REIVINDICACIONES

1. Un ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) para inhibir la expresión de angiotensinógeno (INHBE), en donde el ARNdh comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada una de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde:
   (a) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 598, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 589;
   (b) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 599, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 590;
   (c) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 600, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 591;
   (d) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 601, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 592;
   (e) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 602, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 593;
   (f) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 603, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 594;
   (g) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 604, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 595;
   (h) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 605, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 596; o
   (i) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 606, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 597.

2. Un ácido ribonucleico de doble hebra (ARNdh) para inhibir la expresión de INHBE, en donde el ARNdh comprende una hebra sentido y una hebra antisentido cada una de 15 a 30 nucleótidos de longitud, en donde:

(a) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 616, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 607;

(b) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 617, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 608;

(c) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 618, y la hebra sentido una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 609;

(d) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 619, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 610;

(e) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 620, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 611;

(f) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 621, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 612;

(g) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 622, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 613;

(h) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 623, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 614; o

(i) la hebra antisentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 624, y la hebra sentido comprende una secuencia que es al menos 70 % u 80 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 615.

3. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el INHBE es INHBE humano.

4. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el INHBE es INHBE humano que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 588 (NM_031479.5).

5. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la hebra sentido es 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más idéntica a la secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615.

6. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la hebra sentido comprende al menos 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, ID NO: 597, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615.

7. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la hebra sentido comprende:
   (a) 20 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615;
   (b) 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615;;

(c) 22 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615; y/o

(d) 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 594 o SEQ ID NO: 612.

8. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la hebra antisentido comprende al menos 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623, o SEQ ID NO: 624.

9. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la hebra antisentido comprende:

(a) 21 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623 o SEQ ID NO: 624;

(b) 22 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623 o SEQ ID NO: 624; y/o

(c) 23 nucleótidos contiguos de una secuencia de hebra sentido antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623 o SEQ ID NO: 624.

10. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la secuencia d e hebra sentido se selecciona de una secuencia de hebra sentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, ID NO: 597, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615, y la hebra antisentido se selecciona de una secuencia de hebra antisentido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623 o SEQ ID NO: 624.

11. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la secuencia de hebra sentido se selecciona de una secuencia de hebra sentido de SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, ID NO: 597, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 608, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 610, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 612, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 614 o SEQ ID NO: 615.

12. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la hebra antisentido se selecciona de una secuencia de hebra antisentido de SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623 o SEQ ID NO: 624.

13. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 598 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 589.

14. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 599 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 590.

15. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 600 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 591.

16. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 601 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 592.

17. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 602 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 593.

18. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 603 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 594.

19. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 604 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 595.

20. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 605 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 596.

21. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 606 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 597.

22. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 616 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 607.

23. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 617 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 608.

24. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 618 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 609.

25. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 619 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 610.

26. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 620 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 611.

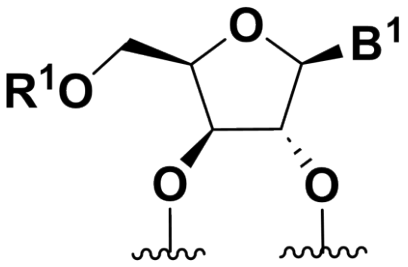
27. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 621 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 612.

28. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 622 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 613.

29. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 623 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 614.

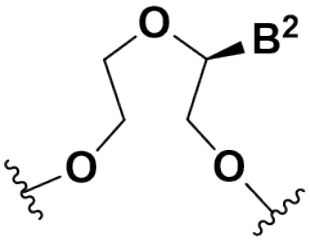
30. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la hebra antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 624 y la hebra sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 615.

31. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 30, en donde al menos un nucleótido del ARNdh es un nucleótido modificado seleccionado del grupo que consiste en: un nucleótido de 5’-vinilfosfonato, un nucleótido con modificación 2'-O-metilo, un desoxirribonucleótido invertido (nucleótido con enlace 3'-3' o nucleótido con enlace 5’-5’), un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido con modificación 2'-fluoro, un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I),

y un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (II):



Fórmula (II);

en donde:

cada uno de B^1 y B^2 es una nucleobase; y

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

opcionalmente en donde la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden cada una al menos un nucleótido modificado.

32. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde la hebra antisentido tiene un saliente de nucleótidos en el extremo 3’ en comparación con la hebra sentido.

33. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el saliente de nucleótidos del extremo 3’ comprende 1, 2 o 3 nucleótidos en comparación con la hebra sentido.

34. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde la hebra antisentido y la hebra sentido son al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % complementarias.

35. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 33, en donde la hebra antisentido y la hebra sentido son al menos 80 % complementarias.

36. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden al menos uno, al menos dos, al menos tres o al menos cuatro nucleótidos desapareados.

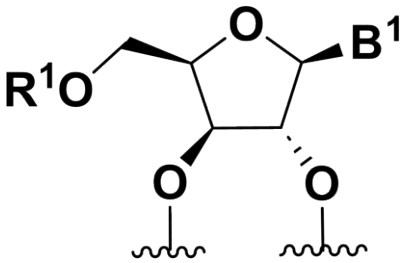
37. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en donde la hebra antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que es al menos aproximadamente 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica a un ARNm objetivo correspondiente a un fragmento de ARNm de INHBE.

38. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -36, en donde la hebra antisentido del ARNdh comprende al menos 80 % de complementariedad con el fragmento del ARNm de INHBE.

39. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en donde la hebra antisentido del ARNdh comprende uno, dos, tres o cuatro errores de apareamiento con el fragmento del ARNm de INHBE.

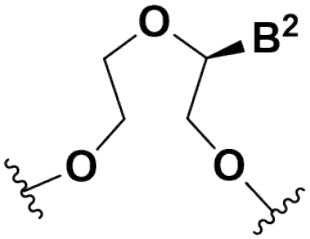
40. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en donde al menos un nucleótido del ARNdh es un nucleótido modificado.

41. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el nucleótido modificado es al menos uno de un nucleótido modificado seleccionado del grupo que consiste en: un nucleótido con modificación 2'-O-metilo, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido con modificación 2'-fluoro; un nucleótido abásico invertido, un isómero S de ácido nucleico de timidina-glicol (GNA); una inosina, un desoxirribonucleótido invertido (nucleótido con enlace 3'-3' o nucleótido con enlace 5’-5’), un isómero S de ácido nucleico de timidina-glicol (GNA), un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I),

y un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (II):



Fórmula (II);

en donde:

cada uno de B^1 y B^2 es una nucleobase; y

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6};

opcionalmente en donde la hebra antisentido y la hebra sentido comprenden cada una al menos un nucleótido modificado, y un nucleótido que comprende un componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (II).

42. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 41, en donde cada uno de B^1 y B^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en adenina, uracilo, timina, citosina, guanina y análogos modificados de estos.

43. El ARNdh de acuerdo con las reivindicaciones 41 o 42, en donde cada uno de B^1 y B^2 se selecciona independientemente de adenina, uracilo, citosina y análogos modificados de estos.

44. El ARNdh de cualquiera de las reivindicaciones 41-43, en donde R^1 es alquilo C_{1-6}.

45. El ARNdh de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, en donde R^1 es $-CH_3$.

46. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 41-45, en donde B^1 es uracilo.

47. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 41-46, en donde R^1 es $-CH_3$ y B^1 es uracilo.

48. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 41-45, en donde B^2 es adenina.

49. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 41-45, en donde B^2 es uracilo.

50. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la hebra sentida comprende un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 5’; opcionalmente en donde el desoxirribonucleótido invertido es una desoxitimidina con enlace 5'-5'.

51. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la hebra sentida comprende un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 3’; opcionalmente en donde el desoxirribonucleótido invertido es una desoxitimidina con enlace 3'-3'.

52. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la hebra sentida comprende un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 5’ y un desoxirribonucleótido invertido en el extremo 3’; opcionalmente en donde el desoxirribonucleótido invertido en el extremo 5’ es una desoxitimidina con enlace 5'-5' y el desoxirribonucleótido invertido en el extremo 3’ es una desoxitimidina con enlace 3'-3'.

53. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 41-47, en donde la hebra sentida comprende un nucleótido que comprende el componente nucleotídico modificado representado por la Fórmula (I) en el extremo 3'; opcionalmente en donde R^1 es $-CH_3$ y B^1 es uracilo.

54. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el nucleótido modificado es al menos uno de: nucleótido de 5'-vinilfosfonato, un 5'-fosfato o mimético de fosfato, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un 2'-MOE (metoxietil)nucleótido, y/o un nucleótido 2'-arabino fluoro (2'-araF).

55. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 54, en donde la hebra antisentido comprende un mimético de fosfato en el extremo 5'; opcionalmente en donde el mimético de fosfato es un 5'-E-vinil-fosfonato o un 4'-O-fosfonato.

56. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el nucleótido modificado es al menos uno de: un nucleótido con modificación 2'-desoxi-2'-fluoro, un nucleótido con modificación 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido con modificación 2'-amino, un nucleótido con modificación 2'-alquilo, un nucleótido de morfolino, un fosforamidato y/o nucleótido que comprende una base no natural.

57. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la hebra antisentido y/o la hebra sentido comprende al menos un enlace internucleosídico seleccionado del grupo que consiste en un enlace fosforotioato, un enlace fosforoditioato, un enlace fosfotriéster, un enlace alquilfosfonato, un enlace aminoalquilfosfotriéster, un enlace alquileno fosfonato, un enlace fosfinato, un enlace fosforamidato, un enlace fosforomorfolidato, un enlace fosforopiperazidato, un enlace aminoalquilfosforamidato, un enlace tiofosforamidato, un enlace tionoalquilfosfonato, un enlace tionoalquilfosfotriéster, un enlace tiofosfato, un enlace selenofosfato y un enlace boranofosfato.

58. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 57, en donde la hebra antisentido y/o la hebra sentido comprende al menos un enlace modificado nucleotídico.

59. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 57, en donde todos los enlaces nucleotídicos en la hebra antisentido son enlaces modificados.

60. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 57, en donde la hebra antisentido y/o la hebra sentido comprende al menos un enlace fosforotioato (PS).

61. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-60, que comprende además un ligando o resto de direccionamiento.

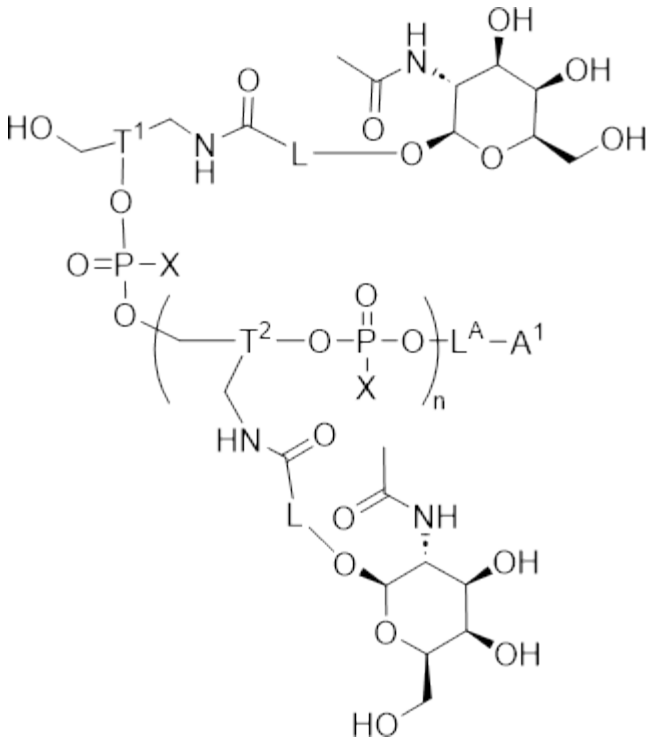
62. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 61, en donde el ligando o resto de direccionamiento se conjuga al extremo 5’, extremo 3’ o ambos extremos del ARNdh.

63. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 61, en donde el ligando o resto de direccionamiento se conjuga al extremo 3’ de la hebra sentido del ARNdh.

64. El ARNdh de acuerdo con la reivindicación 61, en donde el ligando o resto de direccionamiento se conjuga al extremo 5’ de la hebra sentido del ARNdh.

65. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 o 64, en donde el ligando o resto de direccionamiento es al menos una N-acetil-galactosamina (GalNAc).

66. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a 65, en donde el ligando o resto de direccionamiento se representa se representa por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A^1 es el punto de unión al ARNdh;

cada caso de T^1 y T^2 se selecciona independientemente de heterociclilo de 5 miembros y alquileno;

cada caso de X se selecciona del grupo que consiste en -OH y -SH; y

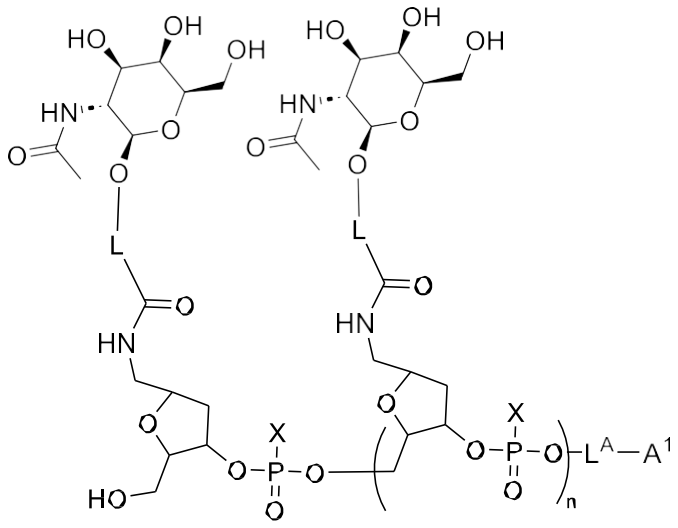
cada caso de L es un enlazador;

L^A está ausente o es un enlazador; y

n es un número entero de 1 a 6.

67. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a 66, en donde cada caso de T^1 y T^2 se selecciona independientemente de heterociclilo de 5 miembros que tiene al menos un oxígeno de anillo y alquileno C_{1-6}.

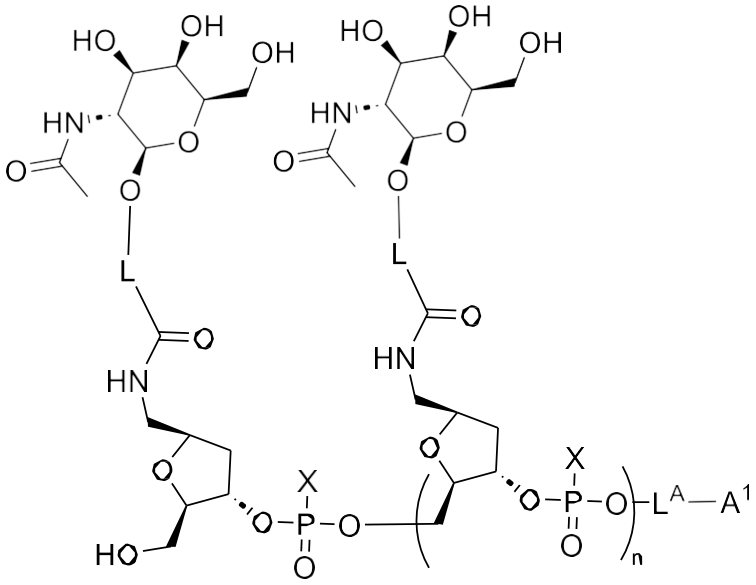
68. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a 67, en donde el compuesto se representa mediante la Fórmula (I-A):



Fórmula (I-A)

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

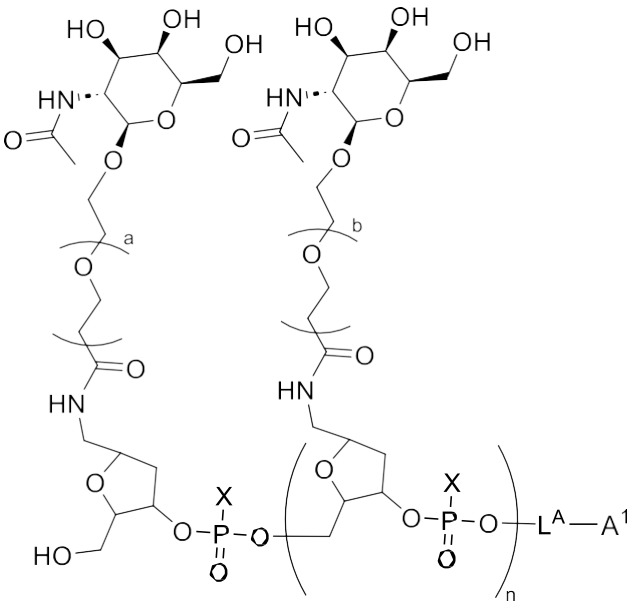
69. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a, en donde el compuesto se representa por la Fórmula (I-A-I):



Fórmula (I-A-I)

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

70. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a 56, en donde el compuesto se representa mediante la Fórmula (I-A-II):



Fórmula (I-A-II)

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada caso de a y b es un número entero de 1-20.

71. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a 70, en donde el ligando o resto de direccionamiento es tri-GalNAc6.

72. El ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 61 a 65, en donde el ligando o resto de direccionamiento es L96.

73. Una célula que comprende el ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1-72.

74. Un vector que codifica al menos una hebra no modificada del ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1-72, opcionalmente ambas hebras.

75. Una célula que comprende el vector de acuerdo con la reivindicación 74.

76. Una composición farmacéutica para inhibir la expresión de INHBE que comprende el ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1-72 y un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o una de sus combinacione

77. Un método para inhibir la expresión de INHBE en una célula, el método comprende:

(a) poner en contacto la célula con el ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1-72 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76; y

(b) mantener la célula producida en la etapa (a) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcrito de ARNm de un gen de INHBE, de esta manera se inhibe la expresión del gen de INHBE en la célula, opcionalmente en donde el método es *in vivo*.

78. El método de la reivindicación 77, en donde la expresión de INHBE se inhibe en al menos 30 % con relación a un control.

79. Un método para tratar un trastorno mediado por o asociado con INHBE que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del ARNdh de una cualquiera de las reivindicaciones 1-72, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76.

80. El método de la reivindicación 79, en donde el trastorno es un trastorno cardiovascular.

81. El método de la reivindicación 79, en donde el trastorno es una enfermedad cardiovascular.