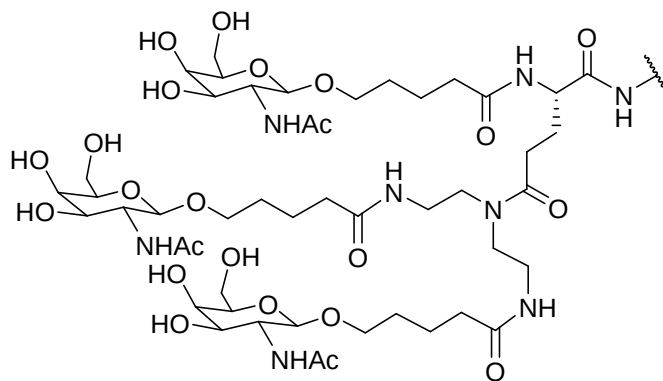


REIVINDICACIONES

1. Un agente de iARN de PPP1R15B que comprende una cadena codificante y una
cadena no codificante,
5 en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman una hélice
bicatenaria,
en donde la cadena codificante comprende una secuencia de ácido nucleico
seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 81-159, y la
cadena no codificante comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada
10 de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 160-238,
en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la
cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en
donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena
codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos
15 modificados.
2. El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 1, en donde la cadena
codificante se une a una porción de suministro.
3. El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 2, en donde la porción de
suministro se une con el extremo 3' de la cadena codificante, opcionalmente a
20 través de un enlazador (L).
4. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 2-3,
en donde la porción de suministro comprende una porción de N-
acetilgalactosamina (GalNAc).

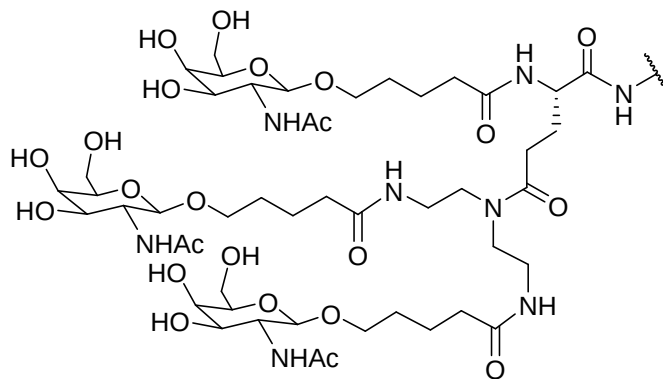
5. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde la porción de suministro comprende la fórmula de:



5

6. Un agente de iARN de PPP1R15B que comprende la fórmula de: R-L-D, en donde R es un ARN bicatenario (ARNbc) que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena no codificante es complementaria al ARNm de PPP1R15B, en donde L es un enlazador, o está opcionalmente ausente, y en donde D es una porción de suministro que comprende la fórmula de:

10



7. El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 6, en donde la cadena codificante comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 2-80, en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante son nucleótidos modificados
- 5 independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante son enlaces internucleotídicos modificados.
8. El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 6, en donde la cadena codificante comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 81-159, y la cadena no codificante
- 10 comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 160-238, en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces
- 15 internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.
9. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico de la cadena codificante y la cadena no
- 20 codificante de uno cualquiera de ARNbc núm. 1-79, en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o

más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

10. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 93, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 172;

(b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 123, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 202;

(c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 125, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 204;

(d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 129, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 208;

(e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 132, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 211;

(f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 136, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 215; y

(g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 157, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 236, en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la

5 cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

11. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 1-

10 10, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante son nucleótidos modificados.

12. El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 11, en donde cada nucleótido de la cadena codificante es un nucleótido modificado.

13. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 1-

15 12, en donde uno o más nucleótidos de la cadena no codificante son nucleótidos modificados.

14. El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 13, en donde cada nucleótido de la cadena no codificante es un nucleótido modificado.

15. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 11-

20 14, en donde el nucleótido modificado es un nucleótido modificado con 2'-fluoro, nucleótido modificado con 2'-O-metilo, desoxinucleótido 2' (ADN), o nucleótido modificado con 2'-O-alquilo.

16.El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 11-15, en donde la cadena codificante tiene cuatro nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 7, 9, 10, y 11 desde el extremo 5' de la cadena codificante.

5 17.El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 16, en donde los nucleótidos en posiciones distintas de las posiciones 7, 9, 10, y 11 de la cadena codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

10 18.El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 11-17, en donde la cadena no codificante tiene cuatro nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 2, 6, 14, y 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante.

19.El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 18, en donde los nucleótidos en posiciones distintas de las posiciones 2, 6, 14 y 16 de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

15 20.El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 11-15, en donde la cadena codificante tiene tres nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 9, 10, y 11 desde el extremo 5' de la cadena codificante.

20 21.El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 20, en donde los nucleótidos en posiciones distintas de las posiciones 9, 10, y 11 de la cadena codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

22.El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 11-17 y 20-21, en donde la cadena no codificante tiene cinco nucleótidos

modificados con 2'-fluoro en las posiciones 2, 5, 7, 14, y 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante.

23. El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 22, en donde los nucleótidos en las posiciones distintas de las posiciones 2, 5, 7, 14, y 16 de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

24. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 11-17 y 20-21, en donde la cadena no codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 2, 5, 8, 14, y 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante.

25. El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 24, en donde los nucleótidos en posiciones distintas de las posiciones 2, 5, 8, 14, y 16 de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

26. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 11-17 y 20-21, en donde la cadena no codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 2, 3, 7, 14, y 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante.

27. El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 26, en donde los nucleótidos en posiciones distintas de las posiciones 2, 3, 7, 14, y 16 de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

28. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante tienen uno o más enlaces internucleotídicos modificados.

29. El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 28, en donde el enlace internucleotídico modificado es un enlace fosforotioato.

30. El agente de iARN de PPP1R15B de la reivindicación 28 o 29, en donde la cadena codificante tiene cuatro o cinco enlaces fosforotioato.

5 31. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 28-30, en donde la cadena no codificante tiene cuatro o cinco enlaces fosforotioato.

32. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde la cadena no codificante tiene 5'-fosfato o 5'-vinilfosfonato.

10 33. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde la cadena codificante comprende una porción abásica o una porción abásica invertida.

15 34. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o 28-33, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico de la cadena codificante y la cadena no codificante de uno cualquiera de ARNbc núm. 80-186.

35. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o 28-34, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

20 (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 251, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 340;

(b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 281, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 370;

(c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 283, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 372;

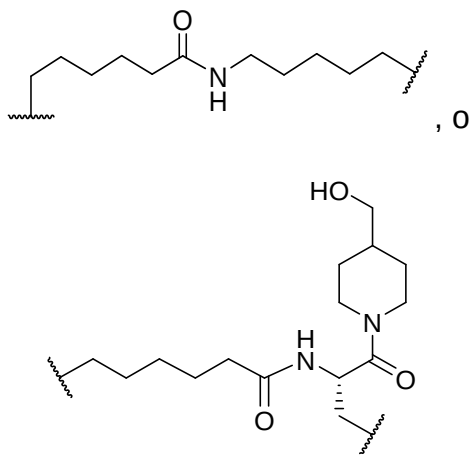
(d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 287, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 376;

(e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 290, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 379;

(f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 294, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 383; y

(g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 315, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 404.

36. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 3-35, en donde L (enlazador) está presente y comprende una cualquiera de las siguientes fórmulas:



37. Una composición farmacéutica que comprende el agente de iARN de PPP1R15B
 5 de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36 y un portador farmacéuticamente aceptable.

38. Un método para tratar un trastorno metabólico asociado a PPP1R15B en un
 paciente que lo necesita, el método comprende administrar al paciente una
 cantidad efectiva del agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las
 10 reivindicaciones 1-36, o la composición farmacéutica de la reivindicación 37.

39. El método de la reivindicación 38, en donde el trastorno metabólico asociado a
 PPP1R15B es obesidad, diabetes tipo 2, esteatohepatitis no alcohólica (NASH),
 enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), dislipidemia, o síndrome
 metabólico.

40. El método de la reivindicación 38 o 39, en donde el agente de iARN de
 15 PPP1R15B o la composición farmacéutica se administra al paciente por vía intravenosa o subcutánea.

41. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38-40, que comprende
 además administrar un segundo agente terapéutico al paciente.

42. El método de la reivindicación 41, en donde el segundo agente terapéutico es una incretina.

43. Un método para reducir la expresión de PPP1R15B en una célula, el método comprende:

5 introducir el agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36 en la célula; e incubar la célula durante un tiempo suficiente para la degradación del ARNm de PPP1R15B, y así reducir la expresión de PPP1R15B en la célula.

10 44. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o la composición farmacéutica de la reivindicación 37, para usar en una terapia.

45. El agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o la composición farmacéutica de la reivindicación 37, para usar en el tratamiento de un trastorno metabólico asociado a PPP1R15B.

15 46. El agente de iARN de PPP1R15B o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 45, en donde el trastorno metabólico asociado a PPP1R15B es obesidad, diabetes tipo 2, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), dislipidemia, o síndrome metabólico.

20 47. Uso del agente de iARN de PPP1R15B de una cualquiera de las reivindicaciones 1-36 en la elaboración de un medicamento para tratar un trastorno metabólico asociado a PPP1R15B.

48. El uso de la reivindicación 47, en donde el trastorno metabólico asociado a PPP1R15B es obesidad, diabetes tipo 2, esteatohepatitis no alcohólica (NASH),

enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), dislipidemia, o síndrome metabólico.

49. El agente de iARN de PPP1R15B para uso de una cualquiera de la reivindicación 45-46 o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 47-48 que comprende además administrar un segundo agente terapéutico al paciente.

5

50. El agente de iARN de PPP1R15B para uso o el uso de 49, en donde el segundo agente terapéutico es una incretina.