-metil adenosina, c representa 2'-O-metil citidina, g representa 2'-O-metil guanosina, u representa 2'-O-metil uridina; Af, representa 2'-fluoroadenosina, Cf representa 2'-fluorocitidina, Gf representa 2'-fluoro guanosina y Uf representa 2'-fluoro uridina; s representa un enlace de fosforotioato; y en donde todos o sustancialmente todos los nucleótidos en la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

29. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 23-28, en donde la cadena sentido incluye además residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' de la secuencia de nucleótidos, en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, o en ambos.

30. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde el agente de ARNi se une a un ligando de direccionamiento.

31. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde el ligando de direccionamiento comprende:



32. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde el ligando de direccionamiento se une a la cadena sentido.

33. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el ligando de direccionamiento se une al extremo terminal 5' de la cadena sentido.

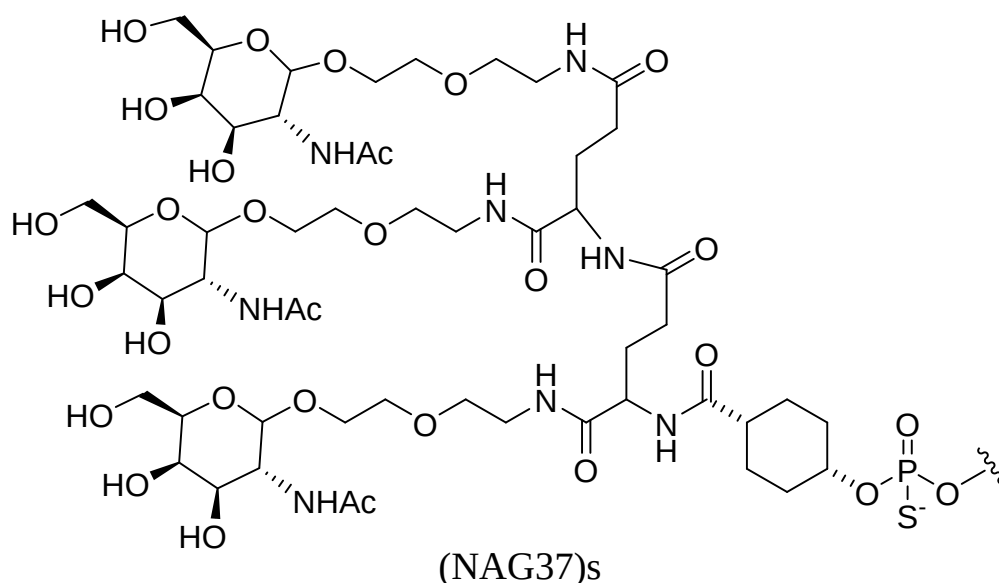
34. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde el agente de ARNi es una sal farmacéuticamente aceptable.

35. El agente de ARNi de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el agente de ARNi es una sal de sodio.

36. El agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en donde el agente de ARNi incluye una cadena antisentido y una cadena sentido que consiste, consiste esencialmente o comprende secuencias de nucleótidos modificadas que difieren en 0 o 1 nucleótidos de uno de los siguientes pares de secuencias (5' → 3'):

asAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:983) y
 (NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuus(invAb) (SEQ ID NO:1077);
 usAfsgsAfaAfaCfcCfaAfaUfcCfuCfaUfsc (SEQ ID NO:913) y
 (NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfUfggguuucuas(invAb) (SEQ ID NO:1085);
 usAfsgsaAfaaccaAfaUfcCfucasc (SEQ ID NO:915) y
 (NAG37)s(invAb)sgaugaggaUfuUfGfgguuucuas(invAb) (SEQ ID NO:1086);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcUfacagsc (SEQ ID NO:1013) y
 (NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb) (SEQ ID NO:1136);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcCfauagsc (SEQ ID NO:1014) y
 (NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfCfugaguacuuas(invAb) (SEQ ID NO:1136);
 usAfsaguaCfucagAfcAfcCfacagsc (SEQ ID NO:994) y
 (NAG37)s(invAb)sgcugugguGfUfUfugaguacuuas(invAb) (SEQ ID NO:1149);o
 usCfsaaugAfcaguAfaUfuGfggucsc (SEQ ID NO:1022) y
 (NAG37)s(invAb)sggacccAfaUfuAfcugauugas(invAb) (SEQ ID NO:1152);

en donde a representa 2'-O-metil adenosina, c representa 2'-O-metil citidina, g representa 2'-O-metil guanosina, u representa 2'-O-metil uridina; Af, representa 2'-fluoroadenosina, Cf representa 2'-fluorocitidina, Gf representa 2'-fluoro guanosina y Uf representa 2'-fluoro uridina; s representa un enlace de fosforotioato; (invAb) representa un desoxirribonucleótido abásico invertido; y (NAG37) tienen la siguiente estructura química:



37. Una composición que comprende el agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
38. La composición de acuerdo con la reivindicación 37, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un tampón de fosfato de sodio.
39. La composición de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es solución salina isotónica o agua para inyección.
40. Un método para inhibir la expresión de un gen CFB en una célula de hepatocitos, el método que comprende introducir en una célula de un sujeto una cantidad efectiva de un agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 37-39.
41. El método de la reivindicación 40, en donde el sujeto es un sujeto humano.
42. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-41, en donde los niveles de ARNm de CFB se reducen en al menos aproximadamente 50 % en una célula de hepatocito o en el sujeto.

43. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-42, en donde los niveles de proteína CFB se reducen en al menos aproximadamente 50 % en una célula de hepatocito o en el sujeto.
44. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-43, en donde la ruta alternativa de la actividad del complemento del sujeto humano se inhibe en al menos 50 % según se mide mediante el ensayo Wieslab® AP.
45. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-44, en donde la vía alternativa de actividad del complemento del sujeto humano se inhibe en al menos 90 % según se mide mediante el ensayo Wieslab® AP.
46. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-45, en donde la vía alternativa de actividad del complemento del sujeto humano se inhibe en al menos 50 % según se mide mediante el ensayo de hemólisis AP50.
47. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-46, en donde la vía alternativa de actividad del complemento del sujeto humano se inhibe en al menos 70 % según se mide mediante el ensayo de hemólisis AP50.
48. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o síntoma relacionado con CFB, el método comprende administrar a un sujeto humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 37-39.
49. El método de la reivindicación 48, en donde la enfermedad es nefropatía por IgA (IgAN), glomerulopatía C3 (G3C), glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complejos inmunitarios (GNMP-CI), nefritis lúpica (NL), Enfermedad por membrana antisótano glomerular (anti-MBG), lesión por reperusión de isquemia y rechazo mediado por linfocitos T (RCT) en trasplante de riñón, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), degeneración macular asociada a la edad (DMAE), incluida la DMAE temprana y/o intermedia, atrofia geográfica (AG), glaucoma, distrofia retiniana en panal de abeja Doyne, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), preeclampsia, artritis reumatoide (AR), y/o otras enfermedades mediadas por el complemento.

50. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-49, en donde el agente de ARNi se administra a un sujeto humano a una dosis de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 6,0 mg/kg de peso corporal del sujeto humano.

51. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-50, en donde el agente de ARNi se administra a un sujeto humano a una dosis fija de entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 400 mg.

52. Uso del agente de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-39, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma que está mediado al menos en parte por una reducción en la expresión génica de CFB.

53. Usar de acuerdo con la reivindicación 52, en donde la enfermedad es nefropatía por IgA (IgAN), glomerulopatía C3 (G3C), glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complejos inmunitarios (GNMP-CI), nefritis lúpica (NL), Enfermedad por membrana antisótano glomerular (anti-MBG), lesión por reperfusión de isquemia y rechazo mediado por linfocitos T (RCT) en trasplante de riñón, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), degeneración macular asociada a la edad (DMAE), incluida la DMAE temprana y/o intermedia, atrofia geográfica (AG), glaucoma, distrofia retiniana en panal de abeja Doyme, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), preeclampsia, artritis reumatoide (AR), y/o otras enfermedades mediadas por el complemento.

54. Uso del agente de ARNi de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-39, para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o síntoma que está mediado al menos en parte por una reducción en la expresión génica de CFB.

55. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 52-54, en donde el agente de ARNi se administra a un sujeto humano a una dosis de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 6,0 mg/kg de peso corporal del sujeto humano o se administra a un

sujeto humano a una dosis fija de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 400 mg.