

COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA REDUCIR LA EXPRESIÓN DE APOCIII

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 63/582.688, presentada el 14 de septiembre de 2023, y la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 63/648.076, presentada el 15 de mayo de 2024, cada una de las cuales se incorpora mediante referencia a este documento en su totalidad para cualquier propósito.

Listado de secuencias

- 10 Esta solicitud se presenta junto con un Listado de Secuencias en formato electrónico. El listado de secuencias se proporciona como un archivo titulado BIOL0470SEQ.xml, creado el 29 de agosto de 2024, que tiene un tamaño de 1.090 KB. El contenido del formato electrónico del listado de secuencias se incorpora en este documento mediante referencia en su totalidad.

15 Campo de la invención

- La presente invención se refiere a agentes, composiciones y sus usos, incluyendo métodos para disminuir los niveles de expresión de APOC3, ARN de APOC3 y/o los niveles (y/o actividad) de la proteína ApoCIII, así como a métodos para prevenir, tratar y/o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o
- 20 trastorno relacionado con ApoCIII, incluyendo, por ejemplo, hipertrigliceridemia, dislipidemia, pancreatitis, síndrome de quilomicronemia familiar (FCS), hipertrigliceridemia grave (sHTG), enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), otros trastornos cardiometabólicos.

Antecedentes de la invención

- 25 La incidencia de la hipertrigliceridemia grave (sHTG) está aumentando en todo el mundo y, según los epidemiólogos de GlobalData, sólo en EE.UU. se alcanzarán más de 17 millones de casos prevalentes en 2025. La sHTG suele ser secundaria al síndrome de quilomicronemia familiar (FCS), pero también es consecuencia de factores ambientales como las dietas ricas en grasas y el sedentarismo. En el
- 30 sHTG, los niveles de triglicéridos están muy elevados (>500mg/dL), lo que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), pancreatitis y muerte.

- La apolipoproteína C-III (también denominada APOC3, APOC-III, ApoCIII y APO C-III) es un constituyente de las HDL y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG);
- 35 y los niveles elevados de ApoCIII se asocian a niveles elevados de TG y a enfermedades como las cardiovasculares, el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes (Chan *et al.*, *Int J Clin Pract*, 2008, 62:799-809); Onat *et al.*, *Atherosclerosis*, 2003, 168:81-89; Mendivil *et al.*, *Circulation*, 2011, 124:2065-2072; Mauger *et al.*, *J. Lipid Res*, 2006, 47: 1212-1218; Chan *et al.*, *Clin. Chem*, 2002, 278-283; Ooi *et al.*, *Clin. Sci*, 2008, 114: 611-624; Davidsson *et al.*, *J. Lipid Res*, 2005, 46: 1999-2006; Sacks *et al.*, *Circulation*, 2000, 102: 1886-1892; Lee *et al.*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 853-858). La ApoCIII ralentiza el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en TG al inhibir la descomposición de los triglicéridos y el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos mediante la
- 40 inhibición de la lipoproteína lipasa (LPL) e interfiriendo en la unión de las lipoproteínas a la matriz de glicosaminoglicanos de la superficie celular (Shachter,
- 45

Curr. Opin. Lipidol, 2001, 12, 297-304). Hay agentes terapéuticos en desarrollo clínico para reducir la expresión de APOC3 hepática, en un esfuerzo por reducir la actividad de la proteína ApoCIII, y así disminuir los niveles de triglicéridos en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular o con una enfermedad cardiovascular establecida. Por ejemplo, el olezarsen es un oligonucleótido de ARN antisentido que inhibe la producción hepática de ApoCIII, mejorando así su eliminación y reduciendo los niveles séricos de triglicéridos, y disminuyendo el riesgo ateroesclerótico. Sin embargo, no se ha aprobado el uso comercial de ningún agente dirigido a APOC3; en consecuencia, existe la necesidad de proporcionar a los pacientes opciones de tratamiento potentes adicionales.

Breve descripción de la invención

En este documento se proporcionan dúplex oligoméricos, composiciones farmacéuticas y métodos de uso para reducir la cantidad o actividad de ARN de APOC3, y reducir la expresión de la proteína ApoCIII en una célula o sujeto. En determinadas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad o trastorno asociado con la regulación triglicéridos, regulación de lipoproteínas o una mutación en la vía de regulación de las lipoproteínas. En determinadas modalidades, el sujeto padece una hipertrigliceridemia. En determinadas modalidades, el sujeto padece hipertrigliceridemia severa. En determinadas modalidades, el sujeto padece FCS. En determinadas modalidades, los agentes útiles para reducir la cantidad o la actividad del ARN de APOC3 son agentes oligoméricos, dúplex oligoméricos, agentes antisentido, agentes de ARNi. En determinadas modalidades, los agentes útiles para disminuir la expresión de APOC3 son agentes oligoméricos, dúplex oligoméricos, agentes antisentido y/o agentes de ARNi.

Se proporcionan oligonucleótidos modificados y agentes y composiciones que los comprenden, incluidos, entre otros, agentes antisentido, agentes oligoméricos, dúplex oligoméricos y composiciones farmacéuticas que comprenden oligonucleótidos modificados. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado proporcionado en este documento comprende una secuencia de nucleobases al menos 80% complementaria a una porción de igual longitud de un ácido nucleico de APOC3. En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 35, 14 a 30, 15 a 28, 16 a 25, o 18 a 23 nucleósidos enlazados dirigidos al ácido nucleico de LPA. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado proporcionado en este documento comprende una secuencia de nucleobases complementaria a una porción de igual longitud de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO:1. En determinadas modalidades, los dúplex oligoméricos proporcionados comprenden un primer compuesto oligomérico y un segundo compuesto oligomérico, en donde un primer compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del primer compuesto oligomérico comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5, en donde cada uno de los nucleósidos del primer compuesto oligomérico comprende una fracción de azúcar modificada o un sustituto de azúcar y en donde no más del 22 %, no más del 20 %, no más del 18 %, no más del 15 %, no más del 10 % o no más del 5 % de los nucleósidos

modificados en el primer compuesto oligomérico comprende una fracción de azúcar 2'-fluoro; y en donde un segundo compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 16 a 50 nucleósidos enlazados contiguos, en donde la secuencia de nucleobases del segundo compuesto

5 oligomérico comprende al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20 o al menos 21 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8, en donde cada uno de los nucleósidos del segundo compuesto oligomérico comprende una fracción de azúcar modificada o un sustituto de azúcar y en donde no más del 25 %, no más del 20 %, no más del

10 18 %, no más del 16 %, no más del 14 %, no más del 12 % o no más del 10 % de los nucleósidos modificados en el segundo compuesto oligomérico comprende una fracción de azúcar 2'-fluoro. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado proporcionado en este documento comprende al menos una fracción de azúcar modificada y/o al menos un enlace internucleósido modificado. Los

15 oligonucleótidos modificados y las composiciones que los comprenden, incluidos, entre otros, agentes oligoméricos, dúplex oligoméricos, agentes antisentido y composiciones farmacéuticas descritos en este documento son útiles para reducir o inhibir la expresión de APOC3 en una célula, órgano, tejido, sistema, organismo o animal.

20 En determinadas modalidades se proporcionan compuestos oligoméricos que comprenden un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 11- 34, y 51-74. En determinadas modalidades se proporcionan dúplex oligoméricos que comprenden un compuesto oligomérico seleccionado de cualquiera de las SEQ ID NO: 35-49. En

25 determinadas modalidades se proporcionan agentes oligoméricos que comprenden un compuesto oligomérico seleccionado de cualquiera de las SEQ ID NO: 75- 89. En determinadas modalidades se proporcionan dúplex oligoméricos que comprenden un primer compuesto oligomérico seleccionado entre cualquiera de las SEQ ID NO: 11- 34, y 51-74, y que comprenden un segundo compuesto

30 oligomérico seleccionado entre cualquiera de las SEQ ID NO: 35-49. En determinadas modalidades se proporcionan dúplex oligoméricos que comprenden un primer compuesto oligomérico seleccionado de cualquiera de las SEQ ID NO: 11- 34, y 51-74, y que comprenden un segundo compuesto oligomérico seleccionado de cualquiera de las SEQ ID NO: 75- 89.

35 Además, se proporcionan métodos para reducir o inhibir la expresión de APOC3, los niveles de ARN de APOC3 y/o los niveles y/o la actividad de la proteína ApoCIII en una célula u organismo, incluyendo, por ejemplo, un animal. En determinadas modalidades, los métodos incluyen poner en contacto una célula o sujeto, con una composición proporcionada en el presente documento, que

40 comprende un oligonucleótido modificado, un compuesto oligomérico, y/o un dúplex oligomérico. En determinadas modalidades, el sujeto es un ser humano que padece o tiene el riesgo de padecer una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con una mala regulación del metabolismo de las lipoproteínas, una mala regulación del recambio de triglicéridos o una mutación en APOC3. En determinadas

45 modalidades, el sujeto es un ser humano que padece o tiene el riesgo de padecer

hipertrigliceridemia. En determinadas modalidades, el sujeto es un ser humano que padece o tiene el riesgo de padecer hipertrigliceridemia severa.

En este documento se describen métodos para tratar una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con una mala regulación del metabolismo de las lipoproteínas, la regulación del recambio de triglicéridos o una mutación en APOC3. En determinada modalidad, un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con la regulación errónea del metabolismo de las lipoproteínas, regulación de los niveles de recambio de triglicéridos o una mutación en APOC3 comprende administrar a un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, que padece, o tiene el riesgo de padecer, una enfermedad, trastorno o afección asociada con una mala regulación del metabolismo de lipoproteína, un dúplex oligomérico proporcionado, un compuesto oligomérico, o una composición proporcionada en este documento, en donde la enfermedad, trastorno, afección o lesión se selecciona de una enfermedad, trastorno, afección cardiovascular, una enfermedad, trastorno o afección metabólica, o un trastorno o afección de una enfermedad inflamatoria. En determinadas modalidades, los métodos de tratamiento proporcionados en este documento tienen como resultado la mejoría (ya sea mediante la reducción de la frecuencia o la gravedad) de al menos un síntoma de una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con la regulación errónea del metabolismo de lipoproteínas. En determinadas modalidades, los métodos de tratamiento proporcionados en este documento tienen como resultado prevenir, retrasar o posponer, o ralentizar el desarrollo o la evolución de al menos un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociada con triglicéridos elevados.

También se proporcionan métodos útiles para mejorar al menos un síntoma de un trastorno asociado con la regulación errónea del metabolismo de lipoproteínas. En determinadas modalidades, el trastorno es hipertrigliceridemia severa. En determinadas modalidades, el trastorno es FCS. En determinadas modalidades, el trastorno es lipidemia. En determinadas modalidades, un síntoma de hipertrigliceridemia y/o lipodistrofia incluye, pero no se limita a, episodios de dolor abdominal, fatiga física, dificultad para pensar, diarrea, pancreatitis aguda recurrente, xantomata cutánea eruptiva y hepatoesplenomegalia o una combinación de estos. En determinadas modalidades, los métodos proporcionados en este documento para prevenir, tratar, mejorar, retrasar la aparición, o reducir la frecuencia de al menos un síntoma de hipertrigliceridemia, incluye administrar a un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, que padece o tiene riesgo de padecer al menos un síntoma, una composición proporcionada en este documento, por ejemplo, un oligonucleótido modificado, compuesto oligomérico, dúplex oligomérico o composición farmacéutica proporcionada en este documento,

40 **Descripción detallada**

Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente a modo de ejemplo y explicación y no son restrictivas. En este documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Además, el uso del término "que incluye", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitativo. Además, términos tales como "elemento" o "componente" engloban tanto elementos y

componentes que comprenden una unidad como elementos y componentes que comprenden más de una subunidad, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Los encabezados de sección utilizados en este documento tienen únicamente fines organizativos y no deben interpretarse como limitativos de la materia descrita. Todos los documentos, o partes de documentos, citados en la presente solicitud, incluso, entre otros, patentes, solicitudes de patentes, artículos, libros y tratados se incorporan en la presente expresamente por referencia para las partes del documento tratadas en la presente, así como en su totalidad.

10 DEFINICIONES

Las siguientes definiciones se proporcionan, junto con definiciones adicionales a lo largo de la memoria descriptiva, para una comprensión completa de la presente invención. A menos que se proporcionen definiciones específicas en este documento, la nomenclatura utilizada en relación con química analítica, química orgánica sintética y química medicinal y farmacéutica, y los procedimientos y técnicas de estas, descritos en este documento son los conocidos y comúnmente utilizados en la técnica. A menos que se indique lo contrario, ciertos términos tienen los siguientes significados:

Como se utiliza aquí, "2'-desoxinucleósido" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-desoxi. A menos que se indique lo contrario, un 2'-desoxinucleósido es un 2'- β -D-desoxinucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'- β -D-desoxirribosil, que tiene la configuración β -D en el ácido desoxirribonucleico (ADN) natural. Un 2'-desoxinucleósido o un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo no modificada puede ser abásico, comprender una nucleobase modificada o comprender una nucleobase de ARN (uracilo).

Como se utiliza aquí, "fracción de azúcar 2'-desoxi" significa una fracción de azúcar 2'-H(H) desoxirribosilo. A menos que se indique lo contrario, una fracción de azúcar 2'-desoxi es una fracción de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo, que tiene la configuración β -D en los ácidos desoxirribonucleicos (ADN) naturales. Aquí, en el contexto de un dúplex oligomérico que comprende un oligonucleótido de ácido ribonucleico (por ejemplo, un ARNip), se considera una fracción de azúcar 2'-desoxi, por ejemplo, una fracción de azúcar modificada.

Como se usa en la presente, "2'-MOE" significa un grupo 2'-OCH₂CH₂OCH₃ en lugar del grupo 2'-OH de una fracción de azúcar ribosilo. Una "fracción de azúcar 2'-MOE" significa una fracción de azúcar con un grupo 2'-OCH₂CH₂OCH₃ en lugar del grupo 2'-OH de una fracción de azúcar ribosilo. A menos que se indique lo contrario, una fracción de azúcar 2'-MOE está en la configuración β -D-ribosilo. "MOE" significa O-metoxietilo.

Como se usa en la presente, "nucleósido 2'-MOE" o "nucleósido 2'-O(CH₂)₂OCH₃" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-MOE (o fracción de azúcar ribosilo 2'-OCH₂CH₂OCH₃).

Como se usa en la presente, "2'-OMe" significa un grupo 2'-OCH₃ en lugar del grupo 2'-OH de una fracción de azúcar ribosilo. Una "fracción de azúcar 2'-OMe" significa una fracción de azúcar con un grupo 2'-OCH₃ en lugar del grupo 2'-

OH de una fracción de azúcar ribosilo. A menos que se indique lo contrario, un 2'-OMe tiene la configuración estereoquímica de ribosilo β -D.

Como se usa en la presente, "nucleósido 2'-OMe" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-OMe.

5 Como se usa en la presente, "2'-F" significa un grupo 2'-fluoro en lugar del grupo 2'-OH de una fracción de azúcar furanosilo. Una "fracción de azúcar 2'-F" significa una fracción de azúcar con un grupo 2'-F en lugar del grupo 2'-OH de una fracción de azúcar furanosilo. A menos que se indique lo contrario, una fracción de azúcar 2'-F está en la configuración β -D-ribosilo.

10 Como se usa en la presente, "nucleósido 2'-F" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-F modificada.

Como se usa en la presente, "nucleósido 2'-sustituido" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar furanosilo 2'-sustituida. Como se usa en la presente, "2'-sustituida" en referencia a una fracción de azúcar significa una fracción
15 de azúcar en donde al menos un grupo 2'-sustituyente distinto de H y OH. Por ejemplo, un compuesto oligomérico antisentido (por ejemplo, agente de ARNi) proporcionado en el presente documento comprende una o más moléculas de azúcar modificadas en donde al menos una fracción de azúcar modificada comprende un nucleósido 2'-sustituido en donde el grupo 2'-sustituyente se selecciona
20 independientemente entre 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe y cEt.

Como se utiliza aquí, "5-metilcitosina" significa una citosina modificada con un grupo metilo unido en la posición 5. Una 5-metilcitosina es una nucleobase modificada.

25 Como se usa en la presente, "fracción de azúcar abásica" significa un nucleósido modificado en donde una fracción de azúcar de un nucleósido no está unida a una nucleobase. En la técnica, a veces se hace referencia a fracciones de azúcar abásicas como "nucleósidos abásicos".

30 Como se utiliza aquí, "mejorar" significa mejorar o disminuir al menos un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociada. En determinadas modalidades, la mejoría es reducir la gravedad o frecuencia de un síntoma o el retraso en la aparición o ralentización de la progresión de la gravedad o frecuencia de un síntoma. La progresión o gravedad de los indicadores puede determinarse mediante medidas subjetivas u objetivas, conocidas en la técnica.

35 En este documento, "actividad antisentido" significa cualquier cambio detectable y/o medible atribuible (directa y/o indirectamente) a la hibridación de un agente antisentido con su ácido nucleico diana. En determinadas 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 diana o niveles de proteína diana en ausencia del
40 compuesto antisentido. En determinadas modalidades, se considera que los agentes tienen actividad antisentido cuando reducen o inhiben la cantidad o actividad de un ácido nucleico diana en un 25% o más en un ensayo *in vitro*. En determinadas modalidades, se considera que los agentes tienen actividad antisentido cuando reducen o inhiben la cantidad o actividad de un ácido nucleico diana en un 25% o
45 más en un ensayo *in vivo*. En determinadas modalidades, la actividad antisentido se evalúa en un ensayo estándar.

Como se utiliza aquí, "agente antisentido" significa un oligonucleótido antisentido y opcionalmente una o más características adicionales, por ejemplo, un oligonucleótido apareado, un grupo conjugado y/o un grupo terminal. Como se usa en la presente, "oligonucleótido antisentido" significa un oligonucleótido que es

5 capaz de hibridarse a un ácido nucleico diana y es capaz de al menos una actividad antisentido. En determinadas modalidades, los agentes antisentido afectan selectivamente a uno o más ácidos nucleicos diana. En determinadas modalidades, un agente antisentido es un oligonucleótido modificado proporcionado en el presente documento que es capaz de hibridarse a un ácido nucleico diana y es

10 capaz de al menos una actividad antisentido. Un oligonucleótido antisentido puede aparearse con un segundo oligonucleótido (en adelante, un "oligonucleótido sentido") que sea complementario al oligonucleótido antisentido (que sea capaz de hibridarse con un oligonucleótido antisentido para formar un oligonucleótido antisentido de doble cadena, un oligonucleótido antisentido dúplex) o puede ser un

15 oligonucleótido antisentido no apareado (un oligonucleótido antisentido monocatenario). Como se usa en la presente, "agente sentido" significa un oligonucleótido sentido y opcionalmente una o más características adicionales, tal como un grupo conjugado.

Como se usa en la presente, "nucleósido bicíclico" o "BNA" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar bicíclica. Como se usa en la presente, "azúcar bicíclica" o "fracción de azúcar bicíclica" significa una fracción de

20 azúcar modificada que comprende dos anillos, en donde el primer anillo de la fracción de azúcar bicíclica es un anillo furanosilo y el segundo anillo se forma a través de un puente que conecta dos de los átomos en el primer anillo, formando así una

25 estructura bicíclica. Ejemplos de fracciones de azúcar bicíclicas son la fracción de azúcar LNA (ácido nucleico bloqueado) y la fracción de azúcar cEt, tal como se definen en el presente documento.

Como se utiliza aquí, "romo" o "extremo romo" en referencia a un dúplex oligomérico significa que ambas hebras tienen la misma longitud y no hay nucleótidos

30 terminales no apareados en ninguna de las hebras (es decir, no hay nucleótidos salientes). Uno o ambos extremos de un dúplex oligomérico pueden ser romos.

Como se usa en la presente, "fracción dirigida a la célula" significa un grupo conjugado o una porción de un grupo conjugado que es capaz de unirse a un tipo de célula particular o tipos de células particulares. En determinadas modalidades, una

35 fracción dirigida a células se une a una fracción de superficie celular, como un receptor de superficie celular en un tipo celular particular.

Como se usa en la presente, "fracción escindible" significa un enlace o grupo de átomos que se escinde a continuación de la administración a un sujeto. En determinadas modalidades, una fracción escindible se escinde dentro de una célula

40 o compartimento subcelular, como un endosoma o lisosoma. En determinadas modalidades, una fracción escindible puede escindirse por enzimas endógenas, tales como nucleasas.

Como se usa en la presente, "complementario", en referencia a un oligonucleótido o región de este, significa que al menos el 70% de las nucleobases

45 de dicho oligonucleótido o región de este y las nucleobases de otro ácido nucleico o región de este son capaces de formar enlaces de hidrógeno entre sí cuando la

secuencia de nucleobases del oligonucleótido o región y el otro ácido nucleico se alinean en direcciones opuestas. Como se usa en la presente, "nucleobases complementarias" significa 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), y 5-metilcitosina (^mC) y guanina (G). Se conocen en la técnica ciertas nucleobases modificadas que se aparean con nucleobases no modificadas o con otras nucleobases modificadas. Por ejemplo, la inosina puede aparearse con citosina o uracilo. Los oligonucleótidos y/o los ácidos nucleicos complementarios no necesitan tener complementariedad de nucleobases en cada nucleósido. Se toleran algunos emparejamientos incorrectos. Como se usa en la presente, "totalmente complementario" o "100 % complementario" en referencia a un oligonucleótido, o una región de este, significa que el oligonucleótido, o región de este, es complementario a otro oligonucleótido o ácido nucleico en cada nucleobase del más corto de las dos moléculas, o en cada nucleósido si es en referencia a los oligonucleótidos que tienen la misma longitud.

Como se usa en la presente, "región complementaria", en referencia a una secuencia de ácido nucleico, es el rango de nucleobases de la secuencia de ácido nucleico que es complementario con una segunda secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, un oligonucleótido o ácido nucleico diana).

Como se usa en la presente, "etilo restringido" o "cEt" o "fracción de azúcar cEt" se entiende una fracción de azúcar bicíclica β-D ribosilo en donde el segundo anillo del azúcar bicíclico se forma mediante un puente que conecta el carbono 4' y el carbono 2' de la fracción 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.

Como se usa en la presente, "nucleósido cEt" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar cEt.

Como se utiliza aquí, "hibridación" significa el proceso de dos secuencias complementarias de ácido nucleico (por ejemplo, oligonucleótidos, ácidos nucleicos) que se acoplan o unen para formar una estructura dúplex o de doble cadena. Aunque no se limita a un mecanismo en particular, el mecanismo más frecuente de hibridación implica el enlace de hidrógeno, que puede ser enlace de hidrógeno Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen invertido, entre nucleobases complementarias. En determinadas modalidades, las secuencias de ácido nucleico complementarias en moléculas separadas incluyen, entre otras, un agente antisentido y un ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, las secuencias de ácido nucleico complementarias en moléculas separadas incluyen, entre otras, un oligonucleótido y un ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, las secuencias de ácido nucleico complementarias en moléculas separadas incluyen, entre otras, un agente antisentido y un agente sentido. En determinadas modalidades, las secuencias de ácido nucleico complementarias en una misma molécula incluyen, entre otras, un compuesto oligomérico que comprende oligonucleótidos (por ejemplo, un oligo de horquilla).

Como se usa en la presente, "enlace internucleósido" es el enlace covalente entre nucleósidos adyacentes en un oligonucleótido. Como se usa en la presente

"enlace internucleósido modificado" significa cualquier enlace internucleósido distinto de un enlace internucleósido fosfodiéster. Un "enlace internucleósido fosforotioato" es un enlace internucleósido modificado en el que uno de los átomos de oxígeno que no forma puente de un enlace internucleósido fosfodiéster se sustituye por un átomo de azufre. A menos que se indique lo contrario, y en el contexto de nucleósidos enlazados que comprenden cada uno una fracción de azúcar furanosilo, un enlace internucleósido une el carbono 3' de una fracción de azúcar furanosilo al carbono 5' de la otra fracción de azúcar furanosilo.

Como se usa en la presente, "nucleósido invertido" significa un nucleósido que tiene un enlace internucleósido de 3' a 3' y/o de 5' a 5', como se muestra en la presente. Como se usa en la presente, "fracción de azúcar invertida" significa la fracción de azúcar de un nucleósido invertido o una fracción de azúcar abásica que tiene un enlace internucleósido de 3' a 3' y/o de 5' a 5'.

Como se usa en la presente, los "nucleósidos enlazados" son nucleósidos que están conectados en una secuencia contigua (es decir, no se presentan nucleósidos adicionales entre los que están enlazados).

Como se usa en la presente, "nucleósido enlazador" significa un nucleósido que enlaza, directa o indirectamente, un oligonucleótido a una fracción conjugada. Cuando están presentes en un agente, los nucleósidos enlazadores se encuentran dentro del enlazador conjugado de un agente. Los nucleósidos enlazadores no se consideran parte de la porción oligonucleotídica de un agente aunque sean contiguos al oligonucleótido.

Como se usa en la presente, "emparejamiento incorrecto" significa una nucleobase en una posición especificada de una primera secuencia de ácido nucleico que no es complementaria con la nucleobase correspondiente de una segunda secuencia de ácido nucleico cuando la primera y la segunda secuencia de ácido nucleico están alineadas en direcciones opuestas.

Como se utiliza aquí, "nucleósido modificado" significa un compuesto o subunidad que comprende una fracción de azúcar o sustituto de azúcar y opcionalmente una nucleobase, en donde la fracción de azúcar está modificada, es reemplazada por un sustituto de azúcar y/o la nucleobase está modificada o ausente. Los nucleósidos modificados incluyen nucleósidos abásicos y sustitutos del azúcar.

Como se utiliza aquí, una "nucleobase modificada" significa una nucleobase distinta de A, T, C, U o G. Una "metilcitosina" es una nucleobase modificada. La inosina (I) es un nucleósido que comprende la nucleobase modificada hipoxantina.

Como se usa en la presente, "motivo" significa el patrón de fracciones de azúcares, nucleobases y/o enlaces internucleósidos no modificados y/o modificados en un oligonucleótido.

Como se utiliza aquí, "fracción de azúcar modificada no bicíclica" significa una fracción de azúcar modificada que comprende una modificación, tal como un sustituyente, que no forma un puente entre dos átomos del azúcar para formar un segundo anillo.

Como se usa en la presente, "nucleobase" significa una nucleobase no modificada o una nucleobase modificada. Como se utiliza aquí, una "nucleobase no modificada" es adenina (A) no modificada, timina (T) no modificada, citosina (C) no modificada, uracilo (U) no modificado o guanina (G) no modificada. Como se usa en

la presente, una "nucleobase modificada" es un grupo de átomos distintos de A, T, C, U o G no modificados capaces de aparearse con al menos una nucleobase no modificada. Una "5-metilcitosina" es una nucleobase modificada.

5 Como se utiliza aquí, "la secuencia de nucleobases de" una SEQ ID NO de referencia, se refiere únicamente al orden de las nucleobases contiguas proporcionadas en dicha SEQ ID NO, independientemente de cualquier modificación del azúcar o del enlace internucleósido y, por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, incluye compuestos en donde cada fracción de azúcar y cada enlace internucleósido, independientemente, está modificado o sin modificar, 10 independientemente de la presencia o ausencia de modificaciones indicadas en la SEQ ID NO de referencia.

Como se utiliza aquí, "nucleósido saliente" o "saliente" se refiere a nucleósidos no apareados en uno o ambos extremos de un dúplex oligomérico.

15 Como se usa en la presente, "nucleósido" significa un compuesto o fragmento de un compuesto que comprende una nucleobase y una fracción de azúcar. La nucleobase y la fracción de azúcar de cada nucleósido están cada una, independientemente, sin modificar o modificadas.

Como se utiliza aquí, por "agente oligomérico" se entiende un compuesto o complejo que comprende o consiste en un oligonucleótido modificado y, 20 opcionalmente, una o más características adicionales asociadas, por ejemplo, un oligonucleótido adicional modificado o no modificado, uno o más grupo(s) conjugado(s), uno o más grupo(s) terminal(es).

Como se utiliza aquí, "compuesto oligomérico" significa un compuesto que comprende un oligonucleótido y opcionalmente una o más características químicas 25 enlazadas covalentemente seleccionadas de uno o más grupos conjugados y uno o más grupos terminales.

La expresión "dúplex oligomérico" se refiere a un dúplex formado por dos compuestos oligoméricos separados complementarios. Cada compuesto oligomérico de un dúplex oligomérico puede denominarse "compuesto oligomérico 30 dúplex".

Como se utiliza aquí, "oligonucleótido" significa una cadena de nucleósidos enlazados, conectada a través de enlaces internucleósidos, en donde, cada nucleósido y/o cada enlace internucleósido de la cadena de nucleósidos enlazados puede independientemente estar modificado o no modificado. A menos que se 35 indique lo contrario, los oligonucleótidos consisten en 12-50 nucleósidos enlazados. Como se utiliza aquí, "oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido que comprende uno o más nucleósidos modificados y/o que tiene uno o más enlaces internucleósidos modificados. Como se usa en la presente, "oligonucleótido no modificado" significa un oligonucleótido que no comprende ninguna modificación de 40 nucleósidos o modificaciones internucleósidas. Un oligonucleótido puede estar apareado con un segundo oligonucleótido que sea complementario al oligonucleótido o puede no estar apareado. Como se utiliza aquí, "monocatenario" en referencia a un ácido nucleico (por ejemplo, un oligonucleótido) significa que el ácido nucleico (o su región) no está apareado y no forma parte de un dúplex, no es 45 bicatenario. Los ácidos nucleicos monocatenarios (por ejemplo, los oligonucleótidos) pueden hibridarse con ácidos nucleicos complementarios para

formar dúplex, momento en el que dejan de ser monocatenarios. Como se utiliza aquí, "dúplex" significa una estructura formada por dos moléculas de ácido nucleico separadas o porciones de estas (por ejemplo, dos oligonucleótidos separados), al menos una parte de las cuales son complementarias y están hibridadas entre sí pero no están unidas covalentemente entre sí. Como se utiliza aquí, "bicatenario" se refiere a una región de oligonucleótido(s) hibridada. Por oligonucleótido bicatenario se entiende dos oligonucleótidos separados que se hibridan entre sí (un dúplex) o una única molécula que se ha plegado sobre sí misma (por ejemplo, una estructura en horquilla). En determinadas modalidades, dicha doble cadena resulta de la hibridación de un oligonucleótido (o parte de este) con una región diana de un transcrito. En determinadas modalidades, una doble cadena resulta de la hibridación de dos oligonucleótidos (o porciones de estos) entre sí. En determinadas modalidades, las regiones hibridadas son porciones (incluyendo la totalidad) de dos moléculas separadas (por ejemplo, ningún enlace covalente conecta las dos cadenas complementarias entre sí). En determinadas modalidades, las regiones hibridadas son porciones de la misma molécula que se han hibridado (por ejemplo, una estructura de horquilla).

Como se usa en la presente, "composición farmacéutica" significa una mezcla de sustancias aptas para su administración a un sujeto. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender un agente (por ejemplo, un agente oligomérico, dúplex o antisentido) y una solución acuosa estéril. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica muestra actividad en ciertas líneas celulares.

Como se utiliza aquí, "portador o diluyente farmacéuticamente aceptable" significa un ingrediente en una composición farmacéutica adecuado para usar en la administración a un sujeto. Normalmente, un "portador" o "diluyente" carece de actividad farmacológica pero es necesario o deseable en la preparación de una composición. Por ejemplo, un diluyente en una composición inyectada puede ser un líquido, por ejemplo, PBS o solución salina. Algunos portadores o diluyentes permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen, por ejemplo, como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones y pastillas para la ingestión oral por parte de un sujeto. En determinadas modalidades, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable es agua estéril, solución salina estéril o solución amortiguadora estéril.

Como se utiliza aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables de compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables conservan la actividad biológica deseada del compuesto original y no le confieren efectos toxicológicos no deseados.

Como se utiliza aquí, "contenido reducido de flúor" con respecto a una secuencia de nucleósidos contigua enlazada, por ejemplo, un oligonucleótido modificado (incluyendo, por ejemplo, un compuesto oligomérico antisentido y un compuesto oligomérico sentido) se refiere a una secuencia de nucleósidos contigua enlazada en la que menos del 25% de los nucleósidos contienen una fracción de azúcar que incluye un átomo de flúor, por ejemplo, una fracción de azúcar 2'-fluoro. En determinadas modalidades, no más del 25%, no más del 22%, no más del 20%, no más del 18%, no más del 16%, no más del 15%, no más del 14%, no más del

- 13%, no más del 12%, no más del 11%, no más del 10%, no más del 9%, no más del 8%, no más del 7%, no más del 6%, no más del 5%, o no más del 4% de los nucleósidos en la secuencia de nucleósidos contigua enlazada contienen una fracción de azúcar 2'-fluoro. En determinadas modalidades, menos del 30%, menos del 25%, menos del 22%, menos del 20%, menos del 18%, menos del 16%, menos del 15%, menos del 14%, menos del 13%, menos del 12%, menos del 11%, menos del 10%, menos del 9%, menos del 8%, o menos del 7%, o menos del 6%, o menos del 5%, de los nucleósidos en la secuencia de nucleósidos contigua enlazada contienen una fracción de azúcar 2'-fluoro. "Contenido reducido de flúor" cuando se refiere al contenido total de flúor de un ácido nucleico bicatenario o dúplex se refiere a un ácido nucleico bicatenario o dúplex en el que menos del 50% del total de nucleósidos (es decir, todos los nucleósidos contenidos en ambas cadenas) del ácido nucleico contienen una fracción de azúcar que contiene un átomo de flúor, por ejemplo, una fracción de azúcar 2'-fluoro. En determinadas modalidades, no más del 25%, no más del 22%, no más del 20%, no más del 18%, no más del 16%, no más del 15%, no más del 14%, no más del 13%, no más del 12%, no más del 11%, no más del 10%, no más del 9%, no más del 8%, no más del 7%, no más del 6%, no más del 5%, o no más del 4% del total de nucleósidos en el ácido nucleico bicatenario o dúplex contienen una fracción de azúcar 2'-fluoro. En determinadas modalidades, menos del 35%, menos del 30%, menos del 25%, menos del 22%, menos del 20%, menos del 18%, menos del 15%, menos del 12%, menos del 10%, menos del 9%, menos del 8%, o menos del 7% del total de nucleósidos en el ácido nucleico bicatenario o dúplex contienen una fracción de azúcar, contienen una fracción de azúcar 2'-fluoro.
- 25 Como se usa en la presente, "agente de ARNi" significa 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, ARNip bicatenario, ARNi monocatenario (ssARNi) e imitadores de microARN. Los agentes de ARNi pueden comprender
- 30 grupos conjugados y/o grupos terminales. En determinadas modalidades, un agente de ARNi modula la cantidad y/o actividad de un ácido nucleico diana. El término agente de ARNi excluye los agentes antisentido que actúan a través de la RNasa H.
- 35 Como se usa en la presente, "grupo de fosfato estabilizado" significa un análogo de 5'-fosfato que es metabólicamente más estable que un 5'-fosfato tal como se encuentra naturalmente en el ADN o ARN.
- 40 Como se usa en la presente, "estereoaleatorio" o "centro quiral estereoaleatorio", en el contexto de una población de moléculas de fórmula molecular idéntica, significa un centro quiral que no está controlado durante la síntesis, o enriquecido tras 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 está diseñado para controlar la configuración estereoquímica. Por ejemplo, en una población de moléculas que comprenden un centro quiral estereoaleatorio, la cantidad de
- 45 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"). En determinadas modalidades, el centro quiral estereoaleatorio no es racémico porque una configuración absoluta predomina después de la síntesis, por ejemplo, debido a la acción de reactivos no quirales cerca de la estereoquímica enriquecida de una fracción de azúcar adyacente. En determinadas modalidades, el centro quiral estereoaleatorio se encuentra en el átomo de fósforo de un enlace internucleósido de fosforotioato estereoaleatorio.

Como se usa en la presente, "sujeto" significa un animal humano o no humano. En determinadas modalidades, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en la presente, "fracción de azúcar" significa una fracción de azúcar no modificada o una fracción de azúcar modificada. Como se utiliza aquí, "fracción de azúcar no modificada" significa una fracción de azúcar 2'-OH(H) β -D-ribosilo, como la que se encuentra en el ARN (un "ARN de fracción de azúcar no modificada"). Las fracciones de azúcar no modificadas 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 aquí, "fracción de azúcar modificada" o "azúcar modificada" significa un azúcar furanosilo modificado distinto de la fracción de azúcar β -D-ribosilo (la fracción de azúcar del ARN no modificado), fracciones de azúcar bicíclicas y fracciones de azúcar sustituidas; y también incluye los sustitutos de azúcar. Las fracciones de azúcar modificadas pueden diferir de una fracción de azúcar de ARN no modificada por tener diferentes sustituyentes (por ejemplo, 2'-F, 2'-MOE, cEt, etc.), tener una fracción de azúcar 2'-desoxi, azúcar bicíclico y/o pueden diferir por estereoquímica (por ejemplo, una fracción de azúcar 2'- α -L-desoxirribosilo). En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas difieren de una fracción de azúcar de ARN no modificada por tener una química diferente (p. ej., sustituyente(s) diferente(s), fracción de azúcar 2'-desoxi) y una estereoquímica diferente.

Como se usa en la presente, "sustituto del azúcar" significa una fracción que puede enlazar una nucleobase a otro grupo, tal como un enlace internucleosídico, un grupo conjugado o un grupo terminal en un oligonucleótido, pero que no es una fracción de azúcar furanosilo modificada (o sin modificar) ni una fracción de azúcar bicíclica. Los nucleósidos modificados que comprenden sustitutos de azúcar pueden incorporarse en una o más posiciones dentro de un oligonucleótido y tales oligonucleótidos son capaces de hibridarse con compuestos oligoméricos complementarios o ácidos nucleicos diana.

Como se utiliza aquí, "síntoma" significa cualquier característica física, manifestación, signo, resultado de una prueba o indicación de una enfermedad o trastorno, e incluye indicios subjetivos y objetivos de una enfermedad que pueden ser percibidos, experimentados, detectados, observados, medidos y/o cuantificados. En determinadas modalidades, un síntoma es la ausencia de una característica, como no alcanzar los hitos de desarrollo esperados. En determinadas modalidades, un síntoma es evidente para un sujeto o para un profesional médico que examina o realiza pruebas a dicho sujeto. En determinadas modalidades, un síntoma es evidente después de la realización de pruebas diagnósticas, incluso, entre otras, las pruebas post mortem. Los síntomas pueden incluir episodios de dolor abdominal, fatiga física, dificultad para pensar, diarrea, pancreatitis aguda recurrente, xantomata

cutánea eruptiva y hepatoesplenomegalia o una combinación de estos. En determinadas modalidades, un síntoma o conjunto de síntomas puede considerarse una característica distintiva de una enfermedad o trastorno cardiovascular.

5 Como se utiliza aquí, "ácido nucleico diana" significa un ácido nucleico APOC3 que un agente antisentido está diseñado para afectar. Como se utiliza aquí, "ARN diana" significa un transcrito de ARN de APOC3 e incluye pre-ARNm y/o ARNm, a menos que se especifique lo contrario o sea específicamente relevante (por ejemplo, secuencia de intrones en pre-ARNm). Como se utiliza aquí, "región diana" significa una porción de un ácido nucleico diana APOC3 al que un agente (por ejemplo, un
10 oligonucleótido modificado, un agente antisentido) está diseñado para hibridar.

Como se utiliza aquí, "tratar", "que trata" o "tratamiento", con respecto a una enfermedad, significa administrar un agente como se describe aquí a un sujeto que padece o tiene el riesgo de padecer dicha enfermedad. En determinadas modalidades, el tratamiento de una enfermedad con un agente proporcionado en el presente documento tiene como resultado la mejora de al menos un síntoma de dicha enfermedad. En determinadas modalidades, el tratamiento reduce, mejora y/o previene uno o más síntomas, de manera que un síntoma de la enfermedad disminuye o no es aparente, o puede retrasar el desarrollo o la progresión de la enfermedad, trastorno o afección o lesión de un sujeto. En determinadas
20 modalidades, tratar a un sujeto mejora un síntoma en relación con el mismo síntoma en ausencia de tratamiento. En determinadas modalidades, el tratamiento reduce la gravedad o frecuencia de un síntoma, o retrasa la aparición de un síntoma, ralentiza la progresión de un síntoma o ralentiza la gravedad o frecuencia de un síntoma.

25

MODALIDADES

1. Un dúplex oligomérico que comprende un primer compuesto oligomérico y un segundo compuesto oligomérico, en donde:
 - 30 (1) un primer compuesto oligomérico comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5, en donde cada uno de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado
35 comprende una fracción de azúcar modificada o un sustituto de azúcar y en donde no más del 22 %, no más del 20 %, no más del 18 %, no más del 15 %, no más del 10 % o no más del 5 % de los nucleósidos modificados en el primer oligonucleótido modificado comprende un flúor;
 - y
 - 40 (2) un segundo compuesto oligomérico comprende un segundo oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado comprende al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20 o al menos 21 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8, en donde cada uno de los nucleósidos del segundo oligonucleótido modificado
45 comprende una fracción de azúcar modificado o un sustituto de azúcar y en donde

no más del 25 %, no más del 20 %, no más del 18 %, no más del 16 %, no más del 14 %, no más del 12 % o no más del 10 % de los nucleósidos modificados en el segundo oligonucleótido modificado comprende un flúor.

- 5 2. El dúplex oligomérico de la modalidad 1, en donde al menos un nucleósido modificado y no más de cuatro nucleósidos modificados del primer oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F.
3. El dúplex oligomérico de la modalidad 1 o de la modalidad 2, en donde al menos un nucleósido modificado y no más de cuatro nucleósidos modificados del segundo oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F.
- 10 4. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde cada uno de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado independientemente y del segundo oligonucleótido modificado independientemente comprende una fracción de azúcar modificada o un sustituto de azúcar seleccionado independientemente de 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe, Y 2'-desoxirribosilo.
- 15 5. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde no más de tres nucleósidos, no más de cuatro nucleósidos, no más de cinco nucleósidos, no más de seis nucleósidos, no más de siete nucleósidos, o no más de ocho nucleósidos en el dúplex oligomérico comprenden una fracción de azúcar modificada que comprende un flúor o un sustituto de azúcar que comprende un
- 20 flúor.
6. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-5 en donde no más de 22%, no más de 20%, no más de 18%, no más de 16%, no más de 14%, no más de 12%, no más de 10% o no más de 7% de los nucleósidos modificados en el dúplex oligomérico comprenden una fracción de azúcar modificada que comprende
- 25 un flúor o un sustituto de azúcar que comprende un flúor.
7. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde un nucleósido que comprende una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende un flúor del primer oligonucleótido modificado se selecciona independientemente de uno de:
 - 30 i.el segundo nucleósido contando desde el extremo 5',
 - ii.el segundo y decimocuarto nucleósido contando desde el extremo 5', o
 - iii.el segundo, decimocuarto y decimosexto nucleósido contando desde el extremo 5',
 - o
 - iv.el segundo, sexto, decimocuarto y decimosexto nucleósido contando desde el
 - 35 extremo 5';
 en donde cada fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende un flúor es independientemente una fracción de azúcar 2'-fluoro o una fracción de azúcar 3'-fluoro-hexitol.
- 40 8. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-7, en donde no más de una o no más de dos de las fracciones de azúcar y/o sustitutos de azúcar modificados en el primer oligonucleótido modificado comprenden una modificación 2'-F.
9. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-8, en donde uno o más nucleósidos del primer oligonucleótido modificado es un 2'-desoxinucleósido.
- 45 10. El dúplex oligomérico de la modalidad 9, en donde los uno o más 2'-desoxinucleósidos son uno o más nucleósidos en una región de la secuencia del

primer oligonucleótido modificado entre, e incluido, el quinto nucleósido hasta el decimosexto nucleósido contando desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado.

11. El dúplex oligomérico de la modalidad 10, en donde el uno o más 2'-desoxinucleósidos se encuentra en una región de la secuencia del primer oligonucleótido modificado que es cualquiera de los nucleósidos sexto, decimocuarto y/o decimosexto contando desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado.
12. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 9-11, en donde menos del 10%, o menos del 5%, de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F.
13. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 12, en donde el uno o más 2'-desoxinucleósidos es el sexto, decimocuarto y/o decimosexto nucleósido contando desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado.
14. El dúplex oligomérico de la modalidad 13, en donde solo un nucleósido o solo tres nucleósidos del primer oligonucleótido modificado son 2'-desoxinucleósidos.
15. El dúplex oligomérico de la modalidad 14, en donde el un 2'-desoxinucleósido es el sexto nucleósido, o los tres nucleósidos son el sexto, el decimocuarto y el decimosexto nucleósidos, contando desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado.
16. El dúplex oligomérico de la modalidad 14, en donde el único 2'-desoxinucleósido es el sexto nucleósido contando desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado.
17. El dúplex oligomérico de la modalidad 14, en donde los tres nucleósidos son el sexto, el decimocuarto y el decimosexto nucleósido, contando desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado.
18. El dúplex oligomérico de la modalidad 17, en donde cada uno de los nucleósidos decimocuarto y decimosexto contados desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado son una 2'-desoxiuridina.
19. El dúplex oligomérico de la modalidad 17, en donde cada uno de los nucleósidos decimocuarto y decimosexto contados desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado son una 2'-desoxitimidina.
20. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-19, en donde dos de los nucleósidos 3'-terminal del primer oligonucleótido modificado comprenden un saliente de dos nucleósidos.
21. El dúplex oligomérico de la modalidad 20, en donde los nucleósidos salientes comprenden dos adenosinas (AA) modificadas, dos nucleósidos de uridina (UU) modificados, dos nucleósidos de inosina (II) modificados, o dos nucleósidos modificados, en donde uno es una inosina y uno es una adenosina (AI o IA).
22. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-21, en donde uno o más de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-OMe.
23. El dúplex oligomérico de la modalidad 22, en donde al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 65%, al menos el 70%, al menos el 75% o al menos el

80% de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar 2'-OMe.

24. El dúplex oligomérico de la modalidad 22 o de la modalidad 23, en donde el uno o más nucleósidos que comprenden una fracción de azúcar 2'-OMe se encuentran en una región de la secuencia del primer oligonucleótido modificado entre e incluyendo el tercer y el vigésimo tercer nucleósidos contando desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado.

25. El dúplex oligomérico de la modalidad 24, en donde al menos trece nucleósidos, al menos catorce nucleósidos, al menos quince nucleósidos, al menos dieciséis nucleósidos, al menos diecisiete nucleósidos, al menos dieciocho nucleósidos, al menos diecinueve nucleósidos, o al menos veinte nucleósidos del primer oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar 2'-OMe.

26. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-25, en donde uno o más de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar 2'-MOE.

27. El dúplex oligomérico de la modalidad 26, en donde los nucleósidos 5'- y/o 3'-terminales del primer oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar 2'-MOE.

28. El dúplex oligomérico de la modalidad 27, en donde el nucleósido inmediatamente 5' del nucleósido 3'-terminal del primer oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-MOE.

29. El dúplex oligomérico de la modalidad 26, en donde al menos un nucleósido del primer oligonucleótido modificado que comprende una fracción de azúcar 2'-MOE es un nucleósido interno en una región de la secuencia del primer oligonucleótido modificado que es cualquiera de los nucleósidos noveno y/o décimo contando desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado.

30. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-29, en donde el primer compuesto oligomérico comprende un grupo fosfato estabilizado unido al nucleósido 5'-terminal.

31. El dúplex oligomérico de la modalidad 30, en donde el grupo fosfato estabilizado comprende un fosfonato de metileno, fosfonato de ciclopropilo o un fosfonato de vinilo.

32. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde el primer compuesto oligomérico comprende al menos un enlace internucleósido modificado.

33. El dúplex oligomérico de la modalidad 32, en donde al menos un enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato.

34. El dúplex oligomérico de la modalidad 32, en donde
i. menos del 50%, menos del 45%, menos del 40% o menos del 35%; y
ii. más del 10%, más del 15%, más del 20% o más del 25% de los enlaces internucleósidos del primer compuesto oligomérico son enlaces internucleósidos modificados.

35. El dúplex oligomérico de la modalidad 32, en donde cada enlace internucleósido del primer compuesto oligomérico se selecciona independientemente de un enlace internucleósido fosfodiéster y un enlace internucleósido fosforotioato.

36. El dúplex oligomérico de la modalidad 35, en donde los enlaces internucleósidos entre el primer y segundo nucleósidos y el segundo y tercer nucleósidos contando desde el extremo 5' del primer compuesto oligomérico son enlaces internucleósidos fosforotioato.
- 5 37. El dúplex oligomérico de la modalidad 35, en donde los enlaces internucleósidos entre el primer y segundo nucleósidos y el segundo y tercer nucleósidos contando desde el extremo 3' del primer compuesto oligomérico son enlaces internucleósidos fosforotioato.
- 10 38. El dúplex oligomérico de la modalidad 35, en donde los enlaces internucleósido entre el primer y segundo nucleósidos y el segundo y tercer nucleósidos contando desde el extremo 5' del primer compuesto oligomérico, y los enlaces internucleósidos entre el primer y segundo nucleósidos y el segundo y tercer nucleósidos contando desde el extremo 3' del primer compuesto oligomérico son enlaces internucleósidos modificados.
- 15 39. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 35-38, en donde el primer compuesto oligomérico comprende al menos un enlace internucleósido modificado en una región de la secuencia del primer compuesto oligomérico entre e incluyendo el quinto nucleósido al decimotercero nucleósido contando desde el extremo 5' de los enlaces internucleósidos del primer compuesto oligomérico.
- 20 40. El dúplex oligomérico de la modalidad 39, en donde al menos un enlace internucleósido modificado está en una región de la secuencia del primer compuesto oligomérico que es cualquiera de los enlaces internucleósidos entre los nucleósidos sexto y séptimo, el enlace internucleósido entre los nucleósidos decimocuarto y decimoquinto, y/o el enlace internucleósido entre los nucleósidos decimosexto y decimoséptimo contando desde el extremo 5' del primer compuesto oligomérico.
- 25 41. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde la secuencia de nucleobases del primer compuesto oligomérico comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de las SEQ ID NO: 2-5, 11-34, o 51-74.
- 30 42. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde la secuencia de nucleobases del primer compuesto oligomérico comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5, 11-34, o 51-74.
- 35 43. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde la secuencia de nucleobases del primer compuesto oligomérico consiste en la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5, 11-34, o 51-74.
- 40 44. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde el primer compuesto oligomérico y el segundo compuesto oligomérico consisten cada uno independientemente en 18 a 30, 18 a 25, 18 a 24, 18 a 23, 18-22, 18-21, 18-20, 19 a 30, 19 a 25, 19 a 24, 19 a 23, 19-21, 20 a 30, 20 a 25, 20 a 24, 21 a 23, 20 a 22, o 19, 21, o 23 nucleósidos enlazados.
- 45 45. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-44, en donde no más de 4 nucleósidos, no más de 3 nucleósidos, o no más de 2 nucleósidos en el segundo oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar modificada que comprende un flúor.

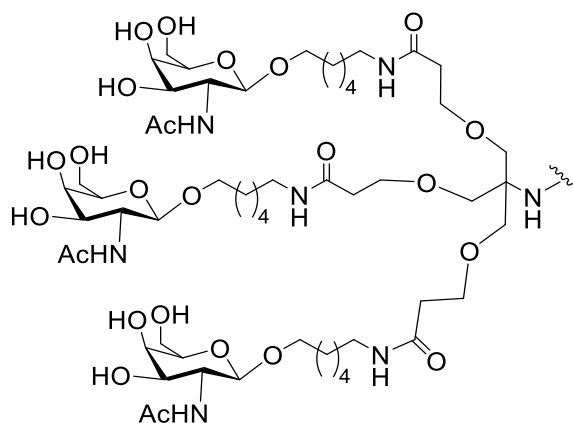
46. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-44, en donde ninguno de los nucleósidos antes del séptimo o después del undécimo nucleósido contando desde el extremo 5' del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada que comprende un flúor.
- 5 47. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-44, en donde uno o más de los nucleósidos séptimo, noveno, décimo y undécimo contando desde el extremo 5' del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada que comprende un flúor.
- 10 48. El dúplex oligomérico de la modalidad 47, en donde dos o más de los nucleósidos séptimo, noveno, décimo y undécimo a contar desde el extremo 5' del segundo oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar modificada que comprende un flúor.
- 15 49. El dúplex oligomérico de la modalidad 48, en donde los nucleósidos noveno y décimo o los nucleósidos décimo y undécimo contando desde el extremo 5' del segundo oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar modificada que comprende un flúor.
50. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 44-49, en donde la fracción de azúcar modificada que comprende un flúor es una fracción de azúcar 2'-fluoro.
- 20 51. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-50, en donde uno o más de los nucleósidos del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-OMe.
- 25 52. El dúplex oligomérico de la modalidad 51, en donde al menos el 50%, o al menos el 60%, o al menos el 65%, o al menos el 70%, o al menos el 80%, o al menos el 85%, o al menos el 90% de los nucleósidos del segundo oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar 2'-OMe.
- 30 53. El dúplex oligomérico de la modalidad 51, en donde al menos cada uno de los nucleósidos desde la región que comienza e incluye el tercer nucleósido hasta, e incluyendo, el octavo nucleósido desde el extremo 5'-terminal, y desde, e incluyendo, el duodécimo nucleósido desde el extremo 5'-terminal hasta el tercer nucleósido desde el extremo 3'-terminal del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-OMe.
- 35 54. El dúplex oligomérico de la modalidad 51, en donde cualquiera de los nucleósidos 3'-terminal, el nucleósido inmediatamente 5' del nucleósido 3'-terminal, el nucleósido 5'-terminal, y/o el nucleósido inmediatamente 3' del nucleósido 5'-terminal del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-OMe.
- 40 55. El dúplex oligomérico de la modalidad 51, en donde al menos cada uno de los nucleósidos desde el nucleósido 5'-terminal del segundo oligonucleótido modificado hasta e incluyendo el octavo nucleósido, y el duodécimo nucleósido desde el extremo 5'-terminal hasta el nucleósido 3'-terminal del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-OMe.
- 45 56. El dúplex oligomérico de una cualquiera de las modalidades 1-55, en donde uno o más de los nucleósidos del segundo oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar 2'-MOE.

57. El dúplex oligomérico de la modalidad 56, en donde el nucleósido 3'-terminal del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-MOE y/o el nucleósido inmediatamente 5' del nucleósido 3'-terminal del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-MOE.
- 5 58. El dúplex oligomérico de la modalidad 55, en donde el nucleósido 5'-terminal del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-MOE y/o el nucleósido inmediatamente 3' del nucleósido 5'-terminal del segundo compuesto oligomérico comprende cada uno una fracción de azúcar 2'-MOE.
- 10 59. El dúplex oligomérico de la modalidad 55, en donde el nucleósido 5'-terminal, el nucleósido inmediatamente 3' del nucleósido 5'-terminal, el nucleósido 3'-terminal, y el nucleósido inmediatamente 5' del nucleósido 3'-terminal del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-MOE.
- 15 60. El dúplex oligomérico de la modalidad 51, en donde cada uno de los nucleósidos desde la región que comienza e incluye el tercer nucleósido hasta, e incluyendo, el octavo nucleósido desde el extremo 5'-terminal, y desde, e incluyendo, el duodécimo nucleósido desde el extremo 5'-terminal hasta el tercer nucleósido desde el extremo 3'-terminal del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-OMe; y en donde el nucleósido 5'-terminal, el nucleósido inmediatamente 3' del nucleósido 5'-terminal, el nucleósido 3'-terminal, y el nucleósido inmediatamente 5' del nucleósido 3'-terminal del segundo compuesto oligomérico comprenden cada uno una fracción de azúcar 2'-MOE.
- 20 61. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-60, en donde el segundo compuesto oligomérico comprende al menos un enlace internucleósido modificado.
- 25 62. El dúplex oligomérico de la modalidad 61, en donde al menos un enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato.
63. El dúplex oligomérico de la modalidad 61, en donde menos del 40%, menos del 35%, o menos del 30%; y más del 10%, más del 15%, más del 18%, más del 20%, o más del 25% de los enlaces internucleósidos del segundo compuesto oligomérico son enlaces internucleósidos modificados.
- 30 64. El dúplex oligomérico de la modalidad 61, en donde cada enlace internucleósido del segundo compuesto oligomérico se selecciona independientemente de un enlace internucleósido fosfodiéster y un enlace internucleósido fosforotioato.
- 35 65. El dúplex oligomérico de la modalidad 64, en donde los enlaces internucleósidos entre el primer y segundo nucleósidos y el segundo y tercer nucleósidos contando desde el extremo 5' del segundo compuesto oligomérico son enlaces internucleósidos modificados.
- 40 66. El dúplex oligomérico de la modalidad 64, en donde los enlaces internucleósidos entre el primer y segundo nucleósidos y el segundo y tercer nucleósidos contando desde el extremo 3' del segundo compuesto oligomérico son enlaces internucleósidos modificados.
- 45 67. El dúplex oligomérico de la modalidad 64, en donde los enlaces internucleósidos entre el primer y segundo nucleósidos y el segundo y tercer nucleósidos contando desde el extremo 5' del segundo compuesto oligomérico, y los enlaces internucleósidos entre el primer y segundo nucleósidos y el segundo y

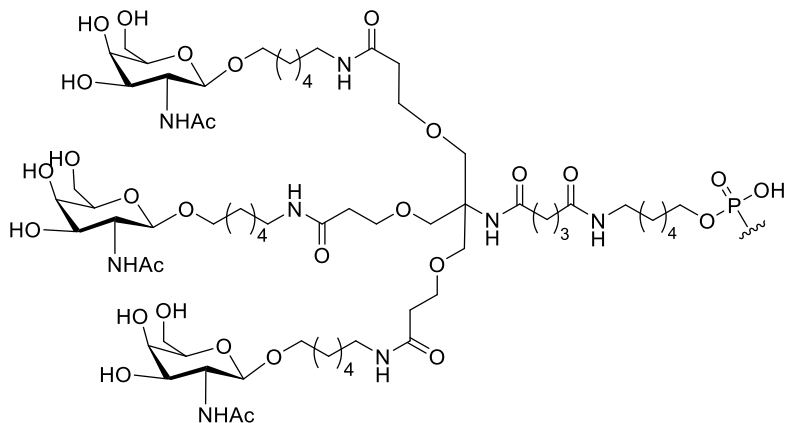
tercer nucleósidos contando desde el extremo 3' del segundo compuesto oligomérico son enlaces internucleósidos modificados.

68. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 64-67, en donde el segundo compuesto oligomérico comprende al menos un enlace internucleósido modificado adicional en una región de la secuencia del segundo compuesto oligomérico entre e incluyendo el noveno nucleósido al undécimo nucleósido contando desde el extremo 5' de los enlaces internucleósidos del segundo compuesto oligomérico.
69. El dúplex oligomérico de la modalidad 68, en donde el al menos un enlace internucleósido modificado adicional está en una región de la secuencia del segundo compuesto oligomérico que es cualquiera de los enlaces internucleósidos entre los nucleósidos noveno y décimo, el enlace internucleósido entre los nucleósidos décimo y undécimo, y/o el enlace internucleósido entre los nucleósidos undécimo y duodécimo contando desde el extremo 5' del segundo compuesto oligomérico.
70. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-69, en donde la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado comprende al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, o al menos 21 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de SEQ ID NO: 6-8, 35-49, o 75-89.
71. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-69, en donde la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8, 35-49, o 75-89.
72. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-69, en donde la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado consiste en la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8, 35-49, o 75-89.
73. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-69, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de SEQ ID NO: 2-5, 11-34, o 51-74; y en donde la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado comprende al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20 o al menos 21 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de SEQ ID NO: 6-8, 35-49, o 75-89.
74. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-69, en donde la secuencia de nucleobases del primer compuesto oligomérico comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5, 11-34, o 51-74; y en donde la secuencia de nucleobases del segundo compuesto oligomérico comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8, 35-49, o 75-89.
75. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-69, en donde la secuencia de nucleobases del primer compuesto oligomérico consiste en la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5, 11-34, o 51-74; y en donde la secuencia de nucleobases del segundo compuesto oligomérico consiste en la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8, 35-49, o 75-89.

76. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-75, en donde el dúplex comprende un grupo conjugado que comprende una fracción conjugada y un enlace conjugado.
- 5 77. El dúplex oligomérico de la modalidad 76, en donde el grupo conjugado comprende una fracción dirigida a la célula.
78. El dúplex oligomérico de la modalidad 77, en donde el grupo conjugado comprende una fracción dirigida a células hepáticas.
79. El dúplex oligomérico de la modalidad 78, en donde el dúplex comprende una fracción conjugada que se une al receptor de asialoglicoproteína (ASGPR).
- 10 80. El dúplex oligomérico de la modalidad 79, en donde la fracción conjugada se selecciona de una fracción GalNAc.
81. El dúplex oligomérico de la modalidad 80, en donde la fracción de conjugado GalNAc se selecciona de la Tabla A.
82. El dúplex oligomérico de la modalidad 80, en donde el grupo conjugado
- 15 consiste en un ligando de GalNAc y un enlazador conjugado.
83. El dúplex oligomérico de la modalidad 80, en donde el ligando de GalNAc tiene la estructura:

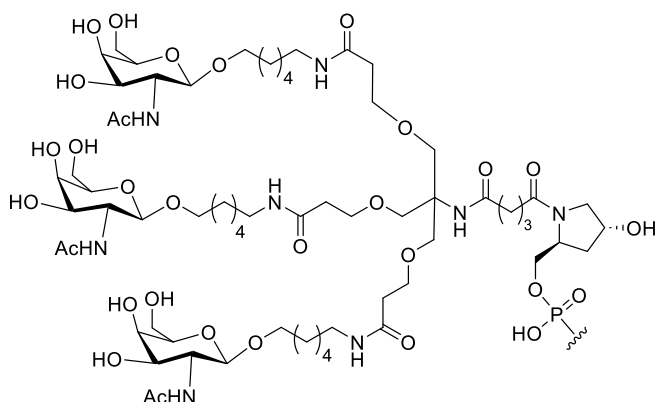


84. El dúplex oligomérico de la modalidad 83, en donde el grupo conjugado tiene la estructura:
- 20



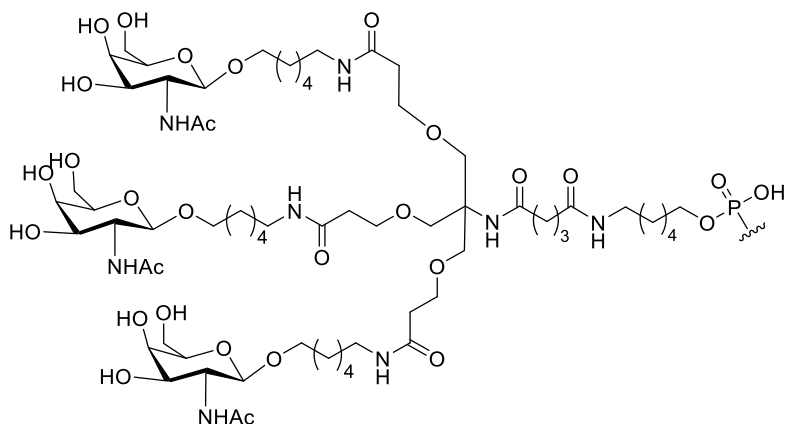
o un ion o una sal de este, en donde el enlazador conjugado está conectado covalentemente a un oligonucleótido.

85. El dúplex oligomérico de la modalidad 83, en donde el grupo conjugado tiene la estructura:
- 25



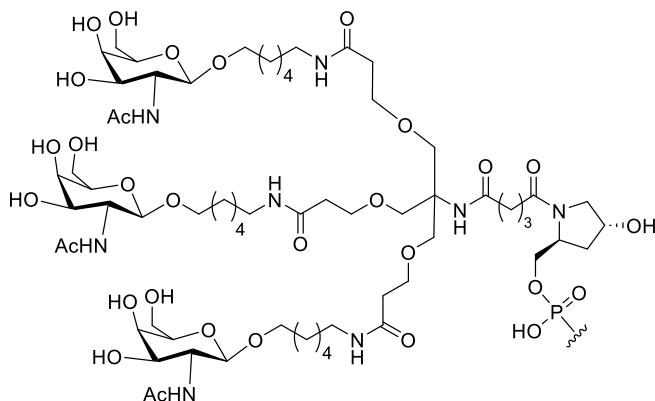
o un ion o una sal de este, en donde el enlazador conjugado está conectado covalentemente a un oligonucleótido.

86. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 76-85, en donde el segundo compuesto oligomérico comprende el grupo conjugado, conjugado directamente con el segundo oligonucleótido modificado.
87. El dúplex oligomérico de la modalidad 86, en donde el grupo conjugado está conjugado al extremo 5' y/o 3' del segundo oligonucleótido modificado.
88. El dúplex oligomérico de la modalidad 86, en donde el grupo conjugado está unido al nucleósido 5'-terminal o al nucleósido 3'-terminal del segundo oligonucleótido modificado.
89. El dúplex oligomérico de la modalidad 86, en donde el grupo conjugado está unido al nucleósido 5'-terminal del segundo oligonucleótido modificado.
90. El dúplex oligomérico de la modalidad 86, en donde el grupo conjugado está unido al nucleósido 3'-terminal del segundo oligonucleótido modificado.
91. El dúplex oligomérico de la modalidad 82, en donde el enlazador conjugado del grupo conjugado consiste en un enlace simple.
92. El dúplex oligomérico de la modalidad 82, en donde el enlazador conjugado del grupo conjugado es escindible.
93. El dúplex oligomérico de la modalidad 82, en donde el enlazador conjugado comprende de 1 a 3 nucleósidos enlazadores.
94. El dúplex oligomérico de la modalidad 83, en donde el grupo conjugado que tiene la estructura:



- o un ion o sal de este, se une al nucleósido 5'-terminal del segundo oligonucleótido modificado.

95. El dúplex oligomérico de la modalidad 83, en donde el grupo conjugado que tiene la estructura:



o un ion o sal de este, se une al nucleósido 3'-terminal del segundo oligonucleótido modificado.

5

96. Un agente oligomérico que comprende un compuesto oligomérico de acuerdo con cualquiera de las siguientes notaciones químicas:

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 11),

10

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 12),

15

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 13),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 14),

20

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 15),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGyoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUyoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 16),

25

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 17),

VP-

30

TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAeoAeoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 18),

mP-

TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 19),

- VP-
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 20),
 VP-
- 5 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 21),
 VP-
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 22),
- 10 VP-
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 23),
 VP-
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 24),
- 15 VP-
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 25),
 VP-
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAeoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 26),
- 20 VP-
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 27),
- 25 VP-
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoTdoGyoTdoCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 28),
 VP-
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 29),
- 30 VP-
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAeoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 30),
 VP-
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoTdsGyoTdsCyoCyoCyoUyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 31),
- 35 VP-TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCysAesAe
 (SEQ ID NO: 32),
 VP-
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCysAesAe
 (SEQ ID NO: 33), y
- 40 VP-
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCysAesAe
 (SEQ ID NO: 34),
- 45 TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysU
 ysUy (SEQ ID NO: 51),

- TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 52),
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 53),
 5 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 54),
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 55),
 10 TesCfsAyoCyoUyoGyoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUyoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 56),
 TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 57),
 TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAeoAeoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 58),
 15 TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 59),
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 60),
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 61),
 20 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 62),
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 63),
 25 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 64),
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 65),
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAeoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 66),
 30 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 67),
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoTdoGyoTdoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 68),
 35 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 69),
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAeoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 70),
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoTdsGyoTdsCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 71),
 40 TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCysAesAe (SEQ ID NO: 72),
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCysAesAe (SEQ ID NO: 73), y
 45 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCysAesAe (SEQ ID NO: 74); en donde:

A = una nucleobase de adenina, C = una nucleobase de citosina, G = una nucleobase de guanina, T = una nucleobase de timina, U = una nucleobase de uracilo, d = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosil, e = una fracción de azúcar 2'-MOE, f = una fracción de azúcar 2'-fluoro, y = una fracción de azúcar 2'-OMe, o =

5 un enlace internucleósido fosfodiéster,

s = un enlace internucleósido de fosforotioato, VP = una fracción de 5' vinil fosfonato y mP = metilenofosfonato.

97. Un agente oligomérico que comprende un compuesto oligomérico de acuerdo con cualquiera de las siguientes notaciones químicas:

10 THA-GalNAc-

AysAysGyoGyoGyoAyoCfoAyoGfoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 35),

THA-GalNAc-

15 AysAysGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 36),

THA-GalNAc-

AysAysGyoGyoGyoAyoCyoAfoGyoUfoAyoUfoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 37),

THA-GalNAc-

20 AysAysGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfsAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 38),

THA-GalNAc-

AesAesGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID NO: 39),

25 THA-GalNAc-

AesAesGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfsAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID NO: 40),

THA-GalNAc-

30 AesAesGyoGyoGyoAyoCyoAyoGfsUfoAyoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID NO: 41),

THA-GalNAc-

GysGysGyoAyoCyoAyoGfoUyoAfoUfoUfoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 42),

THA-GalNAc-

35 GysGysGyoAyoCyoAyoGfoUyoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 43),

THA-GalNAc-

GysGysGyoAyoCyoAyoGyoUfoAyoUfoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 44),

40 THA-GalNAc-

GysGysGyoAyoCyoAyoGyoUyoAfoUyoUfoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 45),

THA-GalNAc-

45 GesGesGyoAyoCyoAyoGyoUyoAyoUfsUfoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID NO: 46),

THA-GalNAc-

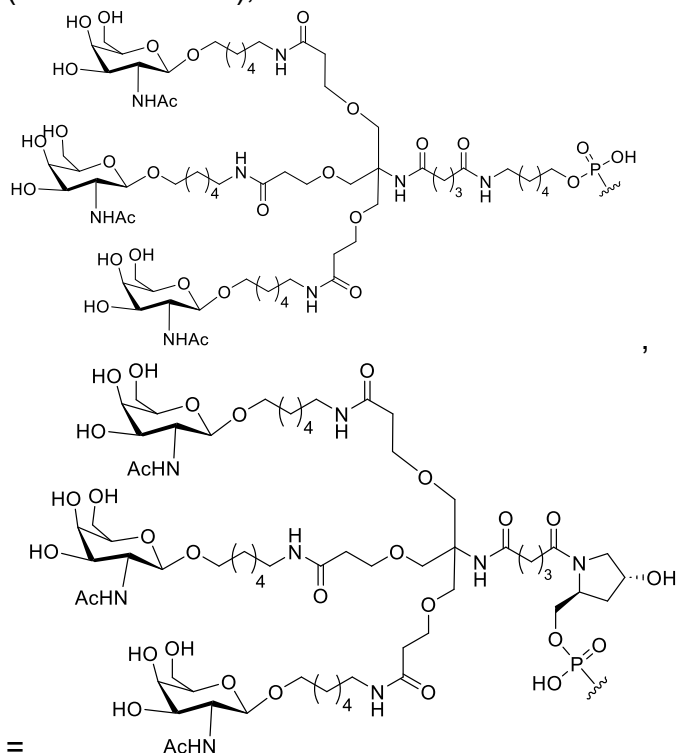
GesGesGyoAyoCyoAyoGyoUyoAfsUfoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID NO: 47),

THA-GalNAc-

- 5 TdoAysAysGyoGyoGyoAyoCfoAyoGfoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysA y (SEQ ID NO: 48), y

AysAysGyoGyoGyoAyoCfoAyoGfoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy-HPPO-GalNAc (SEQ ID NO: 49); en donde:

THA-GalNAc =



- 10 HPPO-GalNAc =

A = una nucleobase de adenina, C = una nucleobase de citosina, G = una nucleobase de guanina, T = una nucleobase de timina, U = una nucleobase de uracilo, d = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosil, e = una fracción de azúcar 2'-MOE,

- 15 f = una fracción de azúcar 2'-fluoro, y = una fracción de azúcar 2'-OMe, o = n enlace internucleósido fosfodiéster, y
s = un enlace internucleósido fosforotioato.

98. Un agente oligomérico que comprende un compuesto oligomérico de acuerdo con cualquiera de las siguientes notaciones químicas:

- 20 AysAysGyoGyoGyoAyoCfoAyoGfoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 75),

AysAysGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 76),

- 25 AysAysGyoGyoGyoAyoCyoAfoGyoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 77),

AysAysGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfsAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 78),

- AesAesGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID NO: 79),
 AesAesGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfsAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID NO: 80),
 5 AesAesGyoGyoGyoAyoCyoAyoGfsUfoAyoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID NO: 81),
 GysGysGyoAyoCyoAyoGfoUyoAfoUfoUfoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 82),
 GysGysGyoAyoCyoAyoGfoUyoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID
 10 NO: 83),
 GysGysGyoAyoCyoAyoGyoUfoAyoUfoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 84),
 GysGysGyoAyoCyoAyoGyoUyoAfoUyoUfoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 85),
 15 GesGesGyoAyoCyoAyoGyoUyoAyoUfsUfoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID NO: 86),
 GesGesGyoAyoCyoAyoGyoUyoAfsUfoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID NO: 87),
 TdoAysAysGyoGyoGyoAyoCfoAyoGfoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysA
 20 y (SEQ ID NO: 88), y
 AysAysGyoGyoGyoAyoCfoAyoGfoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 89), en donde:
 A = una nucleobase de adenina, C = una nucleobase de citosina, G = una
 nucleobase de guanina, T = una nucleobase de timina, U = una nucleobase de
 25 uracilo, d = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosil, e = una fracción de azúcar 2'-MOE, f = una fracción de azúcar 2'-fluoro, y = una fracción de azúcar 2'-OMe, o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y
 s = un enlace internucleósido fosforotioato.
99. Un dúplex oligomérico que comprende un compuesto oligomérico de la
 30 modalidad 96 y un compuesto oligomérico de la modalidad 97.
 100. Un dúplex oligomérico que comprende un compuesto oligomérico de la
 modalidad 96 y un compuesto oligomérico de la modalidad 98.
 101. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del compuesto
 1758231 (SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 40), o un ion o sal de este.
 35 102. El dúplex oligomérico de la modalidad 101, que es la sal de sodio o la sal de potasio.
 103. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1758231 (SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 40).
 104. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del compuesto
 40 1755069 (SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 40), o un ion o sal de este.
 105. El dúplex oligomérico de la modalidad 104, que es la sal de sodio o la sal de potasio.
 106. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1755069 (SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 40).
 45 107. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del compuesto 1755072 (SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 40), o un ion o sal de este.

108. El dúplex oligomérico de la modalidad 107, que es la sal de sodio o la sal de potasio.
109. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1755072 (SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 40).
- 5 110. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del compuesto 1692958 (SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 35), o un ion o sal de este.
111. El dúplex oligomérico de la modalidad 110, que es la sal de sodio o la sal de potasio.
- 10 112. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1692958 (SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 35).
113. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del compuesto 1754976 (SEQ ID NO: 28 y SEQ ID NO: 40), o un ion o sal de este.
114. El dúplex oligomérico de la modalidad 113, que es la sal de sodio o la sal de potasio.
- 15 115. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1754976 (SEQ ID NO: 28 y SEQ ID NO: 40).
116. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del compuesto 1755063 (SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 39), o un ion o sal de este.
117. El dúplex oligomérico de la modalidad 116, que es la sal de sodio o la sal de potasio.
- 20 118. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1755063 (SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 39).
119. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del compuesto 1757508 (SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 40), o un ion o sal de este.
- 25 120. El dúplex oligomérico de la modalidad 119, que es la sal de sodio o la sal de potasio.
121. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1757508 (SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 40).
122. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del compuesto 1758193 (SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 39), o un ion o sal de este.
- 30 123. El dúplex oligomérico de la modalidad 122, que es la sal de sodio o la sal de potasio.
124. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1758193 (SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 39).
- 35 125. Una población de dúplex oligoméricos o agentes oligoméricos de cualquiera de las modalidades 1-124, en donde la población está enriquecida para compuestos oligoméricos primeros y/o segundos que comprenden al menos un enlace internucleósido fosforotioato particular que tiene una configuración estereoquímica particular.
- 40 126. La población de la modalidad 125, en donde la población está enriquecida para compuestos oligoméricos primeros y/o segundos que comprenden al menos un enlace fosforotioato internucleósido particular que tiene la configuración (Sp) o (Rp).
- 45 127. El dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124, en donde el primer compuesto oligomérico consta de 23 nucleósidos

enlazados y el segundo compuesto oligomérico consta de 21 nucleósidos enlazados.

128. Un agente antisentido que comprende o consiste en un dúplex oligomérico o un agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124.

5 129. El agente antisentido de la modalidad 128, en donde el agente antisentido es un agente de ARNi capaz de reducir la cantidad de ácido nucleico APOC3 mediante la activación de RISC/Ago2.

130. Una composición farmacéutica que comprende el dúplex oligomérico o el agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124 o 127, la población de
10 cualquiera de las modalidades 125-126, o el agente antisentido de la modalidad 128 o la modalidad 129, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

131. La composición farmacéutica de la modalidad 130, en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es agua o solución salina amortiguada con fosfato.

132. La composición farmacéutica de la modalidad 130, en donde la composición
15 farmacéutica consiste esencialmente en el dúplex oligomérico, el agente oligomérico o el agente antisentido, y agua o solución salina amortiguada con fosfato.

133. Un método para disminuir la cantidad de ARN de APOC3 o proteína ApoCIII en una célula, tejido, órgano o sujeto, que comprende poner en contacto la célula,
20 tejido, órgano o sujeto con el dúplex oligomérico o el agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124, la población de cualquiera de las modalidades 125-126, o el agente antisentido de la modalidad 128, o la modalidad 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 130-132.

134. El método de la modalidad 133, en donde la célula es una célula hepática.

25 135. Un método que comprende administrar a un sujeto el dúplex oligomérico o el agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124, la población de cualquiera de las modalidades 125-126, o el agente antisentido de la modalidad 128 o la modalidad 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 130-132; en donde el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar una
30 enfermedad, afección o trastorno cardiovascular aterosclerótico, hipertrigliceridemia, enfermedad cardiovascular, y/o cardiopatía coronaria.

136. Un método para tratar una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con la desregulación del metabolismo de las lipoproteínas, o para posponer un
35 síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociada con triglicéridos elevados, que comprende administrar a un sujeto que padece, o corre el riesgo de padecer, una enfermedad, una cantidad terapéuticamente eficaz del dúplex oligomérico o del agente oligomérico de una cualquiera de las modalidades 1-124, de la población de una cualquiera de las modalidades 125-126, o del agente
40 antisentido de la modalidad 128 o de la modalidad 129, o de la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 130-132. El agente oligomérico o dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124 se administra a un sujeto que padece, o corre el riesgo de padecer, una enfermedad, un trastorno o una afección asociada con una desregulación del metabolismo de las lipoproteínas; donde la enfermedad, trastorno, afección o lesión se selecciona de entre una
45 enfermedad, trastorno, afección cardiovascular, una enfermedad, trastorno o afección metabólica, o un trastorno o afección inflamatoria.

137. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, una enfermedad, trastorno o afección metabólica, y/o una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que
- 5 cardiovascular, metabólica, y/o una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, metabólica y/o inflamatoria, un dúplex oligomérico o un agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124, la población de cualquiera de las modalidades 125-126, o el agente antisentido de la modalidad 128 o la
- 10 modalidad 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 130-132; en donde la enfermedad, trastorno, afección o lesión es una dislipidemia, una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) y/o una enfermedad arterial coronaria (CAD).
138. Un método para disminuir la cantidad de ARN de APOC3 y/o proteína ApoCIII en el hígado de un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una
- 15 enfermedad, trastorno o afección asociada con triglicéridos elevados, que comprende administrar a un sujeto que padece o tiene riesgo de padecer una enfermedad, trastorno o afección asociada con una desregulación del metabolismo de la lipoproteína, un dúplex oligomérico o un agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124, la población de cualquiera de las modalidades 125-126, o el
- 20 agente antisentido de la modalidad 128 o la modalidad 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 130-132; en donde la enfermedad, trastorno, afección o lesión es una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, una enfermedad, trastorno o afección metabólica, y/o una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria.
- 25 139. El método de cualquiera de las modalidades 135-138, en donde la cantidad de ARN de APOC3 y/o proteína de ApoCIII en el hígado y/o plasma del sujeto disminuye.
140. El método de cualquiera de las modalidades 135-138, en donde el método da como resultado la mejora (ya sea por reducción de la frecuencia, de la
- 30 gravedad) de al menos un síntoma de una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con la desregulación del metabolismo de las lipoproteínas.
141. El método de cualquiera de las modalidades 135-138, en donde el método tiene como resultado prevenir, retrasar o posponer, o ralentizar el desarrollo o la
- 35 evolución de al menos un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociada con triglicéridos elevados.
142. El método de cualquiera de las modalidades 135-138, en donde la enfermedad, trastorno o afección es hipertrigliceridemia o enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o enfermedad arterial coronaria (CAD).
143. El método de la modalidad 142, en donde la ASCVD es enfermedad vascular
- 40 isquémica (IVD) o cardiopatía isquémica (IHD).
144. El método de la modalidad 142, en donde la hipertrigliceridemia es hipertrigliceridemia genética o síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) o lipodistrofia parcial familiar (FPL).
- 45 145. El método de cualquiera de las modalidades 135-138, en donde el trastorno o afección de la enfermedad metabólica es pancreatitis, diabetes o insensibilidad a la insulina.

146. El método de la modalidad 136, en donde al menos un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociado con triglicéridos elevados son episodios de dolor abdominal, fatiga física, dificultad para pensar, diarrea, pancreatitis aguda recurrente, xantomata cutánea eruptiva y hepatoesplenomegalia o una combinación de estos.
147. El método de cualquiera de las modalidades 135-138, en donde el método previene o protege contra la evolución de la cardiopatía coronaria (CHD).
148. El método de cualquiera de las modalidades 133-147, en donde la administración del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124, de la población de una cualquiera de las modalidades 125-126, o del agente antisentido de la modalidad 128 o de la modalidad 129, o de la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 130-132, mejora la quilomicronemia, hipertrigliceridemia, dolor abdominal, fatiga física, dificultad para pensar, diarrea, pancreatitis aguda, xantomas eruptivos, lipemia retinalis, o hepatoesplenomegalia, o una combinación de dos o más de las anteriores en el sujeto.
149. El método de cualquiera de las modalidades 133-147, en donde la administración del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124, de la población de una cualquiera de las modalidades 125-126, o del agente antisentido de la modalidad 128 o de la modalidad 129, o de la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 130-132 es parenteral.
150. El método de cualquiera de las modalidades 133-147, en donde la administración del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124, de la población de una cualquiera de las modalidades 125-126, o del agente antisentido de la modalidad 128 o de la modalidad 129, o de la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 130-132 es subcutánea.
151. El método de cualquiera de las modalidades 133-147, en donde la administración del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124, de la población de una cualquiera de las modalidades 125-126, o del agente antisentido de la modalidad 128 o de la modalidad 129, o de la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 130-132 es coadministrada con un segundo agente.
152. El método de la modalidad 151, en donde la administración del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-135, de la población de una cualquiera de las modalidades 136-137, o del agente antisentido de la modalidad 139 o de la modalidad 140, o de la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 141-143 y el segundo agente se administran concomitantemente.
153. El uso del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124, la población de cualquiera de las modalidades 125-126, o el agente antisentido de la modalidad 128 o la modalidad 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 130-132 para el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección asociada con una regulación errónea del metabolismo de las lipoproteínas o para posponer un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociada con triglicéridos elevados.

154. El uso del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124, la población de cualquiera de las modalidades 125-126, o el agente antisentido de la modalidad 128 o la modalidad 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 130-132 en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, enfermedad, trastorno o afección metabólica, o enfermedad, trastorno o afección inflamatoria.
155. El uso de la modalidad 153 o 154, en donde la enfermedad, trastorno o afección es hipertrigliceridemia o enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o enfermedad arterial coronaria (CAD).
156. El uso de la modalidad 155, en donde la ASCVD es enfermedad vascular isquémica (IVD).
157. El uso de la modalidad 155, en donde la ASCVD es cardiopatía isquémica (IHD).
158. El uso de la modalidad 155, en donde la hipertrigliceridemia es hipertrigliceridemia genética.
159. El uso de la modalidad 155, en donde la hipertrigliceridemia es síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) o lipodistrofia parcial familiar (FPL).
160. El del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124, la población de cualquiera de las modalidades 125-126, o el agente antisentido de la modalidad 128 o la modalidad 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 130-132 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección asociada con una regulación errónea del metabolismo de las lipoproteínas o para posponer un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociada con triglicéridos elevados.
161. El dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-124, la población de cualquiera de las modalidades 125-126, o el agente antisentido de la modalidad 128 o la modalidad 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 130-132 para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, enfermedad, trastorno o afección metabólica, o enfermedad, trastorno o afección inflamatoria.
162. El dúplex oligomérico para uso de la modalidad 160 o 161, en donde la enfermedad, trastorno o afección es hipertrigliceridemia o enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o enfermedad arterial coronaria (CAD).
163. El dúplex oligomérico para uso de la modalidad 162, en donde la ASCVD es enfermedad vascular isquémica (IVD).
164. El dúplex oligomérico para uso de la modalidad 162, en donde la ASCVD es cardiopatía isquémica (IHD).
165. El dúplex oligomérico para uso de la modalidad 162, en donde la hipertrigliceridemia es hipertrigliceridemia genética.
166. El dúplex oligomérico para uso de la modalidad 162, en donde la hipertrigliceridemia es síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) o lipodistrofia parcial familiar (FPL).

I. Oligonucleótidos

En determinadas modalidades, se proporcionan en este documento dúplex oligoméricos y conjugados de dúplex oligoméricos que comprenden un oligonucleótido antisentido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico antisentido) complementario al ARN de APOC3 y un oligonucleótido sentido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico sentido) complementario a un compuesto oligomérico antisentido. Los oligonucleótidos antisentido y/o sentido modificados comprenden al menos un nucleósido modificado (que comprende una fracción de azúcar modificada y/o una nucleobase modificada) y/o al menos un enlace internucleósido modificado. En este documento se describen ejemplos de determinados nucleósidos modificados y enlaces internucleósidos modificados adecuados para usar en oligonucleótidos sentido y/o antisentido modificados.

A. Nucleósidos modificados

Los nucleósidos modificados comprenden una fracción de azúcar modificada o una nucleobase modificada, o tanto una fracción de azúcar modificada como una nucleobase modificada. En determinadas modalidades, los nucleósidos modificados que comprenden las siguientes fracciones de azúcar modificadas y/o las siguientes nucleobases modificadas pueden incorporarse en oligonucleótidos antisentido y/o sentido modificados.

20 1. *Fracciones de azúcares modificadas*

En determinadas modalidades, una fracción de azúcar modificada es una fracción de azúcar modificada no bicíclica. En determinadas modalidades, una fracción de azúcar modificada es una fracción de azúcar bicíclica o tricíclica. En determinadas modalidades, una fracción de azúcar modificada es un sustituto de azúcar. Los sustitutos de azúcar pueden comprender una o más sustituciones correspondientes a las de otros tipos de fracciones de azúcar modificadas. En determinadas modalidades, una fracción de azúcar modificada es una fracción de azúcar ribosilo modificada. En determinadas modalidades, una fracción de azúcar modificada es una fracción de azúcar 2'-desoxifuranosilo.

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas son fracciones de azúcar furanosilo modificadas no bicíclicas que comprenden uno o más sustituyentes acíclicos, incluidos, entre otros, sustituyentes en las posiciones 2', 3', 4' y/o 5'. En determinadas modalidades, la fracción de azúcar furanosilo es una fracción de azúcar ribosilo. En determinadas modalidades, uno o más sustituyentes que no forman puentes de las fracciones de azúcares modificadas no bicíclicas son ramificados.

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas no bicíclicas comprenden un grupo sustituyente en la posición 2'. Ejemplos de grupos sustituyentes aptos para la posición 2' de fracciones de azúcar modificadas incluyen, entre otros: 2'-F, 2'-OCH₃ ("OMe" u "O-metilo") y 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("MOE" u "O-metoxietilo"). En determinadas modalidades, los grupos 2'-sustituyentes se seleccionan 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(CH₂)₂SCH₃,

O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) o OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n), en donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo amino protector, o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, -O(CH₂)₂ON(CH₃)₂ ("DMAOE"), o 2'-O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ ("DMAEOE"). Los métodos sintéticos para algunos de estos grupos sustituyentes 2' se pueden encontrar, por ejemplo, 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. Determinadas modalidades de estos grupos sustituyentes en 2' pueden sustituirse además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre: hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro (NO₂), tiol, tioalcoxi, tioalquilo, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo.

En determinadas modalidades, un nucleósido modificado no bicíclico 2'-sustituido comprende una fracción de azúcar que comprende un grupo 2'-sustituyente que no forma puentes seleccionado de: F, NH₂, N₃, OCF₃, OCH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂CH=CH₂, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂, y acetamida N-sustituida (OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector amino, o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido.

En determinadas modalidades, una fracción de azúcar 2'-sustituida de un nucleósido modificado comprende un grupo 2'-sustituyente seleccionado de: F, OCF₃, OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂, O(CH₂)₂ON(CH₃)₂ ("DMAOE"), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ ("DMAEOE") y OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ ("NMA").

En determinadas modalidades, un nucleósido modificado no bicíclico 2'-sustituido comprende una fracción de azúcar que comprende un grupo 2'-sustituyente que no forma puentes seleccionado de: F, OCF₃, OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ y OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ ("NMA").

En determinadas modalidades, una fracción de azúcar 2'-sustituida de un nucleósido modificado comprende un grupo 2'-sustituyente seleccionado de: F, OCH₃, y OCH₂CH₂OCH₃.

En determinadas modalidades, las moléculas de azúcar furanosílico modificadas y los nucleósidos que incorporan dichas moléculas de azúcar furanosílico modificadas se definen además mediante configuración isomérica. Por ejemplo, una fracción de azúcar 2'-furanosilo (es decir, fracción de azúcar furanosilo 2'-(H)OH) puede estar en siete configuraciones isoméricas distintas de la configuración β-D-ribosilo natural. Dichas moléculas de azúcar modificadas se describen, por ejemplo, en WO2020/072991, incorporado por referencia en la presente. Una fracción de azúcar 2'-modificada tiene un estereocentro adicional en la posición 2' con respecto a una fracción de azúcar 2'-furanosilo; por lo tanto, dichas fracciones de azúcar tienen un total de dieciséis configuraciones isoméricas posibles. Las fracciones de azúcar furanosilo modificadas descritas en la presente están en la configuración isomérica β-D-ribosilo, a menos que se especifique lo contrario.

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas no bicíclicas comprenden un grupo sustituyente en la posición 4'. Ejemplos de grupos sustituyentes aptos para la posición 4' de fracciones de azúcar modificadas

incluyen, entre otros, alcoxi (por ejemplo, metoxi), alquilo, y los descritos en Manoharan et al., WO 2015/106128.

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas no bicíclicas comprenden un grupo sustituyente en la posición 3'. Ejemplos de grupos
5 sustituyentes aptos para la posición 3' de fracciones de azúcar modificadas incluyen, entre otros, alcoxi (por ejemplo, metoxi), alquilo (por ejemplo, metilo, etilo).

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas no bicíclicas comprenden un grupo sustituyente en la posición 5'. Ejemplos de grupos
10 sustituyentes aptos para la posición 5' de fracciones de azúcar modificadas incluyen, entre otros, vinilo, alcoxi (por ejemplo, metoxi) y alquilo (por ejemplo, metilo (*R* o *S*), etilo).

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas no bicíclicas comprenden más de un sustituyente de azúcar no puente, por ejemplo, fracciones de azúcar 2'-F-5'-metilo, como se describe en Migawa et al.,
15 US2010/0190837, o fracciones de azúcar modificadas 2' y 5' alternativas como se describe en Rajeev et al., US2013/0203836.

En los ácidos nucleicos naturales, los azúcares están enlazados entre sí en la dirección 3' a 5'. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos incluyen una o más fracciones de nucleósido o azúcar enlazados en una posición
20 alternativa, por ejemplo, en 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'. Como se usa en la presente, "nucleósido invertido" significa un nucleótido que tiene un enlace internucleósido no natural, por ejemplo, un enlace internucleósido de 3' a 3' y/o de 5' a 5', como se muestra en la presente.

25 Ciertas fracciones de azúcar modificadas comprenden un sustituyente que une dos átomos del anillo de furanosilo para formar un segundo anillo, lo que resulta en una fracción de azúcar bicíclica. En determinadas modalidades, la fracción de azúcar bicíclica comprende un puente entre los átomos del anillo de furanosa 4' y 2'. Ejemplos de tales sustituyentes de azúcar que forman puentes 4' a
30 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 sus análogos, 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' y sus análogos, 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' y sus análogos, 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2', 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2', 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' y sus análogos), 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 indican la preparación de tales fracciones de
35 azúcar bicíclicas incluyen, entre otras: 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.

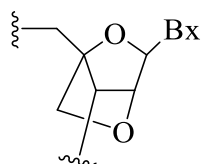
En determinadas modalidades, dichos puentes de 4' a 2' comprenden independientemente de 1 a 4 grupos enlazados seleccionados independientemente
45 de: -[C(R_a)(R_b)]_n-, -[C(R_a)(R_b)]_n-O-, C(R_a)=C(R_b)-, C(R_a)=N-, C(=NR_a)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R_a)₂-, -S(=O)_x-, y N(R_a)-; en donde: *x* es 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 C_1 - C_{12} alquilo, alquilo C_1 - C_{12} sustituido, alquenoilo C_2 - C_{12} , alquenoilo C_2 - C_{12} sustituido, alquinoilo C_2 - C_{12} , alquinoilo C_2 - C_{12} sustituido, arilo C_5 - C_{20} , arilo C_5 - C_{20} sustituido, radical heterociclo, radical heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C_5 - C_7 , radical alicíclico C_5 - C_7 sustituido, halógeno, OJ^1 , NJ^1J^2 , SJ^1 , N_3 , $COOJ^1$, acilo ($C(=O)$ -H), acilo sustituido, CN, sulfonilo ($S(=O)_2$ - J^1), o sulfoxilo ($S(=O)$ - J^1); y cada J^1 y J^2 es, independientemente, H, alquilo C_1 - C_{12} , alquilo C_1 - C_{12} sustituido, alquenoilo C_2 - C_{12} , alquenoilo C_2 - C_{12} sustituido, alquinoilo C_2 - C_{12} , alquinoilo C_2 - C_{12} sustituido, arilo C_5 - C_{20} , arilo C_5 - C_{20} sustituido, acilo ($C(=O)$ -H), acilo sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C_1 - C_{12} , aminoalquilo C_1 - C_{12} sustituido, o un grupo protector.

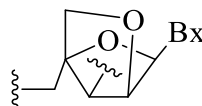
Se conocen en la técnica otras fracciones de azúcares bicíclicos, véase, por ejemplo:

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.

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar bicíclico y los nucleósidos que incorporan tales fracciones de azúcar bicíclico se definen además por configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido LNA (descrito en la presente) puede estar en la configuración α -L o en la configuración β -D.



LNA (β -D-configuration)
bridge = 4'-CH₂-O-2'



α -L-LNA (α -L-configuration)
bridge = 4'-CH₂-O-2'

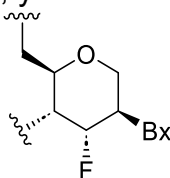
Se han incorporado nucleósidos bicíclicos α -L-metilenoxi (4'-CH₂-O-2') o α -L-LNA en oligonucleótidos que mostraron actividad antisentido (Frieden *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372). Se ha demostrado que la adición de ácidos nucleicos bloqueados a los ARNip aumenta la estabilidad del ARNip en el suero y reduce los efectos fuera del objetivo (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 la presente, las descripciones generales de los nucleósidos bicíclicos incluyen ambas configuraciones isoméricas. Cuando las posiciones de nucleósidos bicíclicos específicos (por ejemplo, LNA o cEt) se identifican en las modalidades ejemplificadas en la presente, están en la configuración β -D, a menos que se especifique lo contrario.

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas comprenden uno o más sustituyentes de azúcar que no forman puente y uno o más sustituyentes de azúcar que forman puente (por ejemplo, azúcares sustituidos en 5' y con puente en 4'-2').

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas son sustitutos de azúcar. En determinadas modalidades de este tipo, el átomo de oxígeno de la fracción de azúcar se reemplaza, por ejemplo, con un átomo de

azufre, carbono o nitrógeno. En determinadas modalidades de este tipo, dichas fracciones de azúcar modificadas también comprenden sustituyentes que forman puentes y/o no forman puentes, tal como se describe en la presente. Por ejemplo, ciertos sustitutos de azúcar comprenden un átomo de 4'-azufre y una sustitución en la posición 2' y/o en la posición 5'

- En determinadas modalidades, los sustitutos de azúcar comprenden anillos con un número de átomos distinto de 5. Por ejemplo, en determinadas modalidades, un sustituto de azúcar comprende un tetrahidropirano ("THP") de seis miembros, donde X es O-C(R₁R₂), p es 1, Z es C(G₁G₂), y m es 0. Tales tetrahidropiranos pueden modificarse o sustituirse adicionalmente. Los nucleósidos que comprenden dichos tetrahidropiranos modificados incluyen, entre otros, el ácido nucleico de hexitol ("HNA"), el ácido nucleico de altritol (G₁=OH; G₂=H; "ANA"), y HNA de flúor:



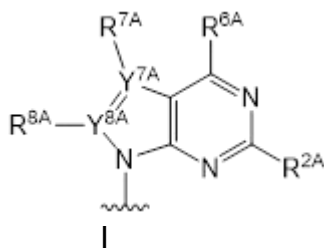
FHNA

- (G₁=F; G₂=H; "FHNA", véase e.g., Egli, M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133(41), 16642-16649; Swayze et al., U.S. 8,088,904; y Swayze et al., U.S. 8,440,803); FHNA también puede denominarse F-THP o 3'-fluoro tetrahidropirano o 3'-FHNA), cada uno de los cuales se incorpora a este documento mediante referencia.

Nucleobases modificadas

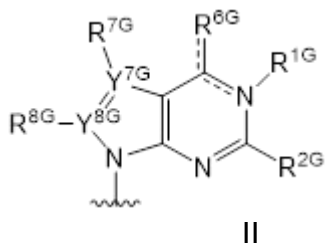
- En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una nucleobase no modificada. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una nucleobase modificada. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que no comprenden una nucleobase, denominados nucleósidos abásicos. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados no contienen nucleósidos abásicos. En determinadas 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) no modificada, timina (T) no modificada, citosina (C) no modificada, uracilo (U) no modificado o guanina (G) no modificada. Una nucleobase modificada es un grupo de átomos distintos de A, T, C, U o G no modificados capaces de aparearse con al menos otra nucleobase. Una 5-metilcitosina es un ejemplo de una nucleobase modificada. Una base universal es una nucleobase modificada que puede aparearse con cualquiera de las cinco nucleobases no modificadas.

A menos que se indique lo contrario, la adenina modificada tiene la estructura (I):



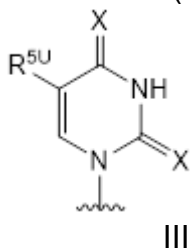
en donde: R^{2A} es H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, tioalquilo C₁-C₆, o tioalquilo C₁-C₆ sustituido, alquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ sustituido; R^{6A} es H, N(R^a)(R^b), acetilo, formilo u O-fenilo; Y^{7A} es N y R^{7A} está ausente o es alquilo C₁-C₆; o Y^{7A} es C y R^{7A} se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, o N(R^a)(R^b); Y^{8A} es N y R^{8A} está ausente, o Y^{8A} es C y R^{8A} se selecciona entre H, un halógeno, OH, alquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ sustituido; R^a y R^b se seleccionan independientemente entre 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; excluyendo donde Y^{7A} es N; Y^{8A} es C, R^{8A} es H, R^{2A} es H, y R^{6A} es NH₂ (adenina no modificada)..

A menos que se indique lo contrario, la guanina modificada tiene la estructura (II):



en donde: R^{2G} es N(R^a)(R^b); R^{6G} es oxo y R^{1G} es H, o R^{6G} se selecciona entre 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 entre H, alquilo C₁-C₆, o N(R^a)(R^b); Y^{8G} es N y R^{8G} está ausente, o Y^{8G} es C y R^{8G} se selecciona entre H, un halógeno, OH, alquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ sustituido; R^a y R^b se seleccionan independientemente entre 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; excluyendo donde Y^{7G} es N; Y^{8G} es C, R^{8G} es H, R^{2G} es NH₂, y R^{6G} es =O (guanosina no modificada).

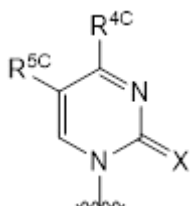
A menos que se indique lo contrario, la timina modificada o uracilo modificado tiene la estructura (III):



en donde: X se selecciona de O o S y R^{5U} se selecciona de H, OH, halógeno, alquilo O-C₁-C₂₀, alquilo O-C₁-C₁₂ sustituido, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₁-C₁₂, alqueno C₁-C₁₂ sustituido, alquino C₁-C₁₂, alquino C₁-C₁₂

sustituido; en donde si cada X es O, R^{5U} no es H o CH₃ (uracilo no modificado y timina no modificada, respectivamente).

A menos que se indique lo contrario, la citosina modificada tiene la estructura (IV):



IV

5 en donde: X se selecciona entre O o S, R^{4C} es N(R^a)(R^b); R^{5C} se selecciona entre 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
10 seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆ sustituido, alquinilo C₁-C₁₂, alquinilo C₁-C₁₂ sustituido; acetilo, formilo, o juntos forman un heterociclo de 5-7 miembros; excluyendo donde X es O, R^{4C} es NH₂ y R^{5C} es H (citosina no modificada).

15 En determinadas modalidades, las nucleobases modificadas de un oligonucleótido modificado se selecciona de: pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas, pirimidinas sustituidas con alquilo o alquinilo, purinas sustituidas con alquilo y purinas sustituidas con N-2, N-6 y O-6. En determinadas modalidades, las nucleobases modificadas se seleccionan entre: 5-metilcitosina, 1-
20 metilpseudouridina, 2-aminopropiladenina, 5-hidroximetil citosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-N-metilguanina, 6-N-metiladenina, 2-propiladenina,, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-propinilo (-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 8-sustituidas, 5-halo (particularmente 5-bromo), 5-trifluorometilo, 5-
25 halouracilo, y 5-halocitosina, 7-metilguanina, 7-metiladenina, 2-F-adenina, 2-aminoadenina, 7-deazaguanina, 7-deazaadenina, 3-deazaguanina, 3-deazaadenina, 6-N-benzoiladenina, 2-N-isobutirilguanina, 4-N-benzoilcitosina, 4-N-benzoiluracilo, 5-metil 4-N-benzoilcitosina, 5-metil 4-N-benzoiluracilo, bases universales, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases de tamaño expandido, y
30 basas fluorinadas. Otras nucleobases modificadas incluyen las pirimidinas tricíclicas, 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 que la base de purina o pirimidina se
35 sustituye por otros heterociclos, por ejemplo, 7-deaza-adenina, 7-deazaguanosina, 2-aminopiridina y 2-piridona. Otras nucleobases incluyen las divulgadas por 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 divulgadas en los Capítulos 6 y 15, Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 y 442-
40 443.

Las publicaciones que enseñan la preparación de algunas de las nucleobases modificadas mencionadas anteriormente, así como 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.

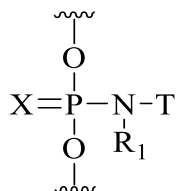
En determinadas modalidades, cada nucleobase de un oligonucleótido modificado se selecciona de A no modificada, G no modificada, C no modificada, T no modificada, U no modificada y mC.

En determinadas modalidades, no hay nucleobases modificadas en un oligonucleótido modificado y cada nucleobase de un oligonucleótido modificado se selecciona entre A no modificada, G no modificada, C no modificada, T no modificada y U no modificada.

2. Enlaces internucleósidos modificados

En determinadas modalidades, los agentes oligoméricos proporcionados en el presente documento comprenden o consisten en un oligonucleótido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico) que comprende al menos un enlace internucleósido modificado. El enlace internucleósido natural del ARN y el ADN es un enlace fosfodiéster 3' a 5'. En determinadas modalidades, los nucleósidos de los oligonucleótidos modificados se unen mediante uno o más enlaces internucleósidos modificados. Las dos clases principales de enlaces internucleósidos se definen por la presencia o ausencia de un átomo de fósforo. Los enlaces internucleósidos representativos que contienen fósforo incluyen, entre otros, los fosfatos, que contienen un enlace fosfodiéster ("P=O") (también denominados enlaces no modificados o naturales), fosfotriesteres, metilfosfonatos, fosforamidatos y fosforotioatos ("P=S"), y fosforoditioatos ("HS-P=S"). Los enlaces internucleósidos representativos que no contienen fósforo incluyen, entre otros, el metilenmetilimino (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), el tiodiéster, el tionocarbamato (-O-C(=O)(NH)-S-); el siloxano (-O-SiH₂-O-); y la N,N'-dimetilhidrazina (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-). Los enlaces internucleosídicos modificados, en comparación con los enlaces fosfato naturales, pueden utilizarse para alterar, normalmente aumentar, la resistencia a las nucleasas del oligonucleótido.

En determinadas modalidades, un enlace internucleósido modificado es cualquiera de los descritos en el documento WO/2021/030778, incorporado por referencia en este documento. En determinadas modalidades, un enlace internucleósido modificado comprende la fórmula:



en donde independientemente para cada enlace internucleósido del oligonucleótido modificado:

X se selecciona entre O o S;

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

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

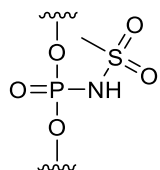
R₂ se selecciona entre un arilo, un arilo sustituido, un heterociclo, un heterociclo sustituido, un heterociclo aromático, un heterociclo aromático sustituido, un diazol, un diazol sustituido, un alcoxi C₁-C₆, un alquilo C₁-C₆, un alquenilo C₁-C₆, un alquinilo C₁-C₆, un alquilo C₁-C₆ sustituido, un alquenilo C₁-C₆ sustituido, un alquinilo C₁-C₆ sustituido y un grupo conjugado;

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

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

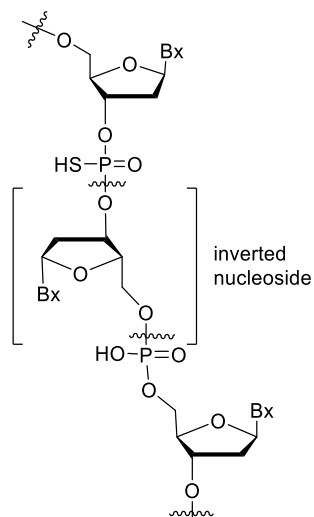
R₅ se selecciona entre OCH₃, OH, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido.

En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado comprende un enlace mesil fosoramidato que tiene una fórmula:



Se han descrito ciertos enlaces internucleósidos con carga reducida (denominados "enlaces internucleósidos neutros"). Tales enlaces neutros internucleósidos incluyen, sin limitación, fosfotriesteres, 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 neutros internucleósidos incluyen enlaces no iónicos que comprenden siloxano (dialquilsiloxano), éster de carboxilato, carboxamida, sulfuro, éster de sulfonato y amidas (Véase, 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 componentes mixtos de N, O, S y CH₂.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos invertidos, como se muestra a continuación:

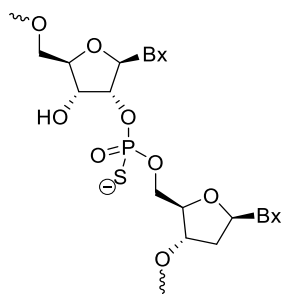


en donde cada Bx representa independientemente cualquier nucleobase.

En determinadas 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 determinadas modalidades, se unen características adicionales (por ejemplo, un grupo conjugado) al nucleósido invertido. Tales nucleósidos invertidos terminales pueden unirse a uno o ambos extremos de un oligonucleótido.

En determinadas modalidades, los nucleósidos invertidos carecen de una nucleobase y se denominan en el presente documento azúcares invertidos. En determinadas modalidades, una fracción de azúcar invertida es terminal (es decir, unida al último nucleósido en un extremo de un oligonucleótido) y por lo tanto solo estará presente un enlace internucleósido anterior. En ciertas tales modalidades, se unen características adicionales (por ejemplo, un grupo conjugado) a la fracción de azúcar invertida. Una fracción de azúcar invertida terminal se puede unir a uno o ambos extremos de un oligonucleótido.

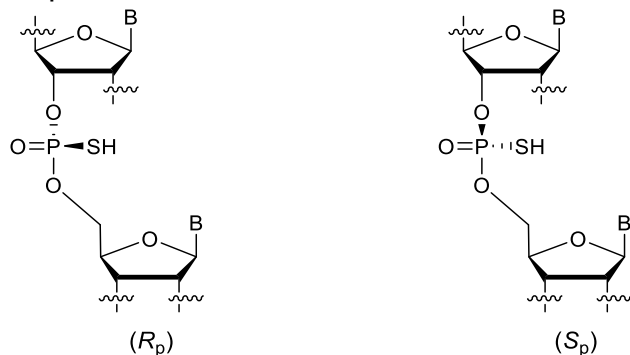
En determinadas modalidades, los nucleósidos están enlazados 2' a 5' en lugar del enlace 3' a 5' estándar. Dicho enlace se ilustra a continuación.



en donde cada Bx representa cualquier nucleobase.

En determinadas modalidades, los enlaces internucleósidos tienen al menos un centro quiral. En tales modalidades, un átomo quiral puede prepararse como una mezcla racémica, o como enantiómeros separados. Los enlaces internucleósidos representativos que tienen un centro quiral incluyen, entre otros, alquilfosfonatos, mesil fosforamidatos y fosfortioatos.

El enlace internucleósido fosfortioato comprende un centro quiral. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados que comprenden fosfortioatos (R_p) y/o (S_p) comprenden una o más de las siguientes fórmulas, respectivamente, en donde "B" indica una nucleobase:



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 enlaces que contienen centros quirales en configuraciones estereoquímicas particulares. En determinadas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados comprenden uno o más enlaces internucleósidos fosforotioato en donde todos los enlaces internucleósidos fosforotioato son estereoaleatorios. Tales oligonucleótidos modificados pueden generarse mediante métodos sintéticos que dan como resultado una selección aleatoria de la configuración estereoquímica de cada enlace fosforotioato. No obstante, cada fosforotioato individual de cada molécula de oligonucleótido individual tiene una estereoconfiguración definida. En determinadas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados se enriquecen para oligonucleótidos modificados que comprenden uno o más enlaces internucleosídicos fosforotioato particulares en una configuración estereoquímica particular, seleccionada independientemente. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos 65 % de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos 70 % de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos 80 % de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos 90 % de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato particular está presente en al menos 99 % de las moléculas de la población. Estas poblaciones quiralmente enriquecidas de oligonucleótidos modificados se pueden generar utilizando métodos sintéticos conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos descritos en Oka et al., JACS 125, 8307 (2003), Wan et al. *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014) y WO 2017/015555. Como se usa en la presente, "quiralmente enriquecida" 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 contienen una configuración estereoquímica particular en un centro quiral particular es mayor que el número o porcentaje de moléculas que se espera que contengan 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 la presente. Las poblaciones quiralmente enriquecidas de moléculas que tienen múltiples centros quirales dentro de cada molécula pueden contener uno o más centros quirales estereoaleatorios. En determinadas modalidades, las moléculas son oligonucleótidos modificados. En determinadas modalidades, las moléculas son agentes oligoméricos que comprenden un oligonucleótido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico). En determinadas modalidades, el centro quiral se encuentra en el átomo de fósforo de un enlace internucleósido de fosforotioato. En determinadas modalidades, una población de oligonucleótidos modificados se enriquece en oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato indicado en la

configuración (Sp). En determinadas modalidades, una población de oligonucleótidos modificados se enriquece en oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato en la configuración (Rp). A menos que se indique lo contrario, los enlaces internucleósidos quirales de los oligonucleótidos modificados descritos en la presente pueden ser estereoaleatorios o estar en una configuración estereoquímica particular. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados de una población quiralmente enriquecida están enriquecidos con fracciones de azúcar β -D ribosilo, y todos los enlaces internucleósidos de fosforotioato son estereoaleatorios. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados de una población quiralmente enriquecida están enriquecidos en fracciones de azúcar β -D ribosilo, al menos un enlace internucleósido de fosforotioato particular en una configuración estereoquímica particular está enriquecido. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados de una población quiralmente enriquecida están enriquecidos con fracciones de azúcar β -D ribosilo, y todos los enlaces internucleósidos de fosforotioato son estereoaleatorios. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados de una población quiralmente enriquecida están enriquecidos para ambas fracciones de azúcar β -D ribosilo y al menos un enlace internucleósido de fosforotioato particular en una configuración estereoquímica particular está enriquecido.

B. Motivos

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden una fracción de azúcar modificada. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden una nucleobase modificada. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más enlaces nucleósidos modificados. En determinadas modalidades, las fracciones 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 determinadas modalidades, los patrones de las fracciones de azúcar, nucleobases y enlaces internucleósidos son independientes entre sí. Así, un oligonucleótido modificado puede describirse por su motivo de azúcar, motivo de nucleobase y/o motivo de enlace internucleósido (tal como se utiliza en este documento, el motivo de nucleobase describe las modificaciones de las nucleobases independientes de la secuencia de nucleobases).

1. *Motivos de azúcar*

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos comprenden uno o más tipos de azúcar modificado y/o fracción de azúcar no modificada dispuestos a lo largo del oligonucleótido o región de este en un patrón definido o motivo de azúcar. En ciertos casos, tales motivos de azúcar incluyen, entre otros, a cualquiera de las modificaciones de azúcar analizadas en la presente. En determinadas modalidades, la fracción de azúcar de al menos un nucleósido de un compuesto oligomérico antisentido es una fracción de azúcar modificada. En determinadas modalidades, la fracción de azúcar de al menos un nucleósido de un compuesto oligomérico sentido es una fracción de azúcar modificada.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una región que tiene un motivo de azúcar totalmente modificado. En dichas modalidades, cada nucleósido de la región totalmente modificada del oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada. En determinadas modalidades, cada nucleósido de todo el oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten en una región que tiene un motivo de azúcar totalmente modificado, en donde cada nucleósido dentro de la región totalmente modificada comprende la misma fracción de azúcar modificada, denominada en este documento motivo de azúcar uniformemente modificado. En determinadas modalidades, un oligonucleótido totalmente modificado es un oligonucleótido uniformemente modificado. En determinadas modalidades, cada nucleósido de un oligonucleótido uniformemente modificado comprende la misma modificación en 2'. En determinadas modalidades, nucleósido por medio de un oligonucleótido uniformemente modificado comprende la misma modificación en 2', resultando en una alternancia de modificaciones en 2'. En determinadas modalidades, los nucleósidos vecinos comprenden diferentes modificaciones en 2', y nucleósido por medio de un oligonucleótido uniformemente modificado comprende la misma modificación en 2', dando como resultado un motivo de modificación en 2' uniforme y alternante.

En determinadas modalidades, al menos un nucleósido de un oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-OMe. En determinadas modalidades, al menos 8 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-OMe. En determinadas modalidades, al menos 10 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-OMe. En determinadas modalidades, al menos 12 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-OMe. En determinadas modalidades, al menos 13 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-OMe. En determinadas modalidades, al menos 14 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-OMe. En determinadas modalidades, al menos 15 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-OMe. En determinadas modalidades, al menos 16 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-OMe. En determinadas modalidades, al menos 17 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-OMe. En ciertas tales modalidades, al menos 18 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-OMe. En ciertas tales modalidades, al menos 20 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-OMe.

En determinadas modalidades, al menos un nucleósido de un oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-F (es decir, un nucleósido modificado 2'-F). En determinadas modalidades, al menos 2 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-F. En determinadas modalidades, al menos 3 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-F. En determinadas modalidades, 4 nucleósidos comprenden una fracción de azúcar 2'-F. En determinadas modalidades, al menos uno, pero no más de cuatro nucleósidos, comprende una fracción de azúcar 2'-F. En determinadas modalidades, 1 o 2 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-F. En determinadas modalidades, 1-3 nucleósidos comprenden fracciones de azúcar 2'-F. En determinadas modalidades,

solo un nucleósido comprende una fracción de azúcar 2'-F. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico antisentido comprende 2 a 4 nucleósidos modificados 2'-F no contiguos. En determinadas modalidades, 4 nucleósidos de un compuesto oligomérico antisentido son nucleósidos modificados 2'-F y ninguno de esos nucleósidos modificados 2'-F son contiguos. En determinadas modalidades, 1, 2, 3 o 4 nucleósidos de un compuesto oligomérico antisentido son nucleósidos modificados 2'-F y cada uno de esos nucleósidos modificados 2'-F no son contiguos. En ciertas tales modalidades, al menos quince de los nucleósidos restantes son nucleósidos modificados 2'-OMe. En determinadas modalidades, un nucleósido de un compuesto oligomérico antisentido es un nucleósido modificado 2'-F y al menos quince de los nucleósidos restantes son nucleósidos modificados 2'-OMe.

En determinadas modalidades, al menos un nucleósido de un oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo que no tiene modificaciones adicionales. En determinadas modalidades, al menos un nucleósido comprende una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, al menos 2 nucleósidos comprenden una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, al menos 3 nucleósidos comprenden una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, al menos 4 nucleósidos comprenden una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, un nucleósido comprende una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, 1 o 3 nucleósidos comprenden una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, 1-3 nucleósidos comprenden una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, tres nucleósidos comprenden una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, 1, 2, 3, o 4 nucleósidos de un compuesto oligomérico antisentido son un nucleósido modificado con azúcar 2'-desoxirribosilo y cada nucleósido modificado 2'-desoxirribosilo es no contiguo. En determinadas modalidades, 1, o 3 nucleósidos de un compuesto oligomérico antisentido son un nucleósido modificado con azúcar 2'-desoxirribosilo y cada nucleósido modificado 2'-desoxirribosil es no contiguo. En determinadas modalidades, ningún nucleósido de un compuesto oligomérico sentido es un nucleósido modificado con azúcar 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, tres nucleósidos de un compuesto oligomérico antisentido son nucleósidos modificados con azúcar 2'-desoxirribosilo y ningún nucleósido de un compuesto oligomérico sentido es un nucleósido modificado 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, un nucleósido de un compuesto oligomérico antisentido es un nucleósido modificado con azúcar 2'-desoxirribosilo y ningún nucleósido de un compuesto oligomérico sentido es un nucleósido modificado 2'-desoxirribosilo.

En determinadas modalidades, se modifica una fracción de azúcar de un compuesto oligomérico antisentido, en donde las modificaciones de azúcar modificadas y/o el sustituto de azúcar se seleccionan de 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe y 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, un motivo de azúcar (de 5' a 3') del compuesto oligomérico antisentido se selecciona entre efyyfyfyyyyyyfyfyyyyyy, efyydyfyyyyyyfyfyyyyyy, efyydyfyyyyyydyfyyyyyy, efyyyyfyyyyyyfyfyyyyyy, efyyfyfyyefyyfyfyyyyyy, efyyfyfyyefyyfyfyyyyyy, efyydyfyyyyyyfyfyyyyyye,

efyyydyyyyyyydydydydyee, efyyydyeyyyyfyfyyyyyee, efyyydyeyyyydydydydyee, efyyydyeyyyydydydydyee, efyyydyeyyyyfyfyyyyyee, efyyyfyyyyyyfyfyyyyee, efyyydyyyyyyyfyfyyyyee, y efyyydyyyyyyydydydyee, donde cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, cada "d" representa una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo, y cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-MOE. En determinadas modalidades, se modifica una fracción de azúcar de un compuesto oligomérico de sentido, en donde la fracción de azúcar modificada se selecciona entre 2'-F, 2'-MOE y 2'-OMe. En determinadas modalidades, un motivo de azúcar (de 5' a 3') de un compuesto oligomérico sentido se selecciona entre: yyyyyyfyffyyyyyyyyyy, yyyyyyyffyyyyyyyyyy, yyyyyyfyfyyyyyyyyyy, eeyyyyyyffyyyyyyyyee, eeyyyyyffyyyyyyyyee, yyyyyyfyffyyyyyyyyyy, yyyyyyfyfyyyyyyyyyy, yyyyyyfyfyyyyyyyyyy, yyyyyyfyfyyyyyyyyyy, eeyyyyyyffyyyyyyyyee, eeyyyyyffyyyyyyyyee, y dyyyyyyfyffyyyyyyyyyy, en donde cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, y cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-MOE.

2. Motivos de nucleobases

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos comprenden nucleobases modificadas y/o no modificadas dispuestas a lo largo del oligonucleótido o región de este en un patrón o motivo definido. En determinadas modalidades, al menos una nucleobase está modificada. En determinadas modalidades, ninguna de las nucleobases está modificada. En determinadas modalidades, se modifica al menos una purina y/o al menos una pirimidina. En determinadas modalidades, se modifica al menos una adenina. En determinadas modalidades, se modifica al menos una guanina. En determinadas modalidades, se modifica al menos una timina. En determinadas modalidades, se modifica al menos un uracilo. En determinadas modalidades, se modifica al menos una citosina. En determinadas modalidades, al menos una de las nucleobases de citosina en un oligonucleótido modificado es 5-metilcitosina. En determinadas modalidades, todas las nucleobases de citosina son 5-metilcitosinas y todas las demás nucleobases del oligonucleótido modificado son nucleobases no modificadas. En determinadas modalidades, una o dos de las nucleobases de citosina son 5-metilcitosinas y todas las demás nucleobases del oligonucleótido modificado son nucleobases no modificadas. En determinadas modalidades, cada nucleobase se selecciona de 5-metilcitosina, citosina no modificada, timina no modificada, uracilo no modificado, adenina no modificada y guanina no modificada. En determinadas modalidades, cada nucleobase se selecciona de 5-metilcitosina, citosina no modificada, timina no modificada, adenina no modificada y guanina no modificada. En determinadas modalidades, cada nucleobase se selecciona de citosina no modificada, timina no modificada, uracilo no modificado, adenina no modificada y guanina no modificada. En determinadas modalidades, cada nucleobase se selecciona de citosina no modificada, timina no modificada, adenina no modificada y guanina no modificada.

3. Motivos de enlaces internucleósidos

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos comprenden enlaces internucleósidos modificados y no modificados dispuestos a lo largo del

oligonucleótido o región de este en un patrón o motivo definido. En determinadas modalidades, cada enlace internucleósido es un enlace internucleósido fosfodiéster ($P=O$). En determinadas modalidades, cada enlace internucleósido de un oligonucleótido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato ($P=S$). En determinadas modalidades, cada enlace internucleósido de un oligonucleótido modificado se selecciona de forma independiente entre un enlace internucleósido de fosforotioato y un enlace internucleósido de fosfodiéster. En determinadas modalidades, cada enlace internucleósido de un oligonucleótido modificado se selecciona independientemente de un enlace internucleósido fosforotioato y un enlace internucleósido fosfodiéster. En determinadas modalidades, cada enlace internucleósido fosforotioato se selecciona de forma independiente entre un fosforotioato estereoaleatorio, un fosforotioato (Sp) y un fosforotioato (Rp).

En determinadas modalidades, al menos un enlace internucleósido del compuesto oligomérico antisentido es un enlace internucleósido modificado. En determinadas modalidades, el enlace internucleósido más sobre 5' (es decir, que une el primer nucleósido del extremo 5' con el segundo nucleósido del extremo 5') está modificado. En determinadas modalidades, se modifican los dos enlaces internucleósidos más sobre 5'. En determinadas modalidades, se modifican el primer o los 2 primeros enlaces internucleósidos desde el extremo 3'. En determinadas modalidades, el enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato.

En determinadas modalidades, los enlaces internucleósidos restantes son todos enlaces internucleósidos fosfodiéster no modificados. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico antisentido tienen un motivo de enlace internucleosídico (de 5' a 3') de: ssooooooooooooooooooss, en donde cada "o" representa un enlace internucleosídico fosfodiéster y cada "s" representa un enlace internucleosídico fosforotioato. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico antisentido tienen un motivo de enlace internucleosídico (de 5' a 3') de: ssoosoooooooooooooooooss, en donde cada "o" representa un enlace internucleosídico fosfodiéster y cada "s" representa un enlace internucleosídico fosforotioato. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico antisentido tienen un motivo de enlace internucleosídico (de 5' a 3') de: ssoosooooooooosoooooooooss, en donde cada "o" representa un enlace internucleosídico fosfodiéster y cada "s" representa un enlace internucleosídico fosforotioato. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico antisentido tienen un motivo de enlace internucleosídico (de 5' a 3') de: ssooooooooooooooooooss, en donde cada "o" representa un enlace internucleosídico fosfodiéster y cada "s" representa un enlace internucleosídico fosforotioato. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico antisentido tienen un motivo de enlace internucleosídico (de 5' a 3') de: ssoosoooooooooooooooooss, en donde cada "o" representa un enlace internucleosídico fosfodiéster y cada "s" representa un enlace internucleosídico fosforotioato. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico antisentido tienen un motivo de enlace internucleosídico (de 5' a 3') de: ssoosooooooooosoooooooooss, en donde cada "o" representa un enlace internucleosídico fosfodiéster y cada "s" representa un enlace internucleosídico fosforotioato.

En determinadas modalidades, al menos un enlace internucleósido del compuesto oligomérico sentido es un enlace internucleósido modificado. En determinadas modalidades, el enlace internucleósido más sobre 5' (es decir, que une el primer nucleósido del extremo 5' con el segundo nucleósido del extremo 5') está modificado. En determinadas modalidades, se modifican los dos enlaces internucleósidos más sobre 5'. En determinadas modalidades, se modifican el primer o los 2 primeros enlaces internucleósidos desde el extremo 3'. En determinadas modalidades, el enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato. En determinadas modalidades, los enlaces internucleósidos restantes son todos enlaces fosfodiéster no modificados. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico sentido tienen un motivo de enlace internucleosídico (de 5' a 3') de: ssoooooooooooooooooss, en donde cada "o" representa un enlace internucleosídico fosfodiéster y cada "s" representa un enlace internucleosídico fosforotioato. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico sentido tienen un motivo de enlace internucleosídico (de 5' a 3') de: ssoooooooooooooooooss, en donde cada "o" representa un enlace internucleosídico fosfodiéster y cada "s" representa un enlace internucleosídico fosforotioato. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico sentido tienen un motivo de enlace internucleosídico (de 5' a 3') de: ssoooooooooooooooooss, en donde cada "o" representa un enlace internucleosídico fosfodiéster y cada "s" representa un enlace internucleosídico fosforotioato. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico sentido tienen un motivo de enlace internucleosídico (de 5' a 3') de: ssoooooooooooooooooss, en donde cada "o" representa un enlace internucleosídico fosfodiéster y cada "s" representa un enlace internucleosídico fosforotioato. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico sentido tienen un motivo de enlace internucleosídico (de 5' a 3') de: osoooooooooooooooooss, en donde cada "o" representa un enlace internucleosídico fosfodiéster y cada "s" representa un enlace internucleosídico fosforotioato.

C. Longitudes

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 evaluó una serie de oligonucleótidos de 13-25 nucleobases de longitud para determinar su capacidad de inducir la escisión de un ARN diana en un modelo de inyección en ovocitos. Los oligonucleótidos de 25 nucleobases de longitud con 8 u 11 bases emparejadas incorrectamente cerca de los extremos de los oligonucleótidos fueron capaces de dirigir la escisión específica del ARN diana, aunque en menor medida que los oligonucleótidos que no contenían emparejamientos incorrectos. De manera similar, se logró una escisión específica de la diana con el uso de oligonucleótidos de 13 nucleobases, incluso aquellos con 1 o 3 emparejamientos incorrectos.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos (incluidos los oligonucleótidos modificados) pueden tener cualquiera de una variedad de rangos

de longitudes. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos consisten en nucleósidos enlazados de X a Y, donde X representa el menor número de nucleósidos en el rango e Y representa el mayor número de nucleósidos en el rango. En ciertas tales modalidades, X e Y se seleccionan independientemente entre 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 determinadas 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.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) comprenden 16 nucleósidos enlazados que no tienen más de 1 a 3 emparejamientos incorrectos con respecto a una secuencia diana. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) comprenden 17 nucleósidos enlazados que no tienen más de 1 a 3 emparejamientos incorrectos con respecto a una secuencia diana. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) comprenden 18 nucleósidos enlazados que no tienen más de 1 a 3 emparejamientos incorrectos con respecto a una secuencia diana. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) comprenden 19 nucleósidos enlazados que no tienen más de 1 a 3 emparejamientos incorrectos con respecto a una secuencia diana. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) comprenden 20 nucleósidos enlazados que no tienen más de 1 a 3 emparejamientos incorrectos con respecto a una secuencia diana. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) comprenden 21 nucleósidos enlazados que no tienen más de 1 a 3 emparejamientos incorrectos con respecto a una secuencia diana. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos

los compuestos oligoméricos antisentido) comprenden 22 nucleósidos enlazados que no tienen más de 1 a 3 emparejamientos incorrectos con respecto a una secuencia diana. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) comprenden 23 nucleósidos enlazados que no tienen más de 1 a 3 emparejamientos incorrectos con respecto a una secuencia diana.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) consisten en 16 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) consisten en 17 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) consisten en 18 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) consisten en 19 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) consisten en 20 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) consisten en 21 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) consisten en 22 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (incluidos los compuestos oligoméricos antisentido) consisten en 23 nucleósidos enlazados.

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 12-30 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 17-25 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 17-23 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 17-21 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 18-30 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 20-30 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 21-30 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 23-30 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 18-25 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 20-22 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 21-23 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 23-24 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 20 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 21 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 22 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 23 nucleósidos enlazados.

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 12-30 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 16-25 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 16-23 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 16-21 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 16-30 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 18-30 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 19-30 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 16-25 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 18-25 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 18-20 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 19-21 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 18 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 19 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 20 nucleósidos enlazados. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 21 nucleósidos enlazados.

D. Modificaciones oligoméricas

Los agentes oligoméricos proporcionados comprenden una o más modificaciones, por ejemplo, azúcar, nucleobase, enlace internucleósido, y/o combinaciones de estos, incorporados a un oligonucleótido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico). En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado se caracteriza por uno o más motivos de modificación y longitud total. En determinadas modalidades, cada uno de dichos parámetros son independientes entre sí. Así, a menos que se indique lo contrario, cada enlace internucleósido de un oligonucleótido que tiene una o más fracciones de azúcar modificadas y/o motivo de azúcar, independientemente, está modificado o no modificado y puede o no seguir el patrón de modificación de las modificaciones de azúcar. Por ejemplo, los enlaces internucleósidos dentro de regiones de un oligonucleótido que comprende ciertas modificaciones de azúcar pueden ser iguales o diferentes entre sí y pueden ser iguales o diferentes de los enlaces internucleósidos de la región del oligonucleótido modificado que comprende modificaciones de azúcar diferentes. Asimismo, dichos oligonucleótidos modificados pueden comprender una o más nucleobases modificadas independientes del patrón de las modificaciones de azúcar e independientes de los enlaces internucleósidos. A menos que se indique específicamente, todas las modificaciones son independientes de la secuencia de nucleobases. Además, cada modificación, ya sea enlace internucleósido, fracción de azúcar modificada, nucleobase modificada, de un compuesto oligomérico antisentido es independiente de cada modificación de un compuesto oligomérico sentido que se une a él, a menos que se indique específicamente lo contrario.

E. Secuencia de nucleobases

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (por ejemplo, compuestos oligoméricos) se describen además por su secuencia de nucleobases.

5 En determinadas modalidades, los oligonucleótidos de compuestos oligoméricos tienen una secuencia de nucleobases que es complementaria a un segundo oligonucleótido o a un ácido nucleico de referencia identificado, tal como un ácido nucleico diana. En determinadas modalidades de este tipo, una región de un oligonucleótido tiene una secuencia de nucleobases que es complementaria a un
10 segundo oligonucleótido o a un ácido nucleico de referencia identificado, tal como un ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, la secuencia de nucleobases de una región o de toda la longitud 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, tal como un ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, un primer
15 compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del primer compuesto oligomérico comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 nucleobases de la secuencia de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NO: 2-5.

20 II. Dúplex oligoméricos

En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico proporcionado en este documento comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una secuencia en un ácido nucleico diana APOC3 apareado con un segundo compuesto oligomérico para formar un dúplex
25 oligomérico. Dicho dúplex oligomérico comprende un primer compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una porción complementaria a una secuencia en un ácido nucleico diana APOC3 y un segundo compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una porción complementaria al primer compuesto oligomérico. En determinadas
30 modalidades, el primer compuesto oligomérico de un dúplex oligomérico comprende o consiste en (1) un primer oligonucleótido modificado y opcionalmente un grupo conjugado y/o un grupo terminal; y el segundo compuesto oligomérico del dúplex oligomérico comprende o consiste en (2) un segundo oligonucleótido modificado y opcionalmente un grupo terminal y/o un grupo conjugado. Uno o
35 ambos compuestos oligoméricos de un dúplex oligomérico pueden comprender un grupo conjugado. Uno o ambos compuestos oligoméricos de un dúplex oligomérico pueden comprender un grupo terminal. Los oligonucleótidos de cada compuesto oligomérico de un dúplex oligomérico pueden incluir nucleósidos salientes no complementarios o no apareados. En determinadas modalidades, los nucleósidos salientes no complementarios o no apareados son adenosina o timina. En
40 determinadas modalidades, los dos oligonucleótidos tienen al menos un emparejamiento incorrecto entre sí. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es un agente antisentido.

En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico comprende un primer
45 compuesto oligomérico que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 28 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases

del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5; y un segundo compuesto oligomérico que comprende un segundo oligonucleótido modificado que

5 consiste en 15 a 25 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado comprende al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20 o al menos 21 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8 y en donde cada uno de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado comprende una

10 fracción de azúcar modificada o un sustituto de azúcar y en donde no más del 22 %, no más del 20 %, no más del 18 %, no más del 15 %, no más del 10 % o no más del 5 % de los nucleósidos modificados en el primer oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F y cada uno de los nucleósidos del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada o un

15 sustituto de azúcar y en donde no más del 25 %, no más del 20 %, no más del 18 %, no más del 16 %, no más del 14 %, no más del 12 % o no más del 10 % de los nucleósidos modificados en el segundo oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es un agente antisentido. En determinadas modalidades, el primer compuesto

20 oligomérico del dúplex oligomérico es un agente antisentido, en donde el primer oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, el segundo compuesto oligomérico del dúplex oligomérico es un agente sentido, en donde el segundo oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico sentido. En determinadas modalidades, el primer

25 oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi antisentido en donde no más de 22%, no más de 20%, no más de 18%, no más de 16%, no más de 14%, no más de 12%, no más de 10% o no más de 7% de los nucleósidos modificados en el dúplex oligomérico comprenden una fracción de azúcar modificada que comprende una modificación 2'-F. En determinadas modalidades, el segundo oligonucleótido

30 modificado es un oligonucleótido de ARNi sentido. En determinadas modalidades, la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado es al menos 90%, 95% o 100% complementaria a la secuencia de nucleobases de una porción de igual longitud del primer oligonucleótido modificado.

En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico comprende un primer

35 compuesto oligomérico que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 28 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o 23 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5; y un segundo compuesto

40 oligomérico que comprende un segundo oligonucleótido modificado que consiste en 15 a 25 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado comprende al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20 o al menos 21 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8 y en donde cada uno de los

45 nucleósidos del primer oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar y el primer oligonucleótido modificado

comprende al menos un nucleósido modificado y no más de cuatro nucleósidos modificados del primer oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F, y cada uno de los nucleósidos del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar y al menos un nucleósido modificado y no más de cuatro nucleósidos modificados del segundo oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F. En determinadas modalidades, el primer compuesto oligomérico es un agente antisentido, en donde el primer oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, el segundo compuesto oligomérico es un agente sentido, en donde el segundo oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico sentido. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi antisentido. En determinadas modalidades, el segundo oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi sentido. En determinadas modalidades, la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado comprende una región complementaria de al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, o 21 nucleobases que es 100% complementaria a la secuencia de nucleobases de una porción igual del primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% complementaria a la secuencia de nucleobases de una porción igual del primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es un agente antisentido. En determinadas modalidades, la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado comprende una región complementaria de al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, o 21 nucleobases que es 100% complementaria a la secuencia de nucleobases de una porción igual del primer oligonucleótido modificado; y la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% complementaria a la secuencia de nucleobases de una porción igual del primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es un agente antisentido, en donde no más de tres nucleósidos, no más de cuatro nucleósidos, no más de cinco nucleósidos, no más de seis nucleósidos, no más de siete nucleósidos, o no más de ocho nucleósidos en el dúplex oligomérico comprenden una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende un flúor.

En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico comprende un primer compuesto oligomérico que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 28 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20 o al menos 21 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5; y un segundo compuesto oligomérico que comprende un segundo oligonucleótido modificado que consiste en 15 a 25 nucleósidos unidos, en donde la secuencia de nucleobases del

segundo oligonucleótido modificado comprende al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o al menos 20 nucleobases contiguas, la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8; en donde cada uno de los

5 nucleósidos del primer oligonucleótido modificado independientemente y el segundo oligonucleótido modificado independientemente comprende una fracción de azúcar modificada o un sustituto de azúcar seleccionado independientemente entre 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe y 2'-desoxirribosilo, y en donde al menos un nucleósido modificado y no más de cuatro nucleósidos modificados del primer oligonucleótido

10 modificado comprenden una modificación 2'-F, y al menos un nucleósido modificado y no más de cuatro nucleósidos modificados del segundo oligonucleótido modificado comprenden una modificación 2'-F. En determinadas modalidades, el primer compuesto oligomérico es un agente antisentido, en donde el primer oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico antisentido. En

15 determinadas modalidades, el segundo compuesto oligomérico es un agente sentido, en donde el segundo oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico sentido. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi antisentido, y el segundo oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi sentido. En determinadas modalidades,

20 la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado es al menos 95% o 100% complementaria a la secuencia de nucleobases de una porción de igual longitud del primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es un agente antisentido en donde no más de tres nucleósidos, no más de cuatro nucleósidos, no más de cinco nucleósidos, no más

25 de seis nucleósidos, no más de siete nucleósidos, o no más de ocho nucleósidos en el dúplex oligomérico comprenden una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende un flúor.

En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico comprende un primer compuesto oligomérico que comprende un primer oligonucleótido modificado que

30 consiste en 18 a 28 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20 o al menos 21 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5; y un segundo

35 compuesto oligomérico que comprende un segundo oligonucleótido modificado que consiste en 15 a 25 nucleósidos unidos, en donde la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado comprende al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o al menos 20 nucleobases contiguas, la secuencia de

40 nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8; en donde cada uno de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado independientemente y el segundo oligonucleótido modificado independientemente comprende una fracción de azúcar modificada o un sustituto de azúcar seleccionado independientemente entre 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe y 2'-desoxirribosilo, en donde solo un nucleósido o solo

45 tres nucleósidos del primer oligonucleótido modificado son 2'-desoxinucleósido y ningún nucleósido del segundo oligonucleótido modificado es 2'-desoxinucleósido;

en donde una o dos de las fracciones de azúcar modificadas y/o sustitutos de azúcar comprenden una modificación 2'-F en el primer oligonucleótido modificado, y dos nucleósidos modificados del segundo oligonucleótido modificado comprenden una modificación 2'-F. En determinadas modalidades, el primer compuesto

5 oligomérico es un agente antisentido, en donde el primer oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico antisentido que comprende un grupo terminal 5'. En determinadas modalidades, el segundo compuesto oligomérico es un agente sentido, en donde el segundo oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico sentido opcionalmente conjugado con una fracción de direccionamiento

10 celular. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi antisentido, y el segundo oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi sentido. En determinadas modalidades, la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado es al menos 95% o 100% complementaria a la secuencia de nucleobases de una porción de igual longitud del

15 primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es un agente antisentido en donde no más de tres nucleósidos, no más de cuatro nucleósidos o no más de cinco nucleósidos en el dúplex oligomérico comprenden una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende un flúor.

20 En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico comprende un primer compuesto oligomérico que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 28 nucleósidos unidos, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 10, al menos 11, al menos

25 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20 o al menos 21 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5; y un segundo compuesto oligomérico que comprende un segundo oligonucleótido modificado que consiste en 15 a 25 nucleósidos unidos, en donde la secuencia de nucleobases del

30 segundo oligonucleótido modificado comprende al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o al menos 20 nucleobases contiguas, la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8; en donde cada uno de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado independientemente y el

35 segundo oligonucleótido modificado independientemente comprende una fracción de azúcar modificada o un sustituto de azúcar seleccionado independientemente entre 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe y 2'-desoxirribosilo, en donde solo un nucleósido del primer oligonucleótido modificado es 2'-desoxinucleósido y ningún nucleósido del segundo oligonucleótido modificado es 2'-desoxinucleósido; en donde tres o cuatro de las fracciones de azúcar modificadas y/o sustitutos de azúcar comprenden una

40 modificación 2'-F en el primer oligonucleótido modificado, y dos, tres o cuatro nucleósidos modificados del segundo oligonucleótido modificado comprenden una modificación 2'-F. En determinadas modalidades, el primer compuesto oligomérico es un agente antisentido, en donde el primer oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico antisentido que comprende un grupo terminal 5'. En

45 determinadas modalidades, el segundo compuesto oligomérico es un agente sentido, en donde el segundo oligonucleótido modificado es un compuesto

oligomérico sentido opcionalmente conjugado con una fracción de direccionamiento celular. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi antisentido, y el segundo oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi sentido. En determinadas modalidades, la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado es al menos 95% o 100% complementaria a la secuencia de nucleobases de una porción de igual longitud del primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es un agente antisentido en donde no más de cinco nucleósidos, no más de seis nucleósidos, no más de siete nucleósidos o no más de ocho nucleósidos en el dúplex oligomérico comprenden una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende un flúor.

En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico comprende un primer compuesto oligomérico que comprende un primer oligonucleótido modificado, en donde el primer oligonucleótido modificado consiste en 21-23 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos una secuencia de nucleobases de 19 bp de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5 con 0, 1, 2 o 3 nucleobases que son diferentes del nucleótido correspondiente en cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5; y un segundo compuesto oligomérico que comprende un segundo oligonucleótido modificado, en donde el segundo oligonucleótido modificado consiste en 19-21 nucleósidos unidos y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos una secuencia de nucleobases 17 bp de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8 que tienen 0, 1, 2 o 3 nucleobases que son diferentes del nucleótido correspondiente en cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8, en donde cada uno de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado de forma independiente y el segundo oligonucleótido modificado de forma independiente comprenden una fracción de azúcar modificada o un sustituto de azúcar seleccionado de forma independiente entre 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe y 2'-desoxirribosilo, en donde tres nucleósidos o ningún nucleósido del primer oligonucleótido modificado es 2'-desoxinucleósido y ningún nucleósido del segundo oligonucleótido modificado es 2'-desoxinucleósido; en donde uno, dos, tres o cuatro de las fracciones de azúcar modificadas y/o sustitutos de azúcar comprenden una modificación 2'-F en el primer oligonucleótido modificado, y dos o cuatro nucleósidos modificados del segundo oligonucleótido modificado comprenden una modificación 2'-F. En determinadas modalidades, el primer compuesto oligomérico es un agente antisentido, en donde el primer oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico antisentido que comprende un grupo terminal 5'. En determinadas modalidades, el segundo compuesto oligomérico es un agente sentido, en donde el segundo oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico sentido opcionalmente conjugado con una fracción de direccionamiento celular. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi antisentido, y el segundo oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi sentido. En determinadas modalidades, la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado es al menos 95% o 100% complementaria a la secuencia de nucleobases de una porción de igual longitud del primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es un agente antisentido, en donde al menos un nucleósido modificado

y no más de cinco nucleósidos, no más de seis nucleósidos, no más de siete nucleósidos o no más de ocho nucleósidos en el dúplex oligomérico comprenden una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende un flúor. En determinadas modalidades, uno o dos de los azúcares modificados y/o

5 sustitutos de azúcar comprenden una modificación 2'-F en el primer oligonucleótido modificado, y dos nucleósidos modificados del segundo oligonucleótido modificado comprenden una modificación 2'-F, y no más de tres nucleósidos en el dúplex oligomérico comprenden una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende un flúor. En determinadas modalidades, tres o cuatro de las

10 fracciones de azúcares modificadas y/o sustitutos de azúcar comprenden una modificación 2'-F en el primer oligonucleótido modificado, y dos o cuatro nucleósidos modificados del segundo oligonucleótido modificado comprenden una modificación 2'-F. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico comprende uno o dos nucleósidos no apareados en uno o ambos extremos, formando uno o

15 dos extremos salientes. En determinadas modalidades, un extremo saliente es uno o dos nucleósidos del compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, un extremo saliente es uno o dos nucleósidos 3' del compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, los dos últimos nucleósidos 3' del compuesto oligomérico antisentido son nucleósidos salientes no apareados

20 con el compuesto oligomérico sentido. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase adenina. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase timina. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes

25 comprenden una nucleobase uridina. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase inosina. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es un agente antisentido en donde no más de cinco nucleósidos, no más de seis nucleósidos, no más de siete nucleósidos o no más de ocho nucleósidos en el dúplex oligomérico

30 comprenden una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende un flúor.

En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico comprende un primer compuesto oligomérico que comprende un primer oligonucleótido modificado, en donde el primer oligonucleótido modificado consiste en 21-23 nucleósidos

35 enlazados y tiene una secuencia de nucleobase que comprende al menos una secuencia de 19 bp de cualquiera de las SEQ ID NO: 11-34, y 51-74, que tiene 0, 1, 2 o 3 emparejamientos incorrectos con una secuencia en una secuencia de ácido nucleico APOC3 diana; y un segundo compuesto oligomérico que comprende un segundo oligonucleótido modificado, en donde el segundo oligonucleótido

40 modificado consiste en 19-21 nucleósidos enlazados, que comprende al menos una secuencia de 19 bp de cualquiera de las SEQ ID NO: 35-49 y 75-89 que tiene 0, 1, 2 o 3 emparejamientos incorrectos con respecto al primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi antisentido, y el segundo oligonucleótido modificado es

45 un oligonucleótido de ARNi sentido. En determinadas modalidades, la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado es al menos 95% o 100%

complementaria a la secuencia de nucleobases de una porción de igual longitud del primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es un agente antisentido en donde cada uno de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado independientemente y del segundo

5 oligonucleótido modificado independientemente comprende una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar seleccionado independientemente de 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe, y 2'-desoxiribosilo, y en donde al menos un nucleósido modificado y no más de cuatro nucleósidos modificados del primer oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F, y al menos un nucleósido modificado y no más

10 de cuatro nucleósidos modificados del segundo oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico comprende uno o dos nucleósidos no apareados en uno o ambos extremos, formando uno o dos extremos salientes. En determinadas modalidades, un extremo saliente es uno o dos nucleósidos del compuesto oligomérico

15 antisentido. En determinadas modalidades, un extremo saliente es uno o dos nucleósidos 3' del compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, los dos últimos nucleósidos 3' del compuesto oligomérico antisentido son nucleósidos salientes no apareados con el compuesto oligomérico sentido. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase adenina. En determinadas modalidades, el

20 último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase timina. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase uridina. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase inosina. En determinadas modalidades, los dos últimos nucleósidos salientes 3' no apareados comprenden una nucleobase timina y una nucleobase inosina. En determinadas modalidades, los dos últimos

25 nucleósidos salientes 3' no apareados comprenden de 5' a 3' una nucleobase timina y una nucleobase inosina. En determinadas modalidades, los dos últimos nucleósidos salientes 3' no apareados comprenden de 5' a 3' una nucleobase inosina y una nucleobase timina. En determinadas modalidades, los dos últimos nucleósidos salientes 3' no apareados comprenden de 5' a 3' una nucleobase adenina y una nucleobase inosina. En determinadas modalidades, los dos últimos

30 nucleósidos salientes 3' no apareados comprenden de 5' a 3' una nucleobase inosina y una nucleobase adenina.

35 En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico comprende un primer compuesto oligomérico que comprende un primer oligonucleótido modificado, en donde el primer oligonucleótido modificado consiste en 21-23 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos una

40 secuencia de 19 bp de cualquiera de las SEQ ID NO: 11-34 que tiene 0, 1, 2 o 3 emparejamientos incorrectos con una secuencia en una secuencia de ácido nucleico APOC3 diana; y un segundo compuesto oligomérico que comprende un segundo oligonucleótido modificado, en donde el segundo oligonucleótido modificado consiste en 19-21 nucleósidos enlazados que comprenden al menos

45 una secuencia de 19 bp de cualquiera de las SEQ ID NO: 35-49, que tiene 0, 1, 2 o 3 emparejamientos incorrectos con respecto al primer oligonucleótido modificado.

En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi antisentido, y el segundo oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi sentido. En determinadas modalidades, la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado es al menos 95% o 100% complementaria a la secuencia de nucleobases de una porción de igual longitud del primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es un agente antisentido en donde cada uno de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado independientemente y del segundo oligonucleótido modificado independientemente comprende una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar seleccionado independientemente de 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe, y 2'-desoxiribosilo, y en donde al menos un nucleósido modificado y no más de cuatro nucleósidos modificados del primer oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F, y al menos un nucleósido modificado y no más de cuatro nucleósidos modificados del segundo oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico comprende uno o dos nucleósidos no apareados en uno o ambos extremos, formando uno o dos extremos salientes. En determinadas modalidades, un extremo saliente es uno o dos nucleósidos del compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, un extremo saliente es uno o dos nucleósidos 3' del compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, los dos últimos nucleósidos 3' del compuesto oligomérico antisentido son nucleósidos salientes no apareados con el compuesto oligomérico sentido. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase adenina. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase timina. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase uridina. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase inosina. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico antisentido comprende un grupo 5'-terminal. En determinadas modalidades, la cadena sentido comprende un grupo conjugado unido al extremo 5' o 3' del compuesto oligomérico sentido.

En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico comprende un primer compuesto oligomérico que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en 19 a 25 nucleósidos enlazados y un segundo compuesto oligomérico que comprende un segundo oligonucleótido modificado que consiste en 16 a 24 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado y la secuencia de nucleobases del segundo oligonucleótido modificado comprenden cada una al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de los siguientes pares seleccionados de un primer compuesto oligomérico seleccionado de cualquiera de las SEQ ID NO: 11-34 y 51-74 y un segundo compuesto oligomérico seleccionado de cualquiera de las SEQ ID NO: 35-49 y 75-89. En determinadas modalidades, el primer compuesto oligomérico es un agente antisentido. En determinadas

modalidades, el primer oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, el segundo compuesto oligomérico es un agente sentido. En determinadas modalidades, el segundo oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico sentido. En determinadas modalidades, el

5 primer oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi antisentido. En determinadas modalidades, el segundo compuesto oligomérico es un agente sentido. En determinadas modalidades, el segundo oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi sentido.

En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico comprende un primer

10 compuesto oligomérico que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en 21 o 23 nucleósidos enlazados y un segundo compuesto oligomérico que comprende un segundo oligonucleótido modificado que consiste en 19 o 21 nucleósidos enlazados, en donde las secuencias de nucleobases del primer oligonucleótido modificado y segundo oligonucleótido modificado consisten en

15 cualquiera de los siguientes pares seleccionados de un primer compuesto oligomérico seleccionado de cualquiera de las SEQ ID NO: 11-34 y un segundo compuesto oligomérico seleccionado de cualquiera de las SEQ ID NO: 35-49. En determinadas modalidades, el primer compuesto oligomérico es un agente antisentido. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado es

20 un compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, el segundo compuesto oligomérico es un agente sentido. En determinadas modalidades, el segundo oligonucleótido modificado es un compuesto oligomérico sentido. En determinadas modalidades, el primer oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi antisentido. En determinadas modalidades, el segundo

25 compuesto oligomérico es un agente sentido. En determinadas modalidades, el segundo oligonucleótido modificado es un oligonucleótido de ARNi sentido. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico comprende uno o dos nucleósidos no apareados en uno o ambos extremos, formando uno o dos extremos salientes. En determinadas modalidades, un extremo saliente es uno o

30 dos nucleósidos 3' del compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, los dos últimos nucleósidos 3' del compuesto oligomérico antisentido son nucleósidos salientes no apareados con el compuesto oligomérico sentido. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase adenina. En determinadas modalidades, el

35 último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase timina. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase uridina. En determinadas modalidades, el último o los dos últimos nucleósidos 3' no apareados salientes comprenden una nucleobase inosina. En determinadas modalidades, el

40 compuesto oligomérico antisentido comprende un grupo 5'-terminal. En determinadas modalidades, la cadena sentido comprende un grupo conjugado unido al extremo 5' o 3' del compuesto oligomérico sentido.

En cualquiera de los dúplex oligoméricos descritos en este documento, al menos un nucleósido del primer oligonucleótido modificado y/o del segundo

45 oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada. Ejemplos de fracciones de azúcar modificados adecuados incluyen, entre otras, un resto de

azúcar bicíclico, tal como un puente 2'-4' seleccionado de $-O-CH_2-$; y $-O-CH(CH_3)-$, y una fracción de azúcar no bicíclico, tal como una fracción de azúcar 2'-MOE, una fracción de azúcar 2'-F, una fracción de azúcar 2'-OMe o una fracción de azúcar 2'-NMA. En determinadas modalidades, al menos un nucleósido del primer oligonucleótido modificado y/o del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, al menos 80%, al menos 90% o 100% de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado y del segundo oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar modificada seleccionada independientemente de 2'-F, 2'-MOE, 2'-Ome y 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, al menos 80%, al menos 90% o 100% de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado y del segundo oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar modificada seleccionada independientemente de 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe y 2'-desoxirribosilo.

En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en este documento, al menos un nucleósido del primer oligonucleótido modificado y/o el segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada y/o sustituto de azúcar. En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en el presente documento, se modifica una fracción de azúcar del primer oligonucleótido modificado, en donde la fracción de azúcar modificada y/o el sustituto de azúcar se selecciona de 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe y 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en el presente documento, un motivo de azúcar (de 5' a 3') del primer oligonucleótido modificado se selecciona de: efyyfyfyyyyyyfyfyyyyyy, efyyfyfyyyyyyfyfyyyyyy, efyyfyfyyyyyydyfyyyyyy, efyyfyfyyyyyyfyfyyyyyy, efyyfyfyyeyyyfyfyyyyyy, efyyfyfyyeyyyfyfyyyyyy, efyyfyfyyyyyyfyfyyyyyy, efyyfyfyyyyyydyfyyyyyy, efyyfyfyyeyyyfyfyyyyyy, efyyfyfyyeyyydyfyyyyyy, efyyfyfyyeyyydyfyyyyyy, efyyfyfyyeyyyfyfyyyyyy, efyyfyfyyyyyyfyfyyyyyy, efyyfyfyyyyyyfyfyyyyyy, y efyyfyfyyyyyydyfyyyyyy, en donde cada 'y' representa una fracción de azúcar 2'-OMe, cada "d" representa una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo, y cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-MOE. En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en el presente documento, se modifica una fracción de azúcar del segundo oligonucleótido modificado, en donde la fracción de azúcar modificada se selecciona entre 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe y 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en el presente documento, un motivo de azúcar (de 5' a 3') del segundo oligonucleótido modificado se selecciona de entre: yyyyyfyfffyfyyyyyy, yyyyyfyfffyfyyyyyy, yyyyyfyfyyfyyyyyy, eeyyyyyfyfffyfyyyyyy, eeyyyyyfyfffyfyyyyyy, yyyyyfyfffyfyyyyyy, yyyyyfyfyyfyyyyyy, yyyyyfyfyyfyyyyyy, yyyyyfyfyyfyyyyyy, eeyyyyyfyfffyfyyyyyy, eeyyyyyfyfffyfyyyyyy, y dyyyyfyfffyfyyyyyy, en donde cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, cada "d" representa una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo y cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-MOE.

En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en este documento, al menos un enlace internucleósido del primer oligonucleótido modificado y/o del segundo oligonucleótido modificado comprende un enlace

internucleósido modificado. En determinadas modalidades, el enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato. En determinadas modalidades, al menos uno del primer, segundo o tercer enlace internucleósido del extremo 5' y/o del extremo 3' del primer oligonucleótido modificado comprende un enlace fosforotioato. En determinadas modalidades, al menos uno del primer, segundo o tercer enlace internucleósido del extremo 5' y/o del extremo 3' del segundo oligonucleótido modificado comprende un enlace fosforotioato.

En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en este documento, cada enlace internucleósido del primer oligonucleótido modificado se selecciona independientemente de un enlace internucleósido fosfodiéster y un enlace internucleósido fosforotioato, y cada enlace internucleósido del segundo oligonucleótido modificado se selecciona independientemente de un enlace internucleósido fosfodiéster y un enlace internucleósido fosforotioato.

En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en este documento, al menos un enlace del compuesto oligomérico antisentido es un enlace modificado. En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en este documento, un enlace internucleósido del primer oligonucleótido modificado está modificado, en donde el enlace internucleósido más sobre 5' (es decir, que une el primer nucleósido del extremo 5' con el segundo nucleósido del extremo 5') está modificado. En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en este documento, el motivo de enlace internucleósido (de 5' a 3') del primer oligonucleótido modificado se selecciona de 5'-ssoooooooooooooooooss-3', 5'-ssoooooooooooooooooooooss-3', 5'-ssoooooooooooooooooooooss-3', 5'-ssoooooooooooooooooooooss-3', 5'-ssoooooooooooooooooooooss-3', 5'-ssoooooooooooooooooooooss-3', en donde cada "s" es un enlace internucleósido fosforotioato y cada "o" es un enlace internucleósido fosfodiéster. En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en este documento, un enlace internucleósido del segundo oligonucleótido modificado está modificado, en donde el enlace internucleósido más sobre 5' (es decir, que une el primer nucleósido del extremo 5' con el segundo nucleósido del extremo 5') está modificado. En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en este documento, el motivo de enlace internucleósido (de 5' a 3') del segundo oligonucleótido modificado se selecciona de (de 5' a 3') de: 5'ssooooooooooooooooooss-3', 5'-ssoooooooooooooooooss-3', 5'-ssoooooooooooooooooss-3', 5'-ssoooooooooooooooooss-3', 5'-ssoooooooooooooooooss-3', 5'-ssoooooooooooooooooss-3', 5'-ossooooooooooooooooooss-3', en donde cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster y cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato. En determinadas modalidades, se modifican los dos enlaces internucleósidos más sobre 5'. En determinadas modalidades, se modifican el primer o los 2 primeros enlaces internucleósidos desde el extremo 3'. En determinadas modalidades, el enlace internucleósido modificado es un enlace fosforotioato.

En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en este documento, al menos una nucleobase del primer oligonucleótido modificado y/o al menos una nucleobase del segundo oligonucleótido modificado es una

nucleobase modificada. En determinadas modalidades, la nucleobase modificada es inosina.

En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en este documento, el primer compuesto oligomérico comprende un grupo terminal
5 que comprende un grupo fosfato estabilizado unido a la posición 5' del nucleósido más sobre 5'. En determinadas modalidades, el grupo fosfato estabilizado comprende un ciclopropil fosfonato o un (*E*)-vinil fosfonato. En determinadas modalidades, el grupo fosfato estabilizado es un (*E*)-vinil fosfonato.

En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en
10 este documento, el primer oligonucleótido modificado está unido a un grupo conjugado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado comprende un enlazador conjugado y una fracción conjugada. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al primer oligonucleótido modificado en el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el grupo
15 conjugado está unido al primer oligonucleótido modificado en el extremo 3' del oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al primer oligonucleótido modificado en una posición interna. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al primer oligonucleótido modificado a través de una modificación en 2' de una fracción de azúcar furanosilo.
20 En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al primer oligonucleótido modificado a través de un enlace internucleósido modificado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado comprende N-acetil galactosamina. En determinadas modalidades, un grupo conjugado comprende una fracción seleccionada de cualquiera de un alquilo C22, alquilo C20, alquilo C16, alquilo C10,
25 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
30 C7, alquenilo C6 o alquenilo C5. En determinadas modalidades, un grupo conjugado comprende una fracción seleccionada entre 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 y alquilo C5, en donde la cadena alquílica tiene
35 opcionalmente uno o más enlaces insaturados.

En cualquiera de los dúplex oligoméricos descritos en este documento, el segundo oligonucleótido modificado está opcionalmente unido a un grupo conjugado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado comprende un enlazador conjugado y una fracción conjugada. En determinadas modalidades, el
40 grupo conjugado está unido al segundo oligonucleótido modificado en el extremo 5' del segundo oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al segundo oligonucleótido modificado en el extremo 3' del oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al segundo oligonucleótido modificado en una posición interna. En
45 determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al segundo oligonucleótido modificado a través de una modificación en 2' de una fracción de

azúcar furanosilo. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al segundo oligonucleótido modificado a través de un enlace internucleósido modificado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado comprende N-acetil galactosamina. En determinadas modalidades, un agente oligomérico comprende

5 un agente antisentido, que comprende un dúplex oligomérico descrito en el presente documento. En determinadas modalidades, un agente antisentido, que es un dúplex oligomérico descrito en este documento, es un agente de ARNi capaz de reducir la cantidad de ARN de APOC3 a través de la activación de RISC/Ago2.

En determinadas modalidades, un agente oligomérico comprende al menos

10 dos dúplex oligoméricos enlazados entre sí. En determinadas modalidades, un agente oligomérico comprende dos dúplex oligoméricos en donde al menos un dúplex oligomérico está dirigido al ARN de APOC3 como se describe en este documento. En determinadas modalidades, un agente oligomérico comprende dos o más del mismo dúplex oligomérico, que es cualquiera de los dúplex oligoméricos

15 descritos en este documento. En determinadas modalidades, los dos o más dúplex oligoméricos están enlazados covalentemente. En determinadas modalidades, los segundos oligonucleótidos modificados de los dos o más dúplex oligoméricos están enlazados covalentemente entre sí. En determinadas modalidades, los segundos oligonucleótidos modificados de dos o más dúplex oligoméricos están enlazados

20 covalentemente en sus extremos 3'. En determinadas modalidades, los segundos oligonucleótidos modificados de dos o más dúplex oligoméricos están enlazados covalentemente en el extremo 3' de uno al extremo 5' del otro. En determinadas modalidades, los dos o más dúplex oligoméricos están enlazados covalentemente por un enlazador de glicol, tal como un enlazador de tetraetilenglicol. Una estructura

25 de dúplex oligoméricos enlazados covalentemente por un enlazador de glicol se describe en, por ejemplo, Alterman, et al., *Nature Biotech.*, 37:844-894, 2019. En determinadas modalidades, un primer oligonucleótido modificado de un primer dúplex oligomérico está enlazado covalentemente a un segundo oligonucleótido modificado de un segundo dúplex oligomérico y un primer oligonucleótido

30 modificado del segundo dúplex oligomérico está enlazado covalentemente a un segundo oligonucleótido modificado del primer dúplex oligomérico (véase, por ejemplo, publicación de solicitud de patente internacional PCT WO2020/065602 para obtener una descripción de un ejemplo de una estructura de dúplex oligoméricos enlazados).

35 **III. Conjugados**

En determinadas modalidades, se proporcionan en este documento compuestos oligoméricos que comprenden uno o más oligonucleótidos modificados y uno o más grupos conjugados. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico comprende opcionalmente además uno o más grupos terminales. Los

40 grupos conjugados comprenden o consisten en una fracción conjugada y un enlazador conjugado. Un grupo conjugado puede unirse al extremo 3' y/o al extremo 5' de un oligonucleótido y/o en cualquier posición interna. En determinadas modalidades, los grupos conjugados se unen a través de una fracción de azúcar modificada o un enlace internucleósido modificado. En determinadas modalidades,

45 los compuestos oligoméricos comprenden un oligonucleótido modificado, una fracción dirigida a células y un enlazador conjugado.

A. Grupos conjugados

En determinadas modalidades, un grupo conjugado comprende una fracción conjugada y un enlazador conjugado.

Fracciones conjugadas

5 En determinadas modalidades, una fracción conjugada modifica una o más propiedades de un oligonucleótido unido, incluyendo pero sin limitarse a la farmacodinámica, farmacocinética, estabilidad, unión, absorción, distribución tisular, distribución celular, captación celular, carga y aclaramiento. En determinadas modalidades, una fracción conjugada confiere una nueva propiedad al
10 oligonucleótido unido.

En determinadas modalidades, una fracción conjugada comprende o consiste en una fracción dirigida a células. En determinadas modalidades, una fracción dirigida a células es capaz de unirse al receptor de superficie celular o a la fracción de superficie celular. En determinadas modalidades, un agente que comprende una
15 fracción dirigida a células puede internalizarse cuando interactúa con el receptor de la superficie celular o la fracción de la superficie celular, o cuando se une a estos. En determinadas modalidades, una fracción dirigida a células comprende una fracción dirigida a células hepáticas o un ligando de células hepáticas. En determinadas modalidades, una fracción dirigida a células hepáticas consiste en una
20 fracción dirigida a células que tiene afinidad por el receptor de asialoglicoproteína hepática (ASGP-R). En determinadas modalidades, la fracción dirigida a las células comprende más de un ligando, y cada ligando tiene afinidad por el ASGP-R. En determinadas modalidades, cada ligando es un carbohidrato. En determinadas modalidades, cada ligando se selecciona independientemente de galactosa, N-acetil galactosamina (GalNAc), manosa, glucosa, glucosamina y fucosa.
25

En determinadas modalidades, cada ligando de una fracción dirigida a células es un carbohidrato, derivado de carbohidrato, carbohidrato modificado, polisacárido, polisacárido modificado o derivado de polisacárido. En ciertas tales modalidades, el grupo conjugado comprende un grupo de carbohidratos (véase, por ejemplo, Maier
30 et al., "Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting," Bioconjugate Chemistry, 2003, 14, 18-29 o Rensen et al., "Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor," J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808). En ciertas tales modalidades, cada
35 ligando es un aminoazúcar o un tioazúcar. Por ejemplo, los aminoazúcares pueden seleccionarse de cualquier número de compuestos conocidos en la técnica, tales como ácido siálico, α -D-galactosamina, ácido β -murámico, 2-desoxi-2-metilamino-L-glucopiranos, 4,6-dideoxi-4-formamido-2,3-di-O-metil-D-manopiranos, 2-desoxi-2-sulfoamino-D-glucopiranos y N-sulfo-D-glucosamina, y ácido N-glicolil- α -neuramínico. Por ejemplo, los tioazúcares pueden seleccionarse entre la 5-tio- β -D-glucopiranos, el metil 2,3,4-tri-O-acetil-1-tio-6-O-tritil- α -D-glucopiranosido, la 4-tio- β -D-galactopiranos y el etil 3,4,6,7-tetra-O-acetil-2-deoxi-1,5-ditio- α -D-glucopiranosido.
40

En determinadas modalidades, cada ligando es N-acetil galactosamina (GalNAc). En determinadas modalidades, la fracción dirigida a células comprende un
45 ligando GalNAc. En determinadas modalidades, la fracción dirigida a células

- comprende dos ligandos GalNAc. En determinadas modalidades, la fracción dirigida a células comprende tres ligandos GalNAc. En determinadas modalidades, la fracción dirigida a células comprende un grupo de ligandos GalNAc. En determinadas modalidades, la fracción dirigida a células comprende un grupo de tres ligandos GalNAc. En determinadas modalidades, la fracción dirigida a células es una de las descritas en el documento US 9,127,276, cuyo contenido íntegro se incorpora a este documento por referencia. En determinadas modalidades, un grupo conjugado comprende una fracción dirigida a células seleccionada de cualquiera de las fórmulas establecidas en la TABLA A:
- 5

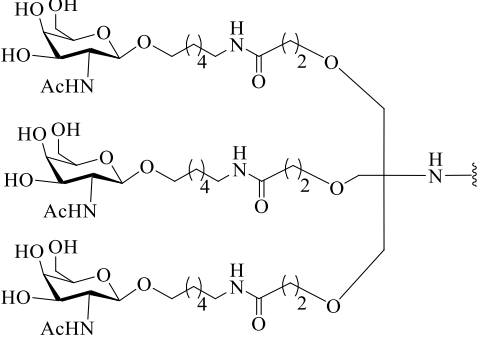
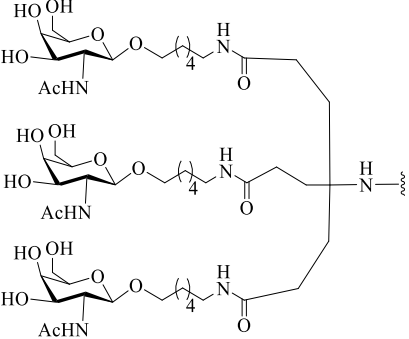
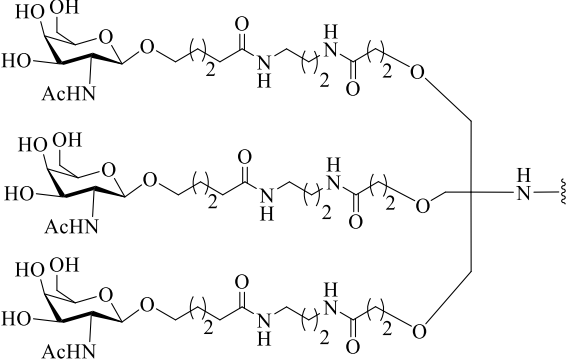
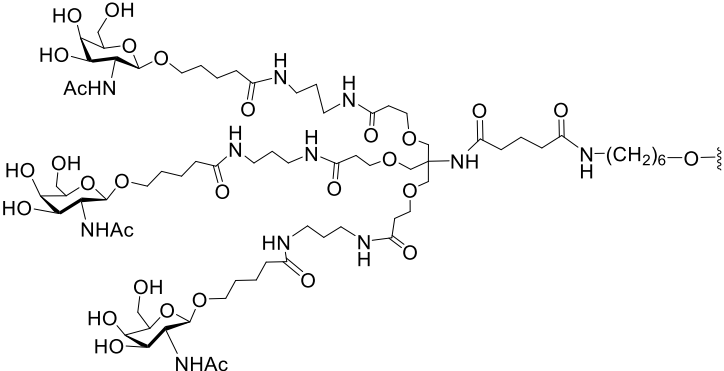
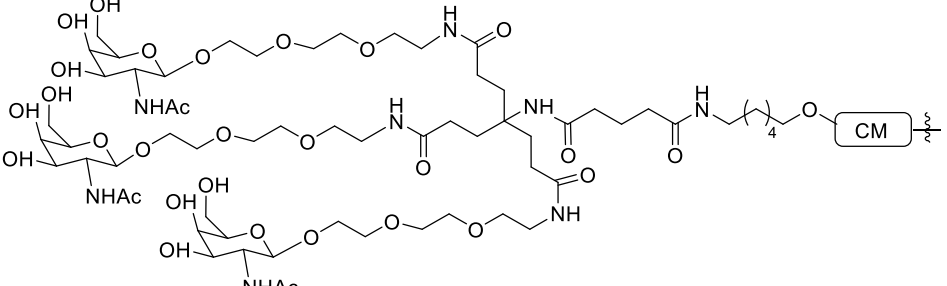
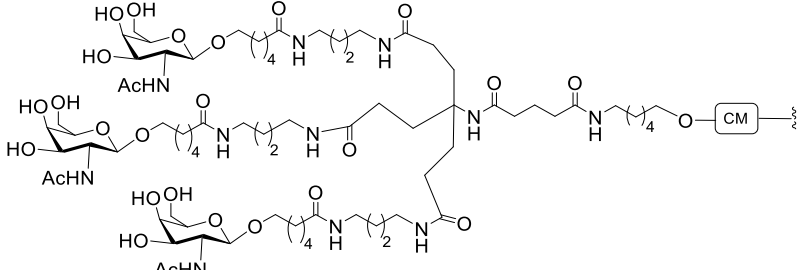
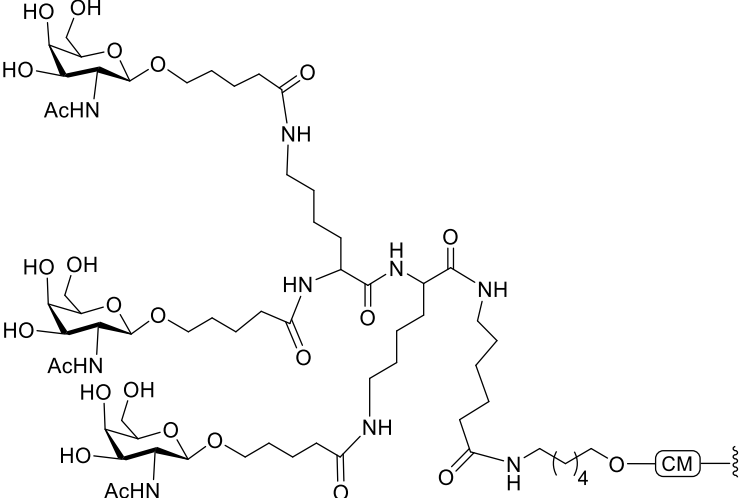
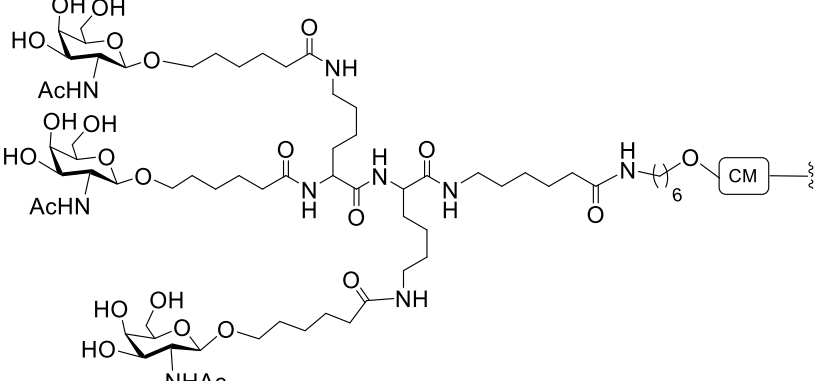
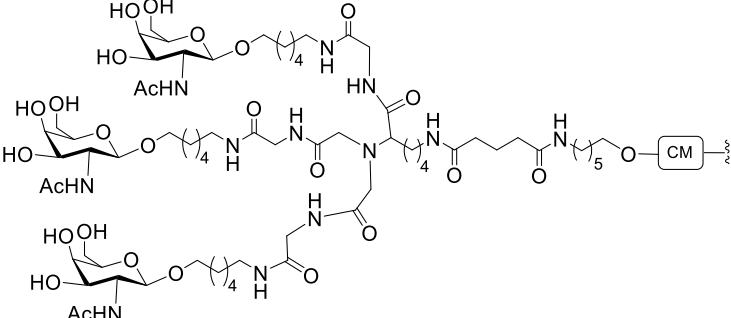
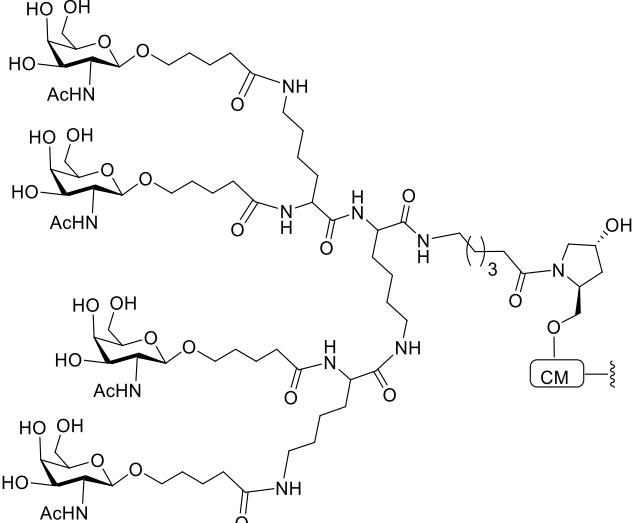
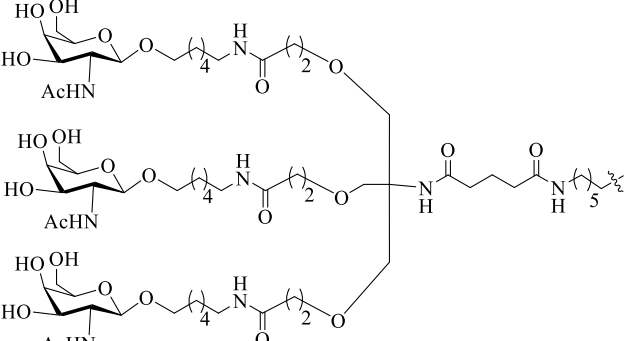
TABLA A: Grupos conjugados	
	GalNAc3-7
	GalNAc3-10
	GalNAc3-1
	GalNAc3-3

TABLA A: Grupos conjugados	
	GalNAc3-23 (con una fracción de enlazador escindible)
	GalNAc3-8 (con una fracción de enlazador escindible)
	GalNAc3-5 (con una fracción de enlazador escindible)
	GalNAc3-13 (con un enlazador escindible)

	GalNAc3-6 (con una fracción de enlazador escindible)
	GalNAc4-11 (con una fracción de enlazador escindible)
	LICA-1

Enlazadores conjugados

- En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden un oligonucleótido y un grupo conjugado, en donde el grupo conjugado comprende una fracción conjugada y un enlazador conjugado. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado une la fracción conjugada al oligonucleótido. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado es un enlace químico simple (es decir, la fracción conjugada se une directamente a un oligonucleótido mediante un enlace simple). En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende uno o más átomos. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende un grupo químico. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende una estructura de cadena, tal como una cadena de hidrocarbilo, o un oligómero de unidades repetitivas como etilenglicol, nucleósidos o unidades de aminoácidos. En

determinadas modalidades, el oligonucleótido es un oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, la fracción conjugada es un ligando bicíclico. En determinadas modalidades, la fracción conjugada comprende dos bucles peptídicos unidos a un andamiaje molecular.

- 5 En determinadas modalidades, un enlazador conjugado comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamino. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, oxo, amida y éter. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende uno o más
- 10 grupos seleccionados de grupos alquilo y amida. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende uno o más grupos seleccionados de grupos alquilo y éter. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende al menos una fracción de fósforo. En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende al menos un grupo fosfato. En determinadas modalidades,
- 15 el enlazador conjugado incluye al menos un grupo enlazador neutro.

- En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados, incluidos los enlazadores conjugados descritos en este documento, son fracciones de enlace bifuncionales, por ejemplo, los conocidos en la técnica por ser útiles para unir fracciones conjugadas a compuestos originales, tales como los oligonucleótidos
- 20 proporcionados en este documento. En general, una porción de enlace bifuncional comprende al menos dos grupos funcionales. Uno de los grupos funcionales se selecciona para reaccionar con un sitio concreto de un compuesto original y el otro se selecciona para reaccionar con un extensor peptídico. Ejemplos de grupos funcionales utilizados en una porción de enlace bifuncional incluyen, entre otros,
- 25 electrófilos para reaccionar con grupos nucleofílicos y nucleófilos para reaccionar con grupos electrofílicos. En determinadas modalidades, las fracciones de enlace bifuncionales comprenden uno o más grupos seleccionados de amino, hidroxilo, ácido carboxílico, tiol, alquilo, alqueno y alquino.

- En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden
- 30 grupos químicos que se forman tras una reacción entre un primer grupo funcional y un segundo grupo funcional. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado se une al primer grupo funcional durante la síntesis, y una fracción conjugada se une a un segundo grupo funcional durante la síntesis. A continuación, los dos compuestos se mezclan en condiciones específicas para producir el compuesto oligomérico final. En determinadas modalidades, la fracción
- 35 conjugada comprende dos bucles peptídicos unidos a un andamiaje molecular. Las reacciones que son compatibles con la química de oligonucleótidos y péptidos se han descrito previamente y a menudo se denominan reacciones de "bioconjugación". Estas reacciones incluyen la cicloadición azido-alqueno
- 40 promovida por tensión (SPAAC), la reacción de clic catalizada por cobre (CuAAC), la conjugación de éster activo con un oligonucleótido amino modificado, la adición Michael de maleimida-tiol, la ligadura de cetol/hidroxilamina, la ligadura de Staudinger, la aminación reductora, la formación de tioéter, la formación de disulfuro, la alquilación reductora, la N-arilación sin catalizador, la reacción de clic
- 45 de intercambio de fluoruro de azufre (SuFEx) y la reacción de Diels Alder de demanda inversa. Algunas de estas reacciones se describen en, por ejemplo,

- Jbara, et al., "Oligonucleotide Bioconjugation with Bifunctional Palladium Reagents", *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60(21):12109-12115; Dong, et al., "Sulfur(VI) Fluoride Exchange (SuFEx): Another Good Reaction for Click Chemistry," *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53(36):9430-9448.4; Zhang, et al., "Arylation Chemistry for Bioconjugation," *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2019; 58(15): 4810–4839; Walsh, et al., "Site-selective modification strategies in antibody-drug conjugates" *Chem. Soc. Rev.*, 2021, 50: 1305-1353; Tiefenbrunn, et al., "Chemoselective ligation techniques: modern applications of time-honored chemistry", *Biopolymers*, 2010, 94(1):95-106; Drake, et al., *Bioconjug. Chem.* 2014, 25(7):1331-1341; Bode, *Acc. Chem. Res.*, 2017, 50, 9, 2104–2115; J. Magano, B. Bock, et al, *Org. Proc. Res. Dev.* 2014, 18:142-151; Craig S. McKay y M.G. Finn, "Click Chemistry in Complex Mixtures: Bioorthogonal Bioconjugation", *Chemistry & Biology* 2014; Mitchell P. Christy et al., *Org. Lett.* 2020, 22: 2365; Ren et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2009, 48, 9658–9662; Rohrbacher, F. et al., *Helv. Chim. Acta.* 2018, 101; Baalman, et al, "A Bioorthogonal Click Chemistry Toolbox for Targeted Synthesis of Branched and Well-Defined Protein–Protein Conjugates", *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020 (59): 12885-12893; Lang, et al, "Biorthogonal Reactions for Labeling Proteins", *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 9(1):16-20; Nair, et al., "The Thiol-Michael Addition Click Reaction: A Powerful and Widely Used Tool in Materials Chemistry", *Chem. Mater.* 2013 26(1):724-744; Kalia y Raines, "Hydrolytic Stability of Hydrazones and Oximes", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47:7523-7526.

- Algunos ejemplos de enlazadores conjugados son, entre otros, pirrolidina, ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (ADO), 4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1-carboxilato de succinimidilo (SMCC) y ácido 6-aminoheptanoico (AHX o AHA).
- Otros enlazadores conjugados incluyen, entre otros, C₁-C₁₀ alquilo sustituido o no sustituido, C₂-C₁₀ alqueno sustituido o no sustituido o C₂-C₁₀ alquino 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, alqueno y alquino.
- En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden de 1 a 5 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden de 2 a 5 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden exactamente 3 enlazadores-nucleósidos. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden el motivo TCA. En determinadas modalidades, dichos nucleósidos enlazadores son nucleósidos modificados. En determinadas modalidades, dichos nucleósidos enlazadores comprenden una fracción de azúcar modificada. En determinadas modalidades, los nucleósidos enlazadores no están modificados. En determinadas modalidades, los nucleósidos enlazadores comprenden una base heterocíclica opcionalmente protegida seleccionada de una purina, purina sustituida, pirimidina o pirimidina sustituida. En determinadas modalidades, una fracción 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. Generalmente es deseable que los nucleósidos enlazadores se separen del compuesto oligomérico después de llegar al tejido diana. En consecuencia, los nucleósidos enlazadores

suelen estar unidos entre sí y al resto del compuesto oligomérico mediante enlaces escindibles. En determinadas modalidades, dichos enlaces escindibles son enlaces fosfodiéster.

En la presente, los nucleósidos enlazadores no se consideran parte del oligonucleótido. Por consiguiente, en las modalidades en las que un compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido que consiste en un número o rango especificado de nucleósidos enlazados y/o un porcentaje especificado de complementariedad con un ácido nucleico de referencia y el compuesto oligomérico también comprende un enlazador conjugado que comprende nucleósidos enlazadores, dichos nucleósidos enlazadores no se cuentan para la longitud del oligonucleótido y no se usan para determinar el porcentaje de complementariedad del oligonucleótido con el ácido nucleico de referencia. Por ejemplo, un compuesto oligomérico puede comprender (1) un oligonucleótido que consiste en 18-30 nucleósidos y (2) un enlazador conjugado que comprende 1-10 nucleósidos enlazadores contiguos a los nucleósidos del oligonucleótido. El número total de nucleósidos enlazados contiguos en dicho compuesto oligomérico es superior a 30. Alternativamente, un compuesto oligomérico puede comprender un oligonucleótido que consiste en 18-30 nucleósidos y ningún enlazador conjugado. El número total de nucleósidos enlazados contiguos en tal compuesto oligomérico no es superior a 30. A menos que se indique lo contrario, los enlazadores conjugados no comprenden más de 10 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden no más de 5 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden no más de 3 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden no más de 2 nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden no más de 1 nucleósido enlazador.

En determinadas modalidades, es deseable que una fracción conjugada se escinda del oligonucleótido. Por ejemplo, en determinadas circunstancias, los compuestos oligoméricos que comprenden una fracción conjugada particular son mejor absorbidos por un tipo celular particular, pero una vez que el compuesto oligomérico ha sido absorbido, es deseable que la fracción conjugada se escinda para liberar el oligonucleótido no conjugado u original. Por lo tanto, ciertos enlazadores conjugados pueden comprender una o más fracciones escindibles. En determinadas modalidades, una porción escindible es un enlace escindible. En determinadas modalidades, una porción escindible es un grupo de átomos que comprende al menos un enlace escindible. En determinadas modalidades, una porción escindible comprende un grupo de átomos que tienen uno, dos, tres, cuatro o más de cuatro enlaces escindibles. En determinadas modalidades, una porción escindible es escindida selectivamente dentro de una célula o compartimento subcelular, tal como un lisosoma. En determinadas modalidades, una fracción escindible se escinde selectivamente por enzimas endógenas, tales como nucleasas.

En determinadas modalidades, un enlace escindible se selecciona de: una amida, un éster, un éter, uno o ambos ésteres de un fosfodiéster, un éster de fosfato, un carbamato o un disulfuro. En determinadas modalidades, un enlace

escindible es uno o ambos de los ésteres de un fosfodiéster. En determinadas modalidades, una fracción escindible comprende un fosfato o fosfodiéster. En determinadas modalidades, la fracción escindible es un enlace fosfodiéster entre un oligonucleótido y una fracción conjugada.

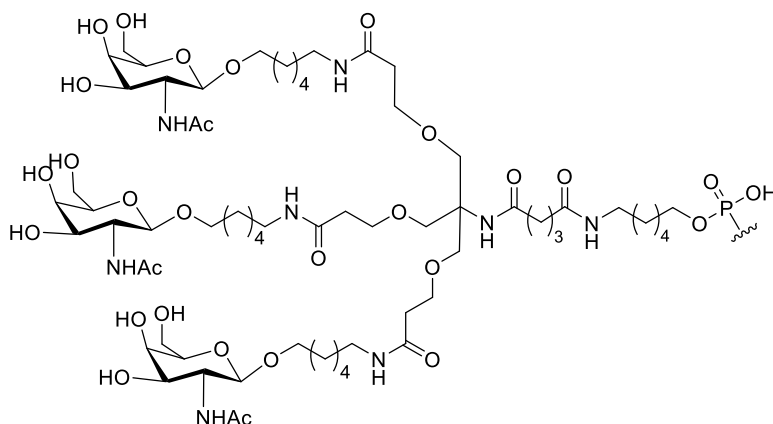
5 En determinadas modalidades, una fracción escindible comprende o consiste en uno o más nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los uno o más nucleósidos enlazadores están unidos entre sí y/o al resto del compuesto oligomérico a través de enlaces escindibles. En determinadas modalidades, dichos enlaces escindibles son enlaces fosfodiéster no modificados. En determinadas
10 modalidades, una fracción escindible es un nucleósido 2'-desoxi que está unido al nucleósido terminal 3' o 5' de un oligonucleótido mediante un enlace internucleósido fosfato y unido covalentemente al resto del enlazador conjugado o fracción conjugada mediante un enlace fosfato o fosforotioato. En determinadas modalidades de este tipo, la fracción escindible es 2'-desoxiadenosina.

15 En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos descritos en este documento comprenden un oligonucleótido enlazado a una fracción conjugada por un enlazador conjugado, en donde el compuesto oligomérico se prepara utilizando la química Click conocida en la técnica. Los compuestos se han
20 preparado utilizando la química Click en donde los enlaces internucleósidos fosfonato de alquínico en un compuesto oligomérico unido a un soporte sólido se convierten en enlaces internucleósidos 1,2,3-triazolilfosfonato y después se escinden del soporte sólido (Krishna et al., J. Am. Chem. Soc. **2012**, 134(28), 11618-11631), que se incorpora mediante referencia a este documento en su totalidad. Otros enlazadores conjugados adecuados para usar en diversas
25 modalidades se preparan mediante la química Click descrita en "Click Chemistry for Biotechnology and Materials Science" Ed. Joerg Laham, Wiley 2009, que se incorpora mediante referencia a este documento en su totalidad.

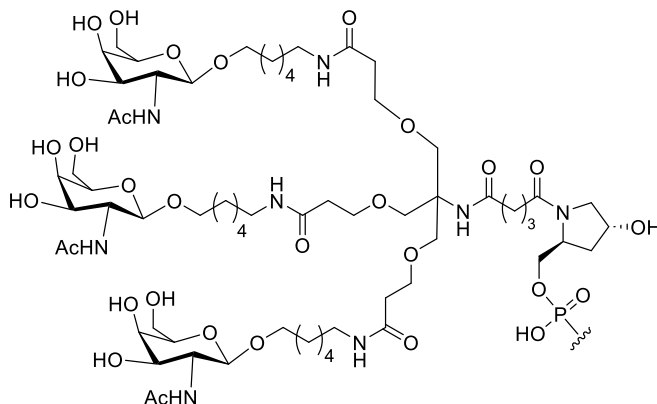
En determinadas modalidades, los compuestos comprenden un oligonucleótido, una fracción dirigida a células y un enlazador conjugado. En
30 determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden un oligonucleótido, un ligando del receptor de asialoglicoproteína hepática (ASGP-R) y un enlazador conjugado. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden un oligonucleótido, un ligando de N-acetil galactosamina (GalNAc) y un enlazador conjugado. En determinadas modalidades, los
35 compuestos oligoméricos comprenden un oligonucleótido, un trímero de GalNAc, un grupo de ramificación, un enlazador conjugado y, opcionalmente, modificaciones de los ligandos de GalNAc. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden un oligonucleótido, dos o más ligandos de GalNAc, un grupo de ramificación, un enlazador conjugado y, opcionalmente, modificaciones de
40 los ligandos de GalNAc. En determinadas modalidades, un enlazador conjugado conecta el ligando GalNAc a un oligonucleótido.

En determinadas modalidades, dos o más ligandos GalNAc se conectan covalentemente a un enlazador conjugado, y el enlazador conjugado se conecta covalentemente al extremo 3' de un oligonucleótido. En determinadas
45 modalidades, un grupo de tres GalNAc está conectado covalentemente a un enlazador conjugado, y el enlazador conjugado está conectado covalentemente al

- extremo 3' de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, dos o más ligandos GalNAc se conectan covalentemente a un enlazador conjugado, y el enlazador conjugado se conecta covalentemente al extremo 5' de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, un grupo de tres GalNAc está conectado covalentemente a un enlazador conjugado, y el enlazador conjugado está conectado covalentemente al extremo 5' de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, dos o más ligandos GalNAc están conectados covalentemente a un enlazador conjugado, y el enlazador conjugado está conectado covalentemente a una posición interna de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, un grupo de tres GalNAc está conectado covalentemente a un enlazador conjugado, y el enlazador conjugado está conectado covalentemente a una posición interna de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, una posición interna de un oligonucleótido es una posición 2' de una fracción de azúcar modificada de un nucleósido dentro de la región interna de un oligonucleótido que no es el nucleósido terminal 5' o el nucleósido terminal 3'. En determinadas modalidades, una posición interna de un oligonucleótido es un enlace internucleósido modificado del oligonucleótido.
- En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico sentido se conjuga con un grupo conjugado THA-GalNAc unido al 5'-OH del oligonucleótido. La estructura del THA-GalNAc es:

**THA-GalNAc**

- En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico sentido se conjuga con un grupo conjugado HPPO-GalNAc unido al 3'-OH del oligonucleótido. La estructura del HPPO-GalNAc es:

**HPPO-GalNAc**

B. Ciertos grupos terminales

Como se usa en la presente, "grupo terminal" significa un grupo químico o grupo de átomos que está unido covalentemente a un extremo de un oligonucleótido. Los ejemplos de un grupo terminal incluyen, entre otros, un grupo conjugado, un grupo de encapsulación, una fracción fosfato, un grupo protector, un nucleósido modificado o no modificado, y dos o más nucleósidos que están independientemente modificados o no modificados, en donde uno o más grupos están unidos a uno o ambos extremos de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, uno o más grupos terminales se unen a uno o ambos extremos de un oligonucleótido. En determinadas modalidades, uno o más grupos terminales están unidos a los extremos 3' y/o 5' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, uno o más grupos terminales se unen al extremo 3' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, uno o más grupos terminales se unen al extremo 5' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, uno o más grupos terminales se unen al extremo 3' del oligonucleótido y uno o más grupos terminales se unen al extremo 5' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, se une un grupo terminal al extremo 3' y/o 5' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, se une un grupo terminal al extremo 3' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, un grupo terminal se une cerca del extremo 3' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, se une un grupo terminal al extremo 5' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, un grupo terminal se une cerca del extremo 5' del oligonucleótido. En determinadas modalidades, se une un grupo terminal en el extremo 3' del oligonucleótido y un grupo terminal en el extremo 5' del oligonucleótido.

En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico comprende uno o más grupos terminales. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico comprende un grupo terminal que comprende un 5'-fosfato estabilizado. Los 5'-fosfatos estabilizados incluyen, entre otros, 5'-fosfonatos, incluidos, entre otros, 5'-vinilfosfonato, 5'-metilfosfonato. En determinadas modalidades, un grupo terminal comprende una o más fracciones de azúcar abásicas. En determinadas modalidades, un grupo terminal comprende una o más fracciones de azúcar invertidas y/o nucleósidos invertidos. En determinadas modalidades, un grupo terminal comprende uno o más nucleósidos o fracciones de azúcar enlazadas en 2'. En determinadas modalidades, el grupo terminal enlazado en 2' es una fracción de azúcar abásica. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico antisentido comprende un vinilfosfonato. En determinadas modalidades, cada compuesto oligomérico antisentido tiene una fracción de vinilfosfonato en el extremo 5' (5'-VP).

40 IV. Ácidos nucleicos diana

A. APOC3

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a un ácido nucleico diana, en donde el ácido nucleico diana es APOC3. En determinadas modalidades, el ácido nucleico APOC3 tiene la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1 (Acceso de GenBank núm. NM_000040.2). En determinadas modalidades, el

contacto de una célula con un compuesto oligomérico complementario a la SEQ ID NO: 1 reduce la cantidad de ARN de APOC3, y en determinadas modalidades reduce la cantidad de proteína APOCIII. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado. En

5 determinadas modalidades, el compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado y uno o más grupos terminales. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado y uno o más

10 grupos terminales.

En determinadas modalidades, los agentes oligoméricos comprenden un compuesto oligomérico antisentido que comprende una región que es complementaria a una secuencia de nucleobase de un ácido nucleico APOC3 diana. En determinadas modalidades, los agentes oligoméricos comprenden un

15 compuesto oligomérico antisentido que comprende una región que es complementaria a una secuencia de nucleobase de un ácido nucleico APOC3 diana, y un compuesto oligomérico sentido que comprende una región que es complementaria a la secuencia de nucleobase del compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, el ácido nucleico diana es una

20 molécula de ARN de APOC3 endógena. En determinadas modalidades, el ácido nucleico APOC3 diana codifica la proteína APOCIII. En ciertas modalidades, el ácido nucleico APOC3 diana se selecciona entre: un ARNm maduro, incluidas las regiones exónicas y no traducidas. En determinadas modalidades, el agente oligomérico o dúplex oligomérico es un agente de ARNi. En determinadas

25 modalidades, los agentes antisentido comprenden un compuesto oligomérico antisentido que comprende una región que es complementaria a una secuencia de nucleobase de un ácido nucleico APOC3 diana.

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido son complementarios a una secuencia de nucleobase en un ácido nucleico APOC3

30 diana en toda la longitud del oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido son complementarios al 99%, 95%, 90%, 85% u 80% de una porción de igual longitud del ácido nucleico APOC3 diana. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido son al menos 80% complementarios a una secuencia de nucleobase en

35 el ácido nucleico APOC3 diana a lo largo de toda la longitud del oligonucleótido y comprenden una región que es 100% o totalmente complementaria a una secuencia en el ácido nucleico APOC3 diana.

En determinadas modalidades, una región totalmente complementaria tiene una longitud de 6 a 20, 10 a 18, 14 a 18, 16 a 20, o 18 a 20 nucleobases. En

40 determinadas modalidades, la región complementaria comprende o consiste en al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 nucleobases contiguas. En determinadas modalidades, la región complementaria comprende o consiste en al

45 menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al

menos 20, al menos 21, al menos 22, o 23 nucleobases contiguas. En determinadas modalidades, la región complementaria constituye 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de los nucleósidos del compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, la región complementaria constituye todos los nucleósidos del compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, la región complementaria del compuesto oligomérico antisentido es al menos 99%, 95%, 90%, 85% u 80% complementaria a una secuencia de nucleobases en el ácido nucleico APOC3 diana. En determinadas modalidades, la región complementaria del compuesto oligomérico antisentido es 100% complementaria a una secuencia de nucleobases en el ácido nucleico APOC3 diana.

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido comprenden una o más nucleobases con emparejamientos incorrectos en relación con el ácido nucleico APOC3 diana. En determinadas modalidades, la actividad antisentido contra la diana se reduce por dicho emparejamiento incorrecto, pero la actividad contra una no diana se reduce en una cantidad mayor. Así, en determinadas modalidades se mejora la selectividad de los compuestos oligoméricos antisentido. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido son al menos un 80% complementarios a una secuencia de nucleobases en el ácido nucleico APOC3 diana en toda la longitud del oligonucleótido y no comprenden más de uno a tres emparejamientos incorrectos con el ácido nucleico APOC3 diana. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido son al menos un 80% complementarios a una secuencia de nucleobases en el ácido nucleico APOC3 diana en toda la longitud del oligonucleótido y no comprenden más de uno a tres emparejamientos incorrectos con el ácido nucleico diana, sin incluir las nucleobases terminales del compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, un emparejamiento incorrecto se sitúa específicamente dentro de un compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, un emparejamiento incorrecto se encuentra en la posición 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 del extremo 5' del compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, un emparejamiento incorrecto está en la posición 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, o 2 del extremo 3' del compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, un emparejamiento incorrecto se encuentra en la posición 1, 2, 3 o 4 del extremo 5' del compuesto oligomérico antisentido. En determinadas modalidades, un emparejamiento incorrecto se encuentra en la posición 4, 3, 2 o 1 del extremo 3' del compuesto oligomérico antisentido.

B. Ácidos nucleicos diana en determinados tejidos

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a una secuencia de nucleobase en un ácido nucleico APOC3 diana, en donde el ácido nucleico APOC3 diana se expresa en un tejido farmacológicamente relevante. En determinadas modalidades, el ácido nucleico diana APOC3 se expresa en las células hepáticas y los tejidos hepáticos.

C. Secuencias de oligonucleótidos

En este documento, se proporcionan compuestos oligoméricos que comprenden oligonucleótidos modificados complementarios a una secuencia de

nucleobases en un ácido nucleico APOC3, como, por ejemplo, un ácido nucleico APOC3 humano, como la SEQ ID NO: 1 (Núm. de acceso de GENBANK:

NM_000040.2), o SEQ ID NO: 2-5 y composiciones que comprenden dichos compuestos oligoméricos. En determinadas modalidades, un oligonucleótido

- 5 modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende o consiste en una secuencia de nucleobase que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99% complementaria a una secuencia de nucleobases en la SEQ ID NO:1 o SEQ ID: 2-5. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobase que comprende o consisten en una
- 10 secuencia de nucleobase que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99% complementaria a una secuencia de nucleobase que comprende o consiste en una secuencia de nucleobase que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99% complementaria a una secuencia de nucleobases en la SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2-5. En determinadas
- 15 modalidades, un oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende o consiste en una secuencia de nucleobases que es 100% complementaria a una secuencia de nucleobases en la SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2-5. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende o consiste en una secuencia de
- 20 nucleobase que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99% complementaria a una secuencia de nucleobase que comprende o consiste en una secuencia de nucleobase que es 100% complementaria a una secuencia de nucleobases en la SEQ ID NO:1 o SEQ ID: 2-5. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobase que
- 25 comprende o consiste en una secuencia de nucleobase que se selecciona entre las secuencias proporcionadas en la SEQ ID NO: 2-5 o SEQ ID NO: 6-8.

V. Métodos y usos

A. Actividad antisentido

- En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos son capaces de
- 30 hibridarse a un ácido nucleico diana, lo que da como resultado al menos una actividad antisentido; dichos compuestos oligoméricos y dúplex oligoméricos son agentes antisentido.

- En ciertas actividades antisentido, la hibridación de un compuesto oligomérico antisentido a un ácido nucleico diana da lugar al reclutamiento de una
- 35 proteína que escinde el ácido nucleico diana. Por ejemplo, en ciertas actividades antisentido, un agente antisentido o una porción de un agente antisentido se carga en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), lo que en última instancia da lugar a la escisión del ácido nucleico diana. Por ejemplo, ciertos agentes antisentido provocan la escisión del ácido nucleico diana mediante
- 40 Argonaute. Los agentes antisentido que se cargan en el RISC son agentes de ARNi. Los agentes de ARNi pueden ser bicatenarios (ARNip o ARNibc) o monocatenarios (ARNmc). En determinadas modalidades, los agentes de ARNi son capaces de modular un ácido nucleico diana en una célula a través de RISC. En determinadas modalidades, dichos compuestos reducen o inhiben la cantidad o
- 45 actividad de un ácido nucleico diana en un 25% o más en el ensayo *in vitro* estándar. En determinadas modalidades, los agentes de ARNi afectan

selectivamente a uno o más ácidos nucleicos diana. Tales agentes de ARNi comprenden una secuencia de nucleobases que se hibrida con uno o más ácidos nucleicos diana, dando lugar a una o más actividades antisentido deseadas. En determinadas modalidades, un agente de ARNi no se hibrida con uno o más ácidos nucleicos no diana o no se hibrida con uno o más ácidos nucleicos no diana, de tal manera que resulte en una actividad antisentido no deseada significativa.

Las actividades antisentido pueden observarse directa o indirectamente. En determinadas 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 dicho ácido nucleico diana, un cambio en la proporción de variantes de empalme de un ácido nucleico o proteína y/o un cambio fenotípico en una célula o animal.

B. Tratamiento, profilaxis

Descripción general del síndrome de quilomicronemia familiar

El síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) es una enfermedad hereditaria caracterizada por hipertrigliceridemia grave y quilomicronemia. Se trata de una enfermedad rara autosómica recesiva que puede diagnosticarse en la infancia o en la edad adulta. El FCS se caracteriza por dolores abdominales frecuentes e intensos, dolores cólicos repetitivos, episodios repetidos de pancreatitis aguda potencialmente mortal y, en los niños, puede provocar un retraso del crecimiento (Brunzell JD. Deficiencia familiar de lipoproteína lipasa. En GeneReviews editado por Adam MP Pagon RA, Bird TD, et al. 1999-2011. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; Tremblay K, Methot J, Brisson D, et al. J Clin Lipidol 2011; 5: 37-44). El examen físico revela con frecuencia xantomas eruptivos, lipemia retiniana y hepatoesplenomegalia, y el plasma de los pacientes aparece lactescente, lo que interfiere en la determinación de otros parámetros de laboratorio. Los niveles plasmáticos de TG en ayunas en pacientes con FCS suelen ser de 10 a 100 veces superiores a los normales (de 1.500 a 15.000 mg/dL), a pesar de la restricción extrema de grasas en la dieta (20 g o aproximadamente el 15-20% de la ingesta calórica diaria). Los pacientes con FCS suelen presentarse en la infancia con episodios recurrentes de dolor abdominal o pancreatitis, xantomas eruptivos o hepatomegalia. El diagnóstico del FCS se establece entonces mediante la genotipificación o la confirmación de una actividad enzimática de la lipoproteína lipasa (LPL) muy baja o ausente en el plasma posheparina. Los pacientes con FCS sufren una pesada carga de complicaciones médicas, la más grave de las cuales es el riesgo extremo de pancreatitis recurrente y potencialmente pancreatitis mortal. Debido a los episodios recurrentes de pancreatitis aguda, estos pacientes también pueden desarrollar pancreatitis crónica y signos de insuficiencia pancreática exocrina o endocrina, incluida la diabetes mellitus (Gaudet D, Methot J, Dery S, et al. Gene Ther 2013; 20: 361-369). Aunque la fisiopatología subyacente a la pancreatitis relacionada con los quilomicrones no se ha dilucidado completamente, una hipótesis es que los quilomicrones grandes alojados en los capilares pancreáticos se exponen a la lipasa pancreática, lo que da lugar a la liberación de ácidos grasos libres a través de la hidrólisis de los TG asociados a los quilomicrones. Se cree que las altas concentraciones de ácidos grasos libres dañan las células pancreáticas y provocan pancreatitis emergente (Yang F, Wang Y,

Sternfeld L, et al. Acta Physiol (Oxf) 2009; 195: 13-28.; Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2969-2989). El FCS afecta significativamente a la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) de los pacientes. La distensión abdominal, el dolor abdominal generalizado, la astenia, la ansiedad por posibles ataques dolorosos y por la salud en general, la dificultad para concentrarse y la "niebla cerebral" son síntomas frecuentes del FCS. La carga psicosocial del FCS también aumenta por la restricción de grasas en la dieta y la interferencia general con las interacciones sociales y la capacidad para trabajar (Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, et al. Expert Rev Cardiovasc Ther 2017; 15: 415-423; Gelrud A, Williams KR, Hsieh A, et al. Expert Rev Cardiovasc Ther 2017; 15: 879-887; Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, et al. J Clin Lipidol 2018; 12: 898-907.e892; Fox RS, Peipert JD, Llonch MV, et al. Expert Rev Cardiovasc Ther 2020: 1-8). Se considera que la etiología de la hipertrigliceridemia extrema en la FCS es la eliminación ineficaz de TG, debido a un nivel extremadamente bajo de actividad de la LPL. La LPL normalmente hidroliza los TG en los quilomicrones a lo largo de la superficie luminal de los capilares, principalmente en el corazón, el músculo esquelético y el tejido adiposo, promoviendo la eliminación de los TG de la circulación. La LPL está regulada por una serie de genes clave, y las mutaciones de pérdida de función en uno de estos genes, o en el propio gen de la LPL, dan lugar al FCS (Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, et al. J Intern Med 2012; 272: 185-196). Además de las mutaciones de pérdida de función, mutaciones nulas y mutaciones sin sentido en el gen de la LPL, otros genes identificados actualmente en pacientes con FCS y que se sabe que influyen directamente en la actividad de la LPL incluyen: apolipoproteína C-II (APOC2) un cofactor para la LPL (Schuster KB, Wilfert W, Evans D, et al. Clin Chim Acta 2011; 412: 240-244); apolipoprotein A-V (APOA5) (Schaap FG, Rensen PC, Voshol PJ, et al. J Biol Chem 2004; 279: 27941-27947); factor de maduración de la lipasa 1 (LMF1), una proteína transmembrana implicada en la maduración de la LPL (Doolittle MH, Neher SB, Ben-Zeev O, et al J Biol Chem 2009; 284: 33623-33633), la proteína 1 de unión a HDL anclada a glicosilfosfatidilinositol (GP1HBP1), una proteína de células endoteliales capilares que proporciona una plataforma para el procesamiento de quilomicrones mediado por LPL (Beigneux AP, Davies BS, Gin P, et al. Cell Metab 2007; 279-291).

Descripción general de la lipodistrofia parcial familiar

La lipodistrofia parcial familiar es un trastorno familiar caracterizado por la pérdida selectiva y progresiva de grasa corporal (tejido adiposo) en varias zonas del cuerpo. Los individuos con FPL suelen presentar una reducción de la grasa subcutánea en brazos y piernas, y las regiones de la cabeza y el tronco pueden o no presentar pérdida de grasa. Por el contrario, los individuos afectados también pueden presentar un exceso de acumulación de grasa subcutánea en otras zonas del cuerpo, especialmente en el cuello, la cara y las regiones intraabdominales. En muchos casos, la pérdida de tejido adiposo comienza durante la pubertad. La FPL puede asociarse a diversas anomalías metabólicas. La FPL se asocia a ciertas complicaciones metabólicas. Estas complicaciones pueden incluir incapacidad para metabolizar la glucosa, niveles elevados de triglicéridos y diabetes. Se han identificado seis subtipos diferentes de FPL. Cada subtipo está causado por una mutación en un gen diferente. Cuatro formas de FPL se heredan como rasgos

autosómicos dominantes; una forma se hereda como rasgo autosómico recesivo. Se desconoce el modo de herencia de la FPL, variedad Kobberling. Los tipos de FPL incluyen FPL2 (variedad Dunnigan), FPL1 (variedad Kobberling), FPL3 (mutaciones PPARG), FPL4 (mutaciones PLIN1), FPL5 (mutaciones AKT2) y FPL autosómica recesiva (tipo 6, mutación CIDEA).

Descripción general de la hipertrigliceridemia grave

Como se utiliza aquí, la hipertrigliceridemia grave (SHTG) se refiere a una afección en la que un sujeto tiene triglicéridos a un nivel en el que aparecen quilomicrones en la sangre. En determinadas modalidades, un sujeto tiene al menos 500 mg/dL de triglicéridos. LA SHTG puede ser adquirida o familiar. Por ejemplo, a un sujeto con FCS o FPL también se le puede diagnosticar SHTG. En determinadas modalidades, el sujeto tiene triglicéridos de al menos 880 mg/dL. En determinadas modalidades, el sujeto tiene triglicéridos de al menos 1000 mg/dL. La SHTG puede aparecer en sujetos con obesidad, antecedentes de abuso de alcohol y/o diabetes. La SHTG puede surgir debido a una combinación de factores genéticos débiles combinados con factores secundarios como ciertos medicamentos (por ejemplo, estrógenos orales, glucocorticosteroides, inhibidores de la proteasa, algunos medicamentos antihipertensivos como la hidroclorotiazida y los betabloqueantes no selectivos, ácido retinoico (isotretinoína), tamoxifeno, raloxifeno, ciclosporina, sirolimus, resinas de unión a ácidos biliares y medicamentos antipsicóticos como la clozapina y la olanzapina) o trastornos metabólicos (por ejemplo, obesidad, diabetes, hipotiroidismo o enfermedad renal), o por factores genéticos exclusivamente. Los pacientes con SHTG corren el riesgo de sufrir pancreatitis aguda. Véase, por ejemplo, Cybulska, B. et al., *Kardiologia Polska* 2013; 71, 10:1007–1012.

En determinadas modalidades, los métodos aquí descritos son suficientemente eficaces para mejorar al menos un síntoma de FCS en un sujeto humano. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es elevaciones severas de quilomicrones. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es elevación extrema en los niveles de SHTG (alcanzando siempre muy por encima de 1000 mg/dL y no infrecuentemente elevándose tan alto como 10.000 mg/dL o más). En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es episodios de dolor abdominal. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es pancreatitis aguda recurrente. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es dolor cólico repetitivo. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es xantomas eruptivos. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es hepatoesplenomegalia. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es fatiga física. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es dificultad para pensar. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es diarrea. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es dificultad para pensar. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es pancreatitis aguda recurrente. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es lipemia retiniana. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma es una combinación de cualquiera de los siguientes: quilomicronemia grave, hipertrigliceridemia grave, dolor abdominal frecuente e intenso, dolor cólico repetitivo, fatiga física, dificultad para pensar, diarrea, pancreatitis aguda recurrente,

xantomas eruptivos, lipemia retiniana y hepatoesplenomegalia.

En determinadas modalidades, los métodos descritos en el presente documento son suficientemente eficaces para mejorar la quilomicronemia grave, la hipertrigliceridemia grave, el dolor abdominal frecuente y grave, el dolor cólico repetitivo, la fatiga física, la dificultad para pensar, la diarrea, la pancreatitis aguda recurrente, los xantomas eruptivos, la lipemia retiniana y la hepatoesplenomegalia. En determinadas modalidades, los métodos descritos en el presente documento son suficientemente eficaces para mejorar al menos un síntoma de FCS en un sujeto humano evaluado mediante una prueba, puntuación o escala clínicamente relevante. En determinadas modalidades, la escala clínicamente relevante es la Escala de Impresión Global de Gravedad del Paciente (PGIS). En determinadas modalidades, la escala clínicamente relevante es la Escala de Impresión Global de Cambio del Paciente (PGIC). En determinadas modalidades, la prueba clínicamente relevante son los niveles de triglicéridos en ayunas. En determinadas modalidades, la prueba clínicamente relevante son los niveles de apoB-48 en ayunas. En determinadas modalidades, la prueba, puntuación o escala clínicamente relevante es una disminución de la tasa de eventos de pancreatitis adjudicados en pacientes con ≥ 2 eventos en 5 años antes de la inscripción. En determinadas modalidades, la prueba, puntuación o escala clínicamente relevante es el número de visitas a urgencias, la incidencia de hospitalizaciones por todas las causas y el total de días de hospitalización. En determinadas modalidades, la calidad de vida relacionada con la salud se mide mediante el cuestionario PROMIS 29+2 Perfil vs. 2.1.

En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para disminuir, reducir y/o inhibir la expresión de APOC3, los niveles de ARN de APOC3 y/o los niveles y/o la actividad de ApoCIII, en un sujeto que tiene, o corre el riesgo de tener, una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con APOC3 y/o ApoCIII, tal como una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con la desregulación del metabolismo de las lipoproteínas, en donde el método incluye administrar al sujeto un agente oligomérico, compuesto oligomérico antisentido, o dúplex oligomérico que comprende o consiste en un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una secuencia de nucleobases en un ácido nucleico APOC3, inhibiendo o reduciendo así la expresión del ácido nucleico APOC3 en el sujeto. En determinadas modalidades, la administración de dicho agente oligomérico o dúplex oligomérico reduce y/o inhibe la expresión de APOC3, los niveles de ARN de APOC3 y/o los niveles y/o la actividad de ApoCIII en el plasma/suero sanguíneo o hepático del sujeto. En determinadas modalidades, la administración de dicho agente oligomérico o dúplex oligomérico reduce y/o inhibe la expresión de APOC3, los niveles de ARN de APOC3 y/o los niveles y/o la actividad de ApoCIII en el hígado y/o la sangre, del sujeto. En algunos casos, dicho agente oligomérico o dúplex oligomérico se administra por vía parenteral. En algunos casos, un agente oligomérico o dúplex oligomérico se administra por vía intravenosa o subcutánea. En determinadas modalidades, la cantidad detectable de ARN de APOC3 puede reducirse 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

determinadas modalidades, un agente oligomérico que comprende o consiste en, o un dúplex oligomérico que comprende un compuesto oligomérico antisentido que comprende una secuencia de nucleobase complementaria a una secuencia de nucleobase en SEQ ID NO: 1 es capaz de disminuir o reducir una cantidad detectable de una proteína ApoCIII en una célula, órgano o tejido, por ejemplo, el hígado del sujeto, cuando el compuesto se administra a la célula, un tejido, y/o el sujeto. En determinadas modalidades, la cantidad detectable de la proteína ApoCIII puede reducirse 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 determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para prevenir, tratar o retrasar o prevenir el desarrollo o la progresión de enfermedades, trastornos, afecciones o lesiones asociadas con APOC3 y/o ApoCIII, tales como una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con la desregulación del metabolismo de las lipoproteínas, en donde el método comprende administrar a un sujeto un agente oligomérico o dúplex oligomérico (por ejemplo, un compuesto oligomérico antisentido, un agente antisentido) que tiene una secuencia de nucleobase complementaria a una secuencia de nucleobase en un ácido nucleico APOC3, en donde un primer compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado que consta de 18 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5.

Se proporcionan métodos para mejorar, prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas asociados con enfermedades, trastornos, afecciones o lesiones asociadas con APOC3 o ApoCIII, tales como hipertrigliceridemia, cardiopatía coronaria, una enfermedad, trastorno, afección o lesión cardiovascular asociada con la desregulación de los triglicéridos, en donde el método comprende administrar a un sujeto un agente oligomérico que comprende o consiste en, o un dúplex oligomérico que comprende un oligonucleótido antisentido modificado (por ej.g., un compuesto oligomérico antisentido) que tiene una secuencia de nucleobase complementaria a una secuencia de nucleobase en un ácido nucleico APOC3 en donde un primer compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado que consta de 18 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5. Ejemplos de enfermedades, trastornos o afecciones asociados con APOC3 y/o ApoCIII tratables con los compuestos, composiciones y métodos aquí proporcionados incluyen una enfermedad, trastorno o afección asociada con una mala regulación del metabolismo de las lipoproteínas (por ejemplo, hipertrigliceridemia, lipidemia, lesión cardiovascular/cardíaca aterosclerótica, enfermedad, trastorno o afección como se describe más adelante). En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno, afección o lesión es hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia no familiar, hipertrigliceridemia familiar, hipertrigliceridemia familiar heterocigota, hipertrigliceridemia familiar homocigota, dislipidemia mixta, aterosclerosis, riesgo de

desarrollar aterosclerosis, cardiopatía coronaria, antecedentes de cardiopatía coronaria, cardiopatía coronaria de aparición temprana. En determinadas modalidades, la enfermedad, el trastorno o la afección es hipertrigliceridemia (HTG) o enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o enfermedad arterial coronaria (CAD). En determinadas modalidades, la ASCVD es enfermedad vascular isquémica (IVD), cardiopatía isquémica (IHD). En determinadas modalidades, la hipertrigliceridemia es una hipertrigliceridemia genética. En determinadas modalidades, la hipertrigliceridemia es síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) o la lipodistrofia parcial familiar (FPL). En determinadas modalidades, el sujeto padece una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular y/o metabólica. En determinadas modalidades, el sujeto tiene uno o más factores de riesgo de cardiopatía coronaria, diabetes tipo II, diabetes tipo II con dislipidemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperfatacidemia, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, pancreatitis y/o enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Además, se proporcionan métodos para reducir la expresión de APOC3 o reducir la proteína ApoCIII en una célula que comprenden el contacto de la célula o tejido con un agente oligomérico que comprende o consiste en, o un dúplex oligomérico que comprende un oligonucleótido antisentido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico antisentido) que tiene una secuencia de nucleobase complementaria a la secuencia en un ácido nucleico APOC3. En determinadas modalidades, la célula diana es una célula hepática.

La disfunción de los triglicéridos asociada a una mala regulación de los lípidos está relacionada con enfermedades y trastornos cardiovasculares y cardíacos. Los síntomas de una enfermedad, trastorno, condición o herida asociados con la desregularización de los triglicéridos incluyen síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociado con triglicéridos elevados son episodios de dolor abdominal, fatiga física, dificultad para pensar, diarrea, pancreatitis aguda recurrente, xantomata cutánea eruptiva y hepatoesplenomegalia o una combinación de estos. En determinadas modalidades, la enfermedad, el trastorno o la afección es hipertrigliceridemia o enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o enfermedad arterial coronaria (CAD).

Así, en determinadas modalidades, un método comprende administrar a un sujeto un agente oligomérico que comprende o consiste en un dúplex oligomérico que comprende un compuesto oligomérico antisentido que tiene una secuencia de nucleobase complementaria a una secuencia en un ácido nucleico APOC3. En determinadas modalidades, el sujeto padece o está en riesgo de padecer una enfermedad, afección o trastorno cardiovascular aterosclerótico, hipertrigliceridemia, enfermedad cardiovascular y/o cardiopatía coronaria. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para prevenir, tratar o retrasar o prevenir el desarrollo o la progresión de una enfermedad, afección o trastorno cardiovascular aterosclerótico, hipertrigliceridemia, enfermedad cardiovascular y/o cardiopatía coronaria, en donde el método comprende administrar a un sujeto un agente oligomérico o dúplex oligomérico (por ejemplo, un oligonucleótido antisentido modificado, un compuesto oligomérico antisentido, un agente antisentido) que tiene una secuencia de

nucleobases complementaria a una secuencia de nucleobases en un ácido nucleico APOC3 en donde un primer compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado que consta de 18 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5. En determinadas modalidades, el sujeto padece o está en riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia, una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, una enfermedad, trastorno o afección metabólica, o un trastorno o afección inflamatoria.

En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para prevenir, tratar o retrasar o prevenir el desarrollo o la progresión de una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, metabólica y/o inflamatoria, en donde el método comprende administrar a un sujeto un agente oligomérico o dúplex oligomérico (por ejemplo, un oligonucleótido antisentido modificado, un compuesto oligomérico antisentido, un agente antisentido) que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una secuencia de nucleobases en un ácido nucleico APOC3 en donde un primer compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado que consta de 18 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno, afección o lesión es una dislipidemia, hipertrigliceridemia, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) y/o enfermedad arterial coronaria (CAD). En determinadas modalidades, la ASCVD es enfermedad vascular isquémica (IVD). En determinadas modalidades, la ASCVD es cardiopatía isquémica (IHD). En determinadas modalidades, el trastorno o afección de la enfermedad metabólica es pancreatitis, diabetes o insensibilidad a la insulina. En determinadas modalidades, la hipertrigliceridemia es el síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) o lipodistrofia parcial familiar (FLP). En determinadas modalidades, la hipertrigliceridemia es hipertrigliceridemia genética. En determinadas modalidades, el método previene o protege contra la progresión de la cardiopatía coronaria (CHD).

En determinadas modalidades, se mejora al menos un síntoma de la enfermedad, afección o trastorno cardiovascular/de hipertrigliceridemia. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma se selecciona entre episodios de dolor abdominal, fatiga física, dificultad para pensar, diarrea, pancreatitis aguda recurrente, xantomas cutáneos eruptivos y hepatoesplenomegalia o una combinación de estos. En determinadas modalidades, la administración de los agentes proporcionados (por ejemplo, un agente oligomérico, un oligonucleótido antisentido modificado, un compuesto oligomérico antisentido o un dúplex oligomérico) al sujeto reduce o retrasa la aparición o progresión de al menos uno de los episodios de dolor abdominal, fatiga física, dificultad para pensar, diarrea, pancreatitis aguda recurrente, xantomata cutánea eruptiva y hepatoesplenomegalia o una combinación de estos.

En determinadas modalidades, un método para inhibir la expresión de ácido nucleico APOC3, tal como ARN, en un sujeto que padece o está en riesgo de padecer una enfermedad, lesión, afección o trastorno asociado con APOC3 comprende administrar al sujeto un agente oligomérico, oligonucleótido antisentido
 5 modificado, un compuesto oligomérico antisentido, o un dúplex oligomérico, cualquiera de los cuales comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una secuencia de nucleobases en un ácido nucleico APOC3, inhibiendo así la expresión del ácido nucleico APOC3 en el sujeto. En determinadas modalidades, la administración del agente oligomérico, el
 10 oligonucleótido modificado o el dúplex oligomérico inhibe la expresión de APOC3 en el hígado.

Determinadas modalidades se refieren a un agente oligomérico, oligonucleótido modificado, o dúplex oligomérico, cualquiera de los cuales comprende un compuesto oligomérico antisentido que tiene una secuencia de
 15 nucleobase complementaria a una secuencia de nucleobase en un ácido nucleico APOC3, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con APOC3 y/o ApoCIII. En determinadas modalidades, la enfermedad, el trastorno, la afección o la lesión está asociada con una desregulación del metabolismo de las lipoproteínas o con el aplazamiento de un
 20 síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociada con triglicéridos elevados. Determinadas modalidades proporcionadas en el presente documento se refieren a un agente oligomérico, oligonucleótido modificado, o dúplex oligomérico, cualquiera de los cuales comprende un compuesto oligomérico antisentido que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una secuencia de
 25 nucleobases en un ácido nucleico APOC3, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con una desregulación del metabolismo de las lipoproteínas, en donde la enfermedad, trastorno o afección es hipertrigliceridemia o enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o enfermedad arterial coronaria (CAD). En determinadas modalidades, la ASCVD es
 30 una enfermedad vascular isquémica (IVD). En determinadas modalidades, la ASCVD es cardiopatía isquémica (IHD). En determinadas modalidades, la hipertrigliceridemia es una hipertrigliceridemia genética. En determinadas modalidades, la hipertrigliceridemia es el síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) o lipodistrofia parcial familiar (FLP).

Determinadas modalidades se refieren a un agente oligomérico, oligonucleótido modificado, o dúplex oligomérico, cualquiera de los cuales comprende un compuesto oligomérico antisentido que tiene una secuencia de
 35 nucleobase complementaria a una secuencia de nucleobase en un ácido nucleico APOC3, para la fabricación o preparación de un medicamento para mejorar, o retrasar o prevenir el desarrollo o progresión de una enfermedad, trastorno, afección o lesión y/o para mejorar, prevenir o retrasar la aparición de uno o más
 40 síntomas de una enfermedad, trastorno, afección o lesión, en donde la enfermedad, trastorno, afección o lesión está asociada con o pospone un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociada con triglicéridos elevados. Determinadas
 45 modalidades proporcionadas en el presente documento se refieren a un agente oligomérico, oligonucleótido modificado o dúplex oligomérico, cualquiera de los

cuales comprende un oligonucleótido antisentido modificado (un compuesto oligomérico antisentido) que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una secuencia de nucleobases en un ácido nucleico APOC3, para la fabricación o preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, 5 afección o lesión asociada con una desregulación del metabolismo de las lipoproteínas, en donde la enfermedad, trastorno o afección es hipertrigliceridemia o enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o enfermedad arterial coronaria (CAD). En determinadas modalidades, la ASCVD es una enfermedad vascular isquémica (IVD). En determinadas modalidades, la ASCVD es cardiopatía 10 isquémica (IHD). En determinadas modalidades, la hipertrigliceridemia es una hipertrigliceridemia genética. En determinadas modalidades, la hipertrigliceridemia es el síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) o lipodistrofia parcial familiar (FLP).

En determinadas modalidades, la administración profiláctica de un agente 15 oligomérico, oligonucleótido antisentido modificado, compuesto oligomérico antisentido, o dúplex oligomérico o composición proporcionada en el presente documento a un sujeto con riesgo de dislipidemia, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), y/o enfermedad arterial coronaria (CAD), es capaz de prevenir, mejorar, posponer o retrasar un síntoma y/o desarrollo o progresión de 20 hipertrigliceridemia y/o ASCVD y/o CAD. En determinadas modalidades, un agente oligomérico, oligonucleótido modificado, o dúplex oligomérico es para la fabricación o preparación de un medicamento para mejorar la quilomicronemia, hipertrigliceridemia, dolor abdominal, fatiga física, dificultad para pensar, diarrea, pancreatitis aguda, xantomas eruptivos, lipemia retinalis, o hepatoesplenomegalia, 25 o una combinación de dos o más de los anteriores en el sujeto.

En cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el agente oligomérico, oligonucleótido modificado, dúplex oligomérico o agente antisentido puede ser cualquiera de los descritos en la presente.

En determinadas modalidades, un agente oligomérico o dúplex oligomérico 30 tiene actividad de reducción del ARN y/o proteínas APOC3, y, en determinadas modalidades, actividad de reducción de ARN y/o proteínas APOC3 cardiaca, que es comparable o mayor que la actividad de reducción de ARN y/o proteínas APOC3 de un compuesto comparador, por ejemplo, que tiene la misma secuencia de nucleobase o similar y diferentes modificaciones. En determinadas modalidades, un 35 agente oligomérico o dúplex oligomérico tiene una actividad de reducción del ARN y/o proteínas APOC3 de células hepáticas que es comparable a, o mayor que, la actividad de reducción del ARN y/o proteínas APOC3 de células hepáticas de un compuesto comparador, por ejemplo, que tiene la misma secuencia de nucleobases o una similar y modificaciones diferentes. Los métodos para detectar el nivel y/o 40 medir la cantidad de ARN y/o proteína APOC3 en una célula, órgano, tejido, sistema o sujeto (por ejemplo, animal) se describen en el presente documento y/o son conocidos en la técnica. En determinadas modalidades, la cantidad de ARN de APOC3 se reduce al menos en 10%, al menos en 20%, al menos en 25%, al menos en 30%, al menos en 35%, al menos en 40%, al menos en 45%, al menos en 50%, 45 al menos en 55%, al menos en 60%, al menos en 65%, al menos en 70%, al menos en 75%, al menos en 80%, al menos en 85%, o al menos en 90% en una célula

(por ejemplo, célula hepática), órgano (por ejemplo, hígado), tejido, sistema o sujeto (por ejemplo, animal) que se ha puesto en contacto con, o se le ha administrado, un agente oligomérico o un dúplex oligomérico proporcionado en este documento (o una composición que comprende dicho agente oligomérico o dúplex oligomérico) en comparación con un control (por ejemplo, una célula, órgano, tejido, sistema o sujeto que no se hubiera puesto en contacto con, o no se le haya administrado, el compuesto o dúplex, o que se hubiera puesto en contacto con, o se le haya administrado, una sustancia de control (por ejemplo, PBS)). En determinadas modalidades, el porcentaje de disminución o reducción del ARN de APOC3 en una célula (por ejemplo, una célula hepática), órgano (por ejemplo, un hígado), tejido, sistema o sujeto (por ejemplo, un animal) en contacto con o al que se le ha administrado un agente oligomérico, un dúplex oligomérico o una composición proporcionada en el presente documento es entre un 0,1 % y un 30 % mayor o menor, entre un 0,1 % y un 25 % mayor o menor, entre un 0,1 % y un 20 % mayor o menor, entre un 0,1 % y un 15 % mayor o menor, entre un 0,1 % y un 10 % mayor o menor, o entre un 0,1 % y un 5 % mayor o menor, entre un 0,1 % y un 1 % mayor o menor, entre un 5 % y un 40 % mayor o menor, entre un 5 % y un 35 % mayor o menor, entre un 10 % y un 40 % mayor o menor, al menos un 5 % mayor, al menos un 10 % mayor, al menos un 15 % mayor, al menos un 20 % mayor, al menos un 25 % mayor o al menos un 30 % mayor que el porcentaje de disminución o reducción del ARN de APOC3 en una célula (por ejemplo, una célula hepática), órgano (por ejemplo, un hígado), tejido, sistema o sujeto (por ejemplo, un animal) en contacto con o al que se le ha administrado la misma concentración o dosis de un compuesto comparador, por ejemplo, que tiene la misma secuencia de nucleobases o una similar y modificaciones diferentes.

VI. Composiciones farmacéuticas

En determinadas modalidades, se describen en este documento composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más dúplex oligoméricos o agentes oligoméricos, en donde cada dúplex o agente oligomérico comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, compuesto oligomérico). En determinadas modalidades, el uno o más dúplex oligomérico o agente oligomérico comprende cada uno un agente antisentido. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende o consiste en una solución salina estéril y uno o más compuestos o dúplex. En determinadas modalidades, la solución salina estéril es solución salina de grado farmacéutico. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende o consiste en uno o más compuestos o dúplex y agua estéril. En determinadas modalidades, el agua estéril es agua de grado farmacéutico. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende o consiste en uno o más compuestos o dúplex y solución salina amortiguada con fosfato (PBS). En determinadas modalidades, la PBS estéril es PBS de grado farmacéutico.

En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende un agente oligomérico o dúplex oligomérico que comprende un primer compuesto oligomérico y un segundo compuesto oligomérico y solución salina estéril. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica consiste en dicho

agente oligomérico o dúplex oligomérico y solución salina estéril. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica consiste esencialmente en dicho agente oligomérico o dúplex oligomérico y solución salina estéril. En determinadas modalidades, la solución salina estéril es PBS estéril. En determinadas modalidades, la solución salina estéril es de grado farmacéutico.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más agentes oligoméricos o dúplex oligoméricos y uno o más excipientes. En determinadas 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.

En determinadas modalidades, un agente oligomérico o dúplex oligomérico puede mezclarse con sustancias activas y/o inertes farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones o formulaciones farmacéuticas. Las composiciones y los métodos para la formulación de composiciones farmacéuticas dependen de una serie de criterios, incluidos, entre otros, la vía de administración, el alcance de la enfermedad o la dosis a administrar.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden un agente oligomérico o dúplex oligomérico abarcan cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o dúplex, ésteres del compuesto o dúplex, o sales de tales ésteres. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden un agente oligomérico o dúplex oligomérico que comprende uno o más compuestos oligoméricos, tras su administración a un sujeto, incluido un humano, son capaces de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito biológicamente activo o residuo de este. En consecuencia, por ejemplo, la divulgación también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de agentes oligoméricos o dúplex oligoméricos, y otros bioequivalentes. En determinadas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales inorgánicas, tales como sales inorgánicas monovalentes o divalentes. Las sales farmacéuticamente aceptables aptas incluyen, entre otras, sales de sodio, potasio, calcio y magnesio.

En determinadas modalidades, los agentes oligoméricos o dúplex oligoméricos se liofilizan y aíslan, por ejemplo, como sales de sodio. En determinadas modalidades, una sal de sodio de un agente o dúplex se mezcla con un diluyente farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, el diluyente farmacéuticamente aceptable comprende solución salina estéril, agua estéril, PBS. En determinadas modalidades, una sal de sodio de un agente oligomérico o dúplex oligomérico se mezcla con PBS.

Las fracciones lipídicas se han utilizado en tratamientos con ácidos nucleicos en una variedad de métodos. En ciertos métodos, un ácido nucleico, como un agente oligomérico o dúplex oligomérico que comprende un compuesto oligomérico, se introduce en liposomas o lipoplejos preformados hechos de mezclas de lípidos catiónicos y lípidos neutros. En ciertos métodos, los complejos de ácido nucleico con lípidos mono o policatiónicos se forman sin la presencia de un lípido neutro. En determinadas modalidades, se selecciona una fracción lipídica para aumentar la distribución de un compuesto farmacéutico en una célula o tejido

particular. En determinadas modalidades, se selecciona una fracción lipídica para aumentar la distribución de un compuesto farmacéutico en el tejido adiposo. En determinadas modalidades, se selecciona una fracción lipídica para aumentar la distribución de un compuesto farmacéutico en el tejido muscular.

5 En determinadas 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 determinadas composiciones farmacéuticas, incluidas las que comprenden compuestos hidrófobos. En determinadas
10 modalidades, se utilizan ciertos solventes orgánicos como el dimetilsulfóxido.

 En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una o más moléculas de administración específicas de tejido diseñadas para administrar uno o más compuestos de la presente invención a tejidos o tipos de células específicos. Por ejemplo, en determinadas modalidades,
15 las composiciones farmacéuticas incluyen liposomas recubiertos con un anticuerpo específico de tejido.

 En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden un sistema cosolvente. Algunos de estos sistemas cosolventes comprenden, por ejemplo, alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero
20 orgánico miscible en agua y una fase acuosa. En determinadas modalidades, tales sistemas cosolventes se utilizan para compuestos hidrofóbicos. Un ejemplo no limitativo de tal sistema cosolvente es el sistema cosolvente 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
25 proporciones de tales sistemas de cosolventes pueden variar considerablemente sin alterar significativamente sus características de solubilidad y toxicidad. Además, se puede variar la identidad de los componentes del cosolvente: por ejemplo, se pueden utilizar otros tensioactivos en lugar de Polisorbato 80™; se puede variar el tamaño de la fracción de polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden
30 sustituir al polietilenglicol, por ejemplo, la polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

 En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas se preparan para administración oral. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas se preparan para administración bucal. En
35 determinadas modalidades, una composición farmacéutica se prepara para administración por inyección (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intratecal (IT), intracerebroventricular (ICV), etc.). En algunas de estas modalidades, una composición farmacéutica comprende un portador o diluyente y se formula en solución acuosa, como agua o amortiguadores fisiológicamente
40 compatibles, como solución de Hanks, solución de Ringer o amortiguador salino fisiológico. En determinadas modalidades, se incluyen otros ingredientes (por ejemplo, ingredientes que ayudan a la solubilidad o sirven como conservantes). En determinadas modalidades, las suspensiones inyectables se preparan utilizando portadores líquidos apropiados, diluyentes, agentes de suspensión y similares.
45 Ciertas composiciones farmacéuticas inyectables se presentan en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis. Ciertas

composiciones farmacéuticas inyectables son suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Ciertos solventes aptos para su uso en composiciones farmacéuticas inyectables incluyen, entre otros, solventes lipofílicos y aceites grasos, como el aceite de sésamo, ésteres sintéticos de ácidos grasos, como el oleato de etilo o los triglicéridos, y liposomas.

En determinadas condiciones, ciertos compuestos divulgados en la presente actúan como ácidos. Aunque dichos compuestos pueden ser dibujados o descritos en forma protonada (ácido libre) o ionizada y en asociación con una forma catiónica (sal), las soluciones acuosas de dichos compuestos existen en equilibrio entre dichas 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, los compuestos descritos en la presente pretenden incluir todas estas formas. Además, ciertos oligonucleótidos tienen varios enlaces de este tipo, cada uno de los cuales está en equilibrio. Así, los oligonucleótidos en solución existen en un conjunto de formas en múltiples posiciones, todas ellas en equilibrio. El término "oligonucleótido" en este documento incluye todas estas formas. Las estructuras dibujadas representan necesariamente una única forma. No obstante, a menos que se indique lo contrario, dichos dibujos también pretenden incluir las formas correspondientes. En la presente, una estructura que represente el ácido libre de un compuesto seguido de la expresión "o una sal farmacéuticamente aceptable de este" incluye expresamente todas las formas que pueden estar total o parcialmente protonadas/desprotonadas/en asociación con un catión o una combinación de cationes. En determinadas modalidades, se identifica uno o más cationes específicos. Los cationes incluyen, entre otros, sodio, potasio, calcio y magnesio. En determinadas modalidades, una estructura que represente el ácido libre de un compuesto seguido de la expresión "o una sal farmacéuticamente aceptable de este" incluye expresamente todas las formas de este tipo que puedan estar total o parcialmente protonadas/desprotonadas/en asociación con uno o más cationes seleccionados entre sodio, potasio, calcio y magnesio.

En determinadas modalidades, los agentes oligoméricos, los oligonucleótidos modificados (por ejemplo, los compuestos oligoméricos) o los dúplex oligoméricos están en solución acuosa con sodio. En determinadas modalidades, los agentes oligoméricos, los oligonucleótidos modificados, los compuestos oligoméricos o los dúplex oligoméricos están en solución acuosa con potasio. En determinadas modalidades, los agentes oligoméricos, los compuestos oligoméricos, los oligonucleótidos modificados o los dúplex oligoméricos están en PBS. En determinadas modalidades, los agentes oligoméricos, los oligonucleótidos modificados, los compuestos oligoméricos o los dúplex oligoméricos están en agua. En determinadas modalidades, el pH de una solución se ajusta con NaOH y/o HCl para alcanzar el pH deseado.

En este documento, una dosis puede tener la forma de una unidad de dosificación. Para mayor claridad, una dosis (o unidad de dosificación) de un agente (por ejemplo, oligonucleótido modificado, dúplex oligomérico, agente

antisentido) en miligramos indica la masa de la forma ácida libre del compuesto. Como se describe en este documento, 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 asume que el compuesto (por ejemplo, oligonucleótido modificado, dúplex oligomérico, agente antisentido) existe como ácido libre sin disolvente, sin acetato de sodio y anhidro. En determinadas modalidades, cuando un agente (por ejemplo, oligonucleótido modificado, dúplex oligomérico, agente antisentido) está en solución que comprende sodio (por ejemplo, solución salina), el compuesto 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. Cuando un agente comprende un grupo conjugado, la masa del grupo conjugado se incluye en el cálculo de la dosis de dicho compuesto. Si el grupo conjugado también tiene un ácido, se asume similarmente que el grupo conjugado está completamente protonado para los fines del cálculo de la dosis.

VII. Compuestos

En este documento se proporcionan agentes y dúplex que contienen flúor reducido. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico que contiene flúor reducido comprende un oligonucleótido (por ejemplo, un compuesto oligomérico antisentido) que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una secuencia de un ácido nucleico APOC3, por ejemplo, un ácido nucleico APOC3 humano (SEQ ID NO: 1), o un oligonucleótido (por ejemplo, un compuesto oligomérico sentido) que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una secuencia de un oligonucleótido que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una secuencia de un ácido nucleico APOC3, por ejemplo, un ácido nucleico APOC3 humano (SEQ ID NO: 1). En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico de contenido reducido de flúor comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico antisentido), que tiene una secuencia de nucleobase complementaria a una secuencia de un ácido nucleico APOC3 (por ejemplo, ácido nucleico APOC3 humano (SEQ ID NO: 1)), y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico sentido), que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una secuencia del primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos y dúplex oligoméricos que contienen flúor reducido proporcionados en este documento pueden ser preferibles a los compuestos que contienen más átomos de flúor debido a propiedades mejoradas, por ejemplo, disminución de acciones inespecíficas y/o durabilidad mejorada, y tienen actividad de reducción de ARN de APOC3 y/o proteína ApoCIII que es comparable o mayor que la de un compuesto comparador que contiene más átomos de flúor (por ejemplo, un compuesto que tiene 20% o más, 25% o más, o 30% o más nucleósidos que contienen flúor). En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico o dúplex oligomérico que contiene flúor reducido proporcionado en este documento comprende un oligonucleótido modificado o un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una secuencia en un ácido nucleico APOC3, que contiene flúor reducido tiene menos de 20%, menos de 15%, menos de 10%, o menos de 5% de

nucleósidos que comprenden un átomo de flúor, y/o un oligonucleótido modificado o un segundo oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases complementaria al primer oligonucleótido, o a una secuencia que es complementaria a una secuencia en un ácido nucleico APOC3, que tiene un

5 contenido reducido de flúor tiene menos de 10%, menos de 8%, o menos de 5% de nucleósidos que comprenden un átomo de flúor. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico o dúplex oligomérico que contiene flúor reducido proporcionado en este documento comprende un oligonucleótido modificado o

10 primer oligonucleótido modificado que contiene muy poco flúor, tiene menos de 20%, menos de 15%, menos de 10% o menos de 5% de nucleósidos que comprenden un átomo de flúor. En determinadas modalidades, el segundo oligonucleótido modificado de tales dúplex oligoméricos tiene un contenido de flúor muy bajo, tiene menos de 15%, menos de 12% o menos de 10% de nucleósidos

15 que comprenden un átomo de flúor. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico o dúplex oligomérico proporcionado en este documento comprende un oligonucleótido o primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico antisentido) que contiene flúor reducido tiene menos de 20%, menos de 15%, menos de 10%, o menos de 5% de nucleósidos que comprenden un átomo de flúor, y tiene una secuencia de nucleobases que es al menos 85%, al menos 90%,

20 al menos 95%, o al menos 99% complementaria a una porción de igual longitud de un ácido nucleico APOC3 seleccionado de una secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico o dúplex oligomérico proporcionado en este documento comprende un oligonucleótido o primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, un compuesto

25 oligomérico antisentido) que contiene flúor reducido tiene menos de 20%, menos de 15%, menos de 10%, o menos de 5% de nucleósidos que comprenden un átomo de flúor, y tiene una secuencia de nucleobase seleccionada de entre una secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5. En determinadas modalidades, dichos compuestos oligoméricos o dúplex oligoméricos comprenden un

30 oligonucleótido o segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico sentido) que contiene flúor reducido, en donde menos de 20%, menos de 15%, o menos de 10% de los nucleósidos que comprenden un átomo de flúor, y que comprenden una secuencia de nucleobases complementaria al primer oligonucleótido modificado seleccionada de entre una secuencia de nucleobases de

35 cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5. En algunas de dichas modalidades, el oligonucleótido modificado o primer oligonucleótido modificado contiene flúor reducido, en donde menos de 20%, menos de 15%, menos de 10% o menos de 5% de las nucleobases que comprenden un átomo de flúor, y comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 nucleobases

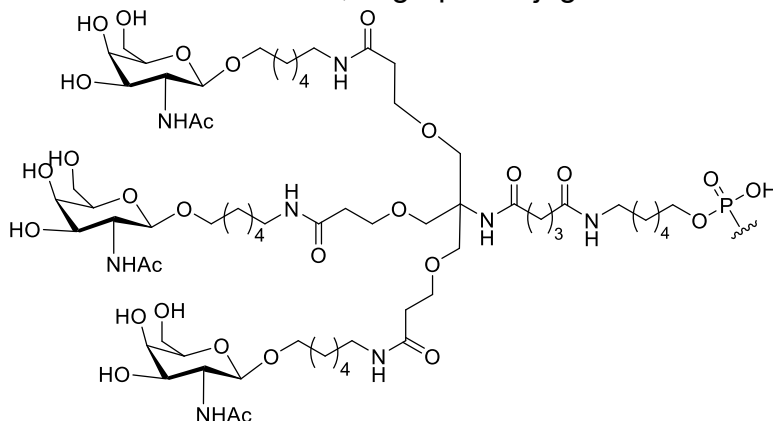
40 contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de la SEQ ID NO: 2-5; y el oligonucleótido modificado o el segundo oligonucleótido modificado contiene flúor reducido, en donde menos de 20%, menos de 15%, o menos de 10% de las nucleobases comprenden un átomo de flúor, y comprende al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, o al menos 21 nucleobases contiguas

45 de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico o dúplex oligomérico que

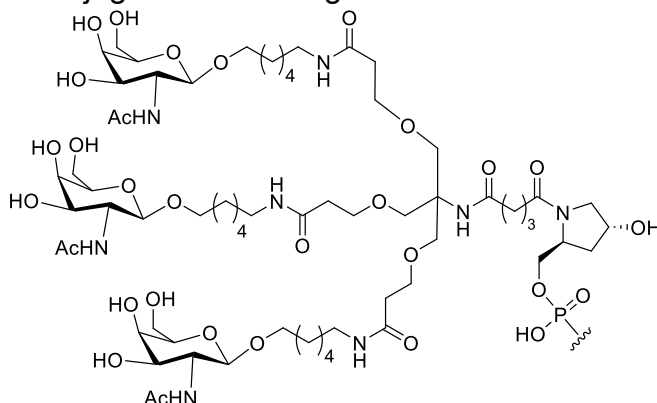
contiene flúor reducido proporcionado en este comprende un oligonucleótido modificado o primer oligonucleótido modificado que tiene un contenido muy bajo de flúor, en donde menos de 12%, menos de 10% o menos de 5% de los nucleósidos que comprenden un átomo de flúor, y comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 2-5. En determinadas modalidades, el segundo oligonucleótido modificado de tales dúplex oligoméricos tiene un contenido de flúor muy bajo, en donde menos de 15%, menos de 12%, o menos de 10% de nucleósidos comprenden un átomo de flúor, y comprende al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, o al menos 21 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-8.

En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico o dúplex oligomérico que contiene flúor reducido proporcionado en este documento comprende un grupo conjugado. En algunas de dichas modalidades de los dúplex oligoméricos proporcionados en este documento, el grupo conjugado está unido al primer (por ejemplo, antisentido) o segundo (por ejemplo, sentido) oligonucleótido modificado del dúplex oligomérico. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al extremo 5' o 3' del oligonucleótido modificado de un compuesto oligomérico o del primer o segundo oligonucleótido modificado de un dúplex oligomérico, o al nucleósido 5' o 3'-terminal del oligonucleótido modificado de un compuesto oligomérico o del primer o segundo oligonucleótido modificado de un dúplex oligomérico. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, compuesto oligomérico sentido), por ejemplo, el nucleósido 5' o 3'-terminal del segundo oligonucleótido modificado de un dúplex oligomérico. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al nucleósido 5'-terminal del segundo oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado comprende una fracción dirigida a células que tiene afinidad por el receptor de asialoglicoproteína hepática (ASGP-R). En determinadas modalidades, la fracción dirigida a las células comprende más de un ligando, cada uno de los cuales es una N-acetil galactosamina (GalNAc). En determinadas modalidades, la fracción dirigida a células comprende 3 ligandos GalNAc. 丙

En determinadas modalidades, el grupo conjugado tiene la siguiente estructura:



- y está unido al segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, compuesto oligomérico sentido) del dúplex oligomérico a través de un enlace fosfodiéster, por ejemplo, a través de un enlace fosfodiéster con el nucleósido 5'-terminal del oligonucleótido modificado del compuesto oligomérico o del segundo oligonucleótido modificado del dúplex oligomérico. En determinadas modalidades, el grupo conjugado tiene la siguiente estructura:



HPPO-GalNAc

- y está unido al segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, compuesto oligomérico sentido) del dúplex oligomérico a través de un enlace fosfodiéster, por ejemplo, a través de un enlace fosfodiéster con el nucleósido 3'-terminal del oligonucleótido modificado del compuesto oligomérico o del segundo oligonucleótido modificado del dúplex oligomérico.

a. Compuesto n.º 1692958

- Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1692958, que es un dúplex oligomérico que consiste en un primer compuesto oligomérico que contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que contiene un segundo oligonucleótido modificado unido a un grupo conjugado como sigue.

Primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1692958:

- El primer compuesto oligomérico del Compuesto núm. 1692958, que es el Compuesto núm. 1692954, tiene un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU (SEQ ID NO: 2), en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 2, 6, 14 y 16 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, cada uno de los nucleósidos 3-5, 7-13, 15 y 17-23 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 21 a 22 y 22 a 23 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 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, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18, 18 a 19, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está unido a una fracción de fosfonato de vinilo.

- El primer compuesto oligomérico del Compuesto 1692958 se representa mediante la siguiente notación química: VP-

T_{es}C_{fs}A_{yo}C_{yo}U_{yo}G_{fo}A_{yo}G_{yo}A_{yo}A_{yo}U_{yo}A_{yo}C_{yo}U_{fo}G_{yo}U_{fo}C_{yo}C_{yo}C_{yo}U_{yo}U_{ys}U_{ys}U_y (SEQ ID NO: 11); en donde:

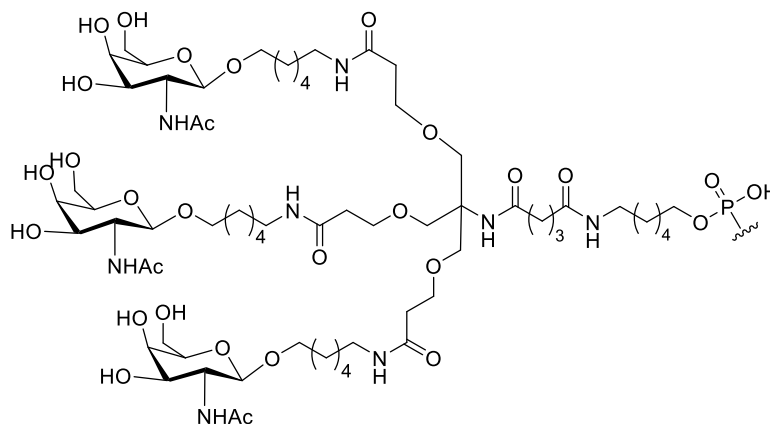
- 5 A = una nucleobase de adenina,
C = una nucleobase de citosina,
G = una nucleobase de guanina,
T = una nucleobase de timina,
U = una nucleobase de uracilo,
e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
10 y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
o = un enlace internucleósido fosfodiéster,
s = un enlace internucleósido de fosforotioato, y
VP = una fracción de 5' vinil fosfonato.

Segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1692958:

- 15 El segundo compuesto oligomérico del Compuesto núm. 1692958, que es el Compuesto núm. 1692955, tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los nucleósidos 7, 9, 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada con 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 1-6, 8 y 12-21 (de 5' a 3') comprende
20 una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que enlazan los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que enlazan los nucleósidos 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, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18 y 18 a 19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está
25 unido está unido a través del 5'-OH del oligonucleótido a un grupo conjugado que comprende [THA-GalNAc].

El segundo compuesto oligomérico del Compuesto 1692958 se representa mediante la siguiente notación química: [THA-GalNAc]-

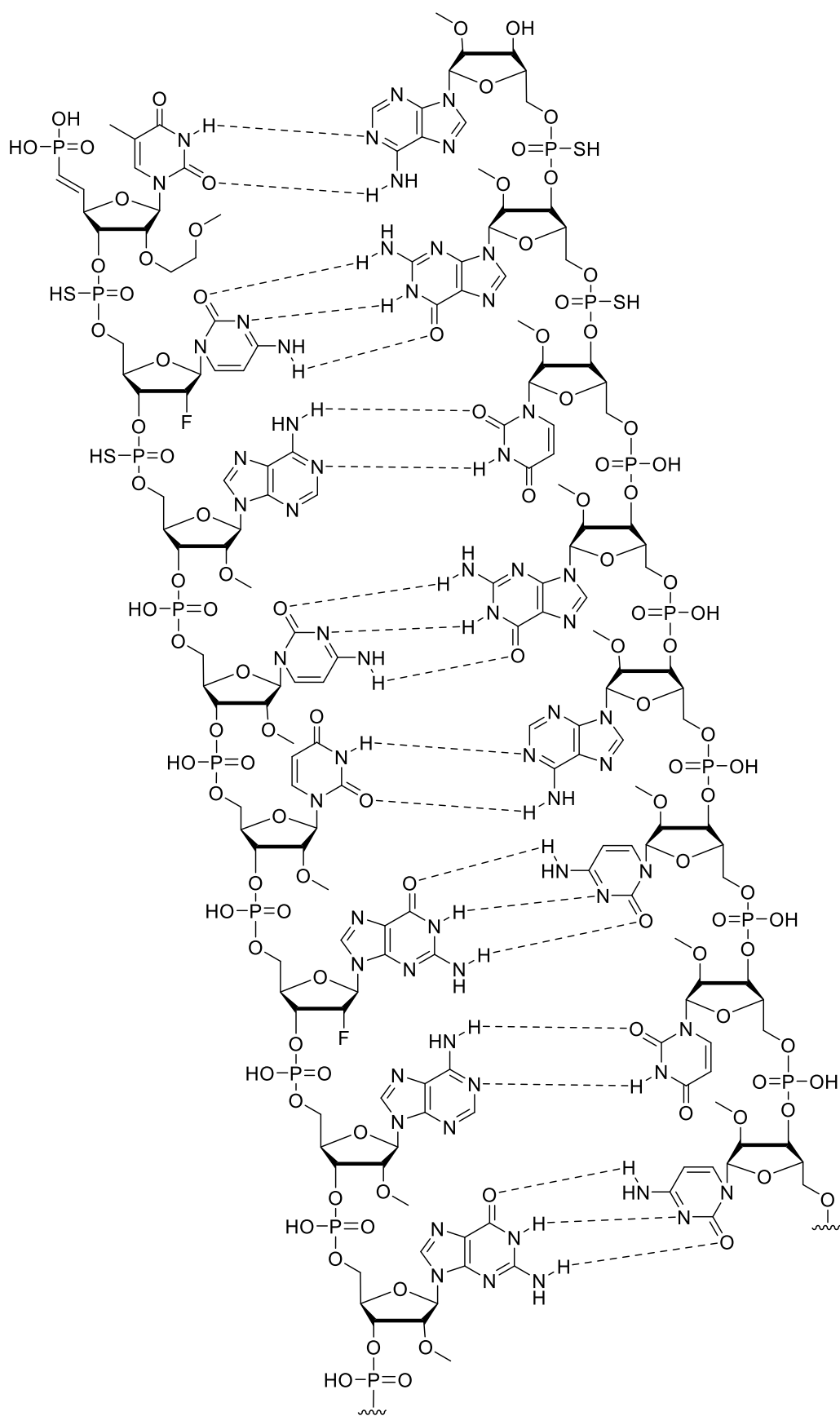
- 30 A_{ys}A_{ys}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{fo}A_{yo}G_{fo}U_{fo}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{ys}A_y (SEQ ID NO: 35); en donde:

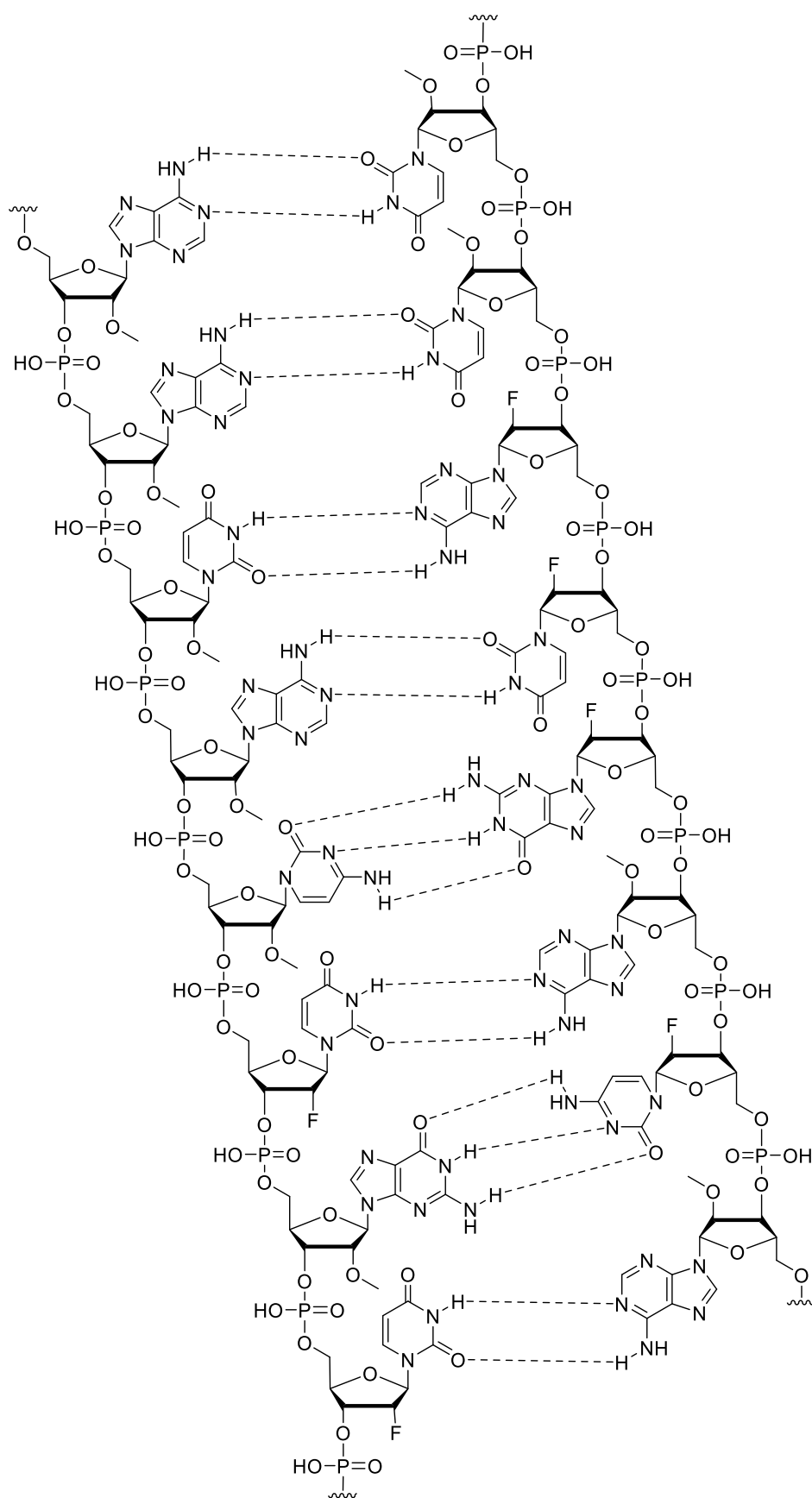


[THA-GalNAc] =

- 35 A = una nucleobase de adenina,
C = una nucleobase de citosina,
G = una nucleobase de guanina,

- 5 T = una nucleobase de timina,
 U = una nucleobase de uracilo,
 f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
 y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
 o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y
 s = un enlace internucleósido fosforotioato.
 La siguiente estructura química es una representación estructural del
Compuesto Núm. 1692958:



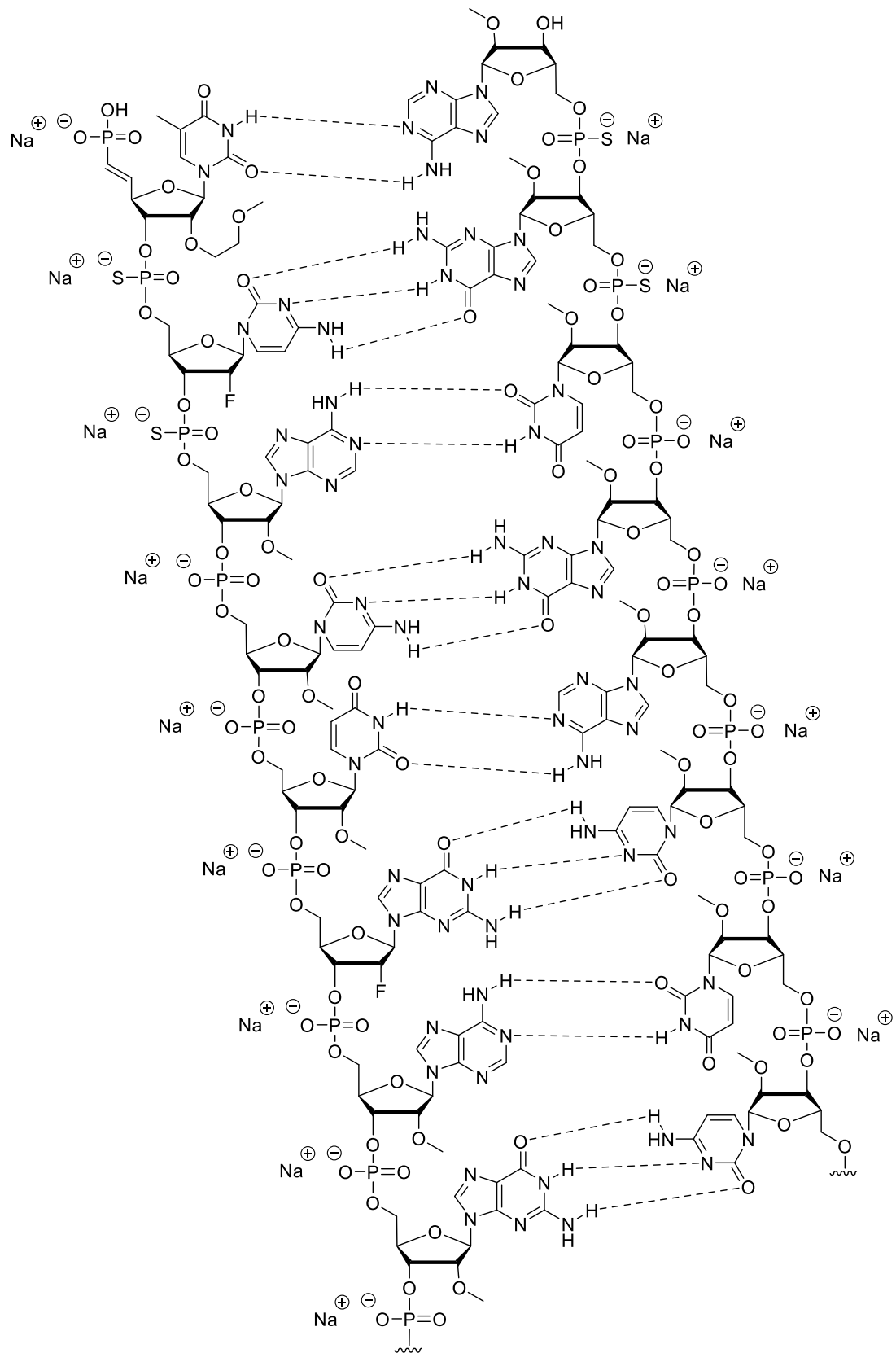


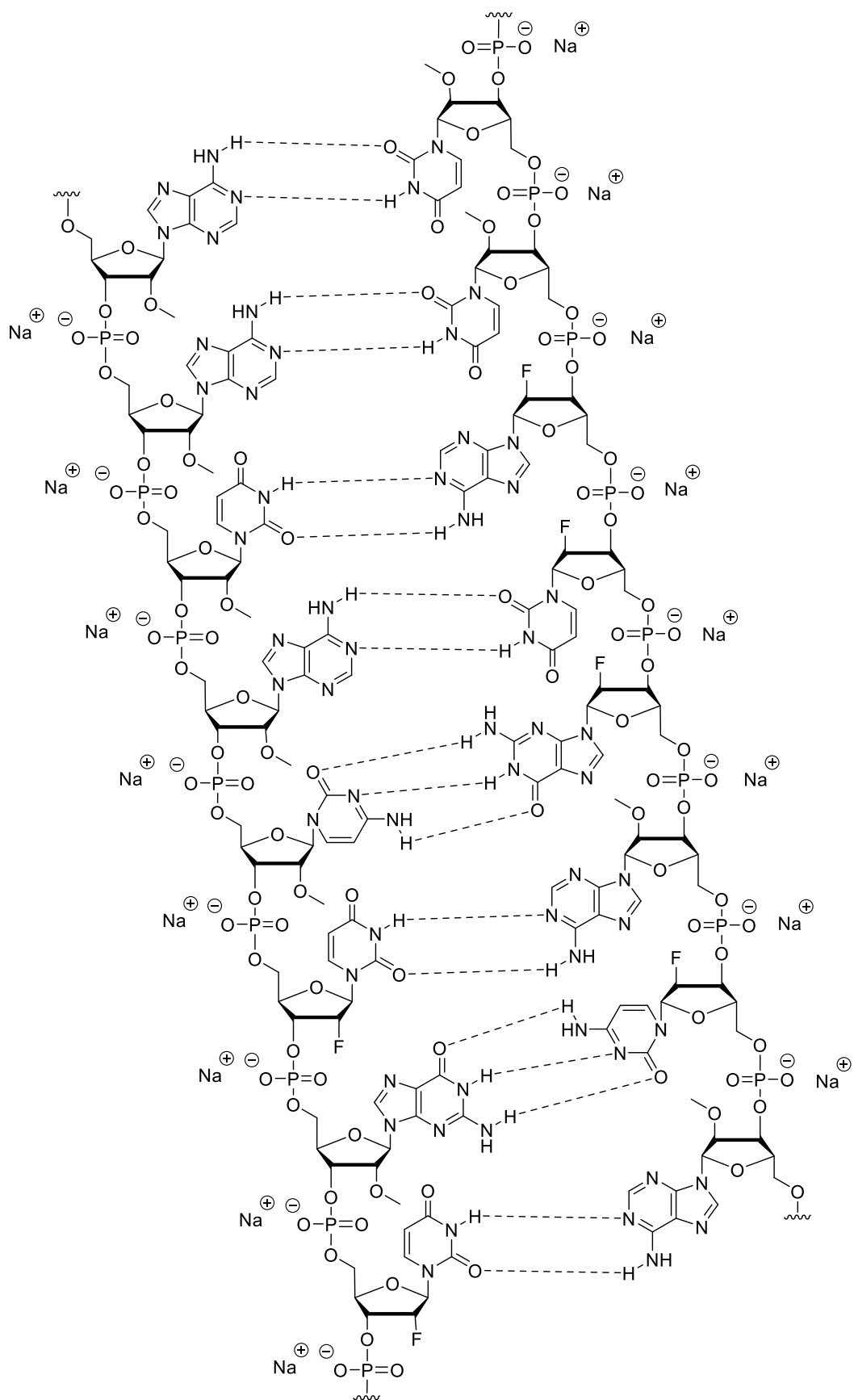
En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1692958 está en forma

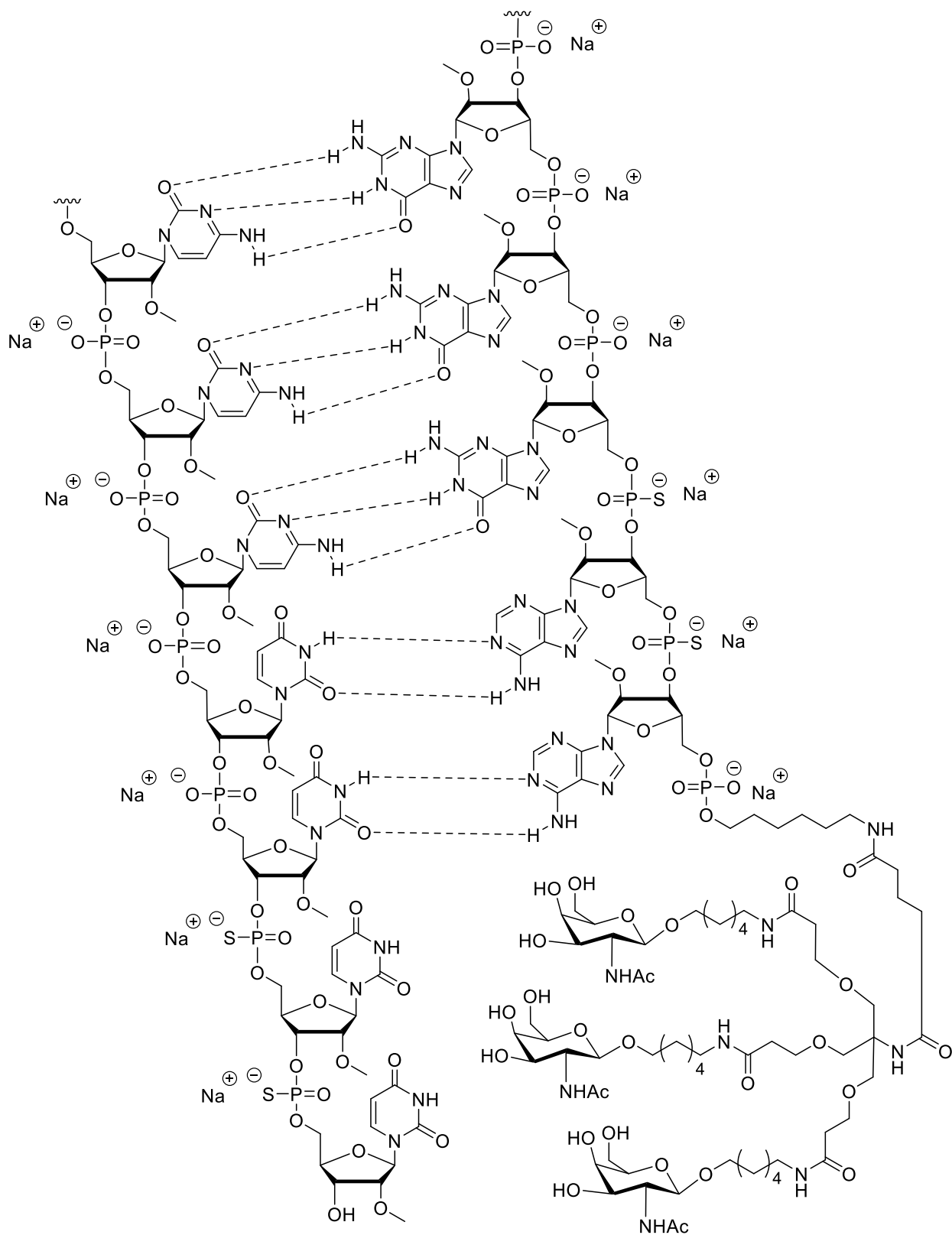
de un anión o una sal de este, por ejemplo, una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1692958 es una sal de sodio o una sal de potasio.

5 La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1692958 en

una solución sódica:







(SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 35).

En determinadas modalidades, se proporcionan en este documento dúplex oligoméricos que comprenden o consisten en un primer compuesto oligomérico que contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que contiene un segundo oligonucleótido modificado como sigue.

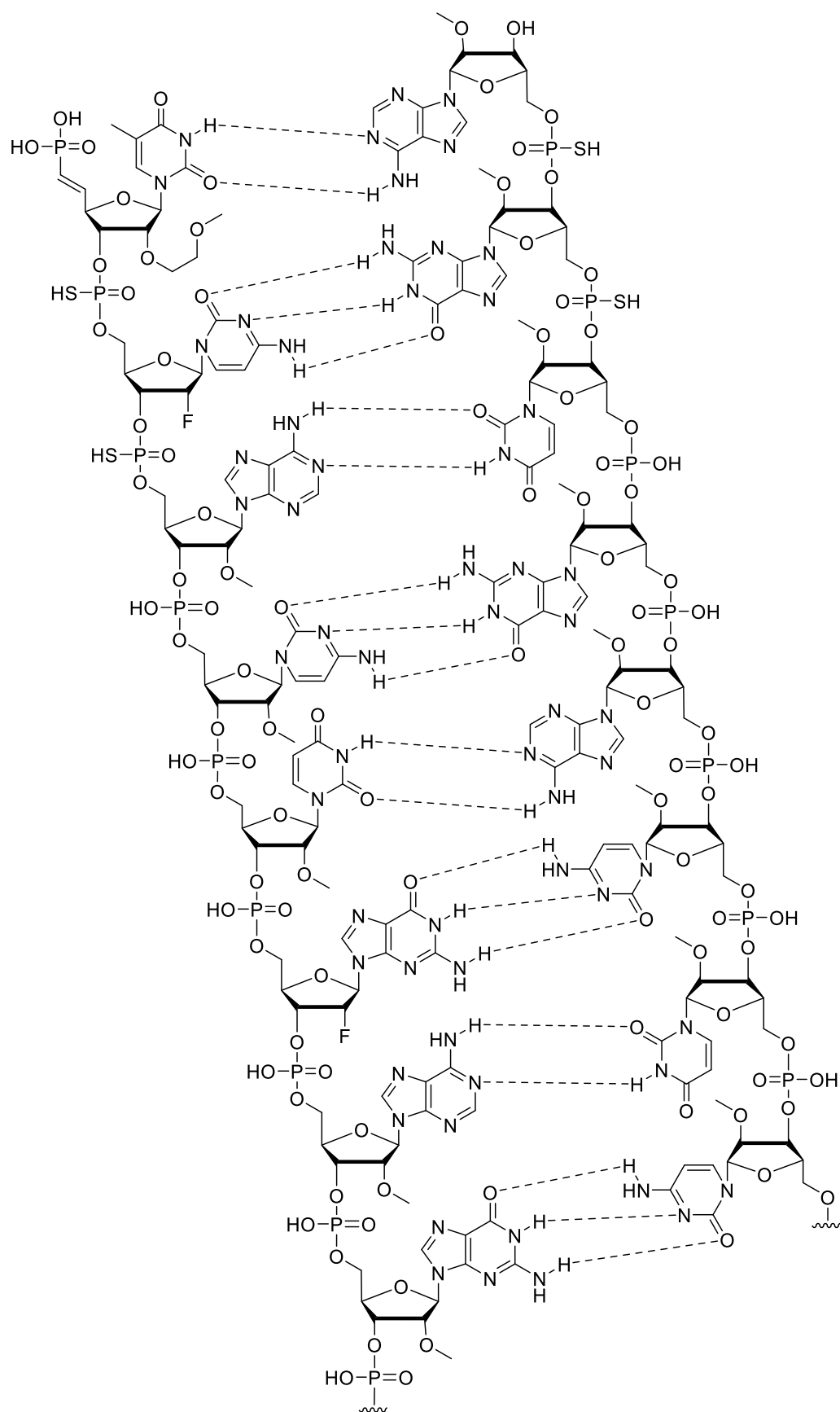
5 El primer compuesto oligomérico es el Compuesto nº 1692954, como se describe en a. anterior para el Compuesto nº 1692958.

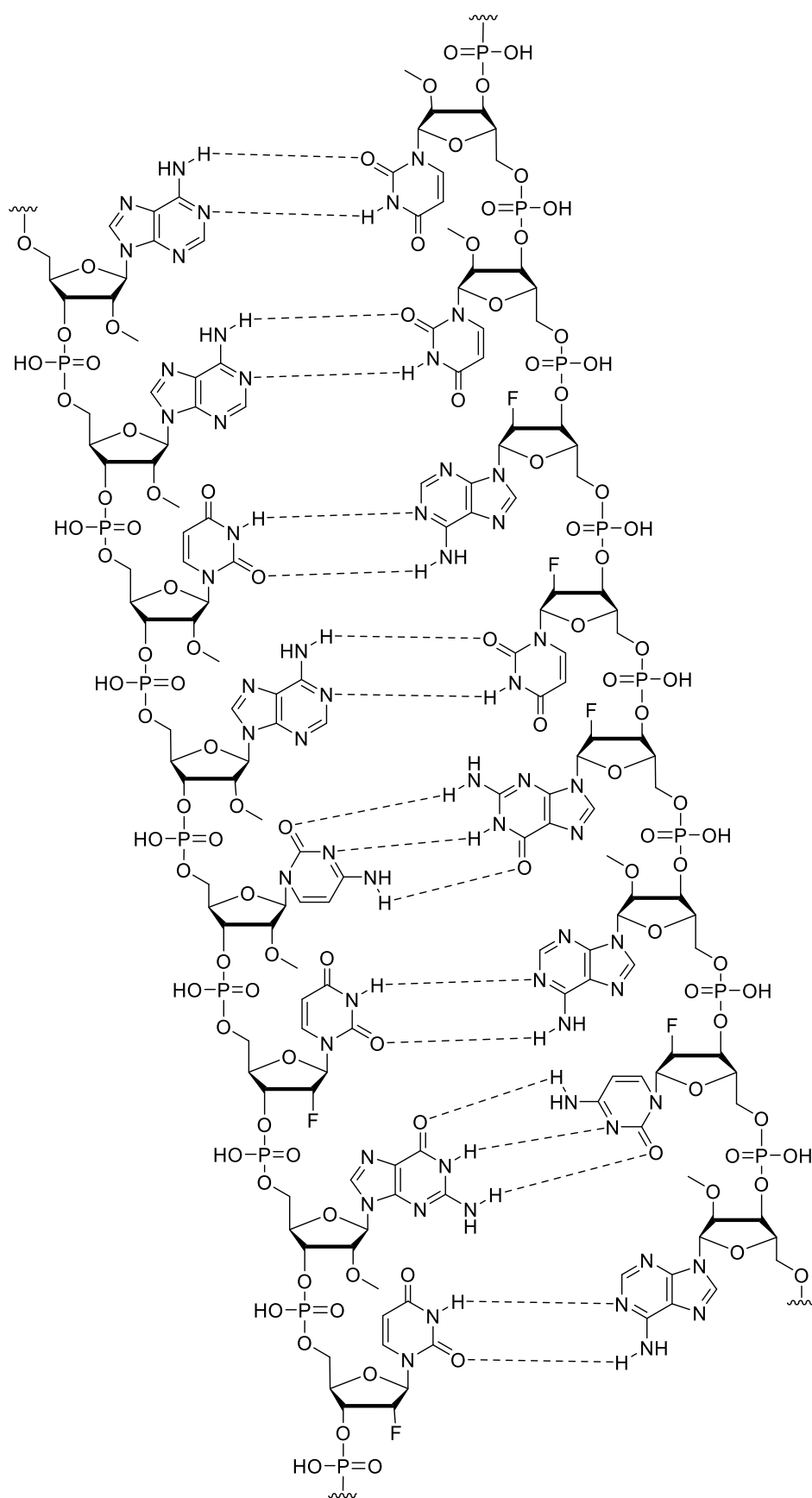
10 El segundo compuesto oligomérico tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los nucleósidos 7, 9, 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada con 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 1-6, 8 y 12-21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 19 a 20 y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 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, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18 y 18 a 19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster.

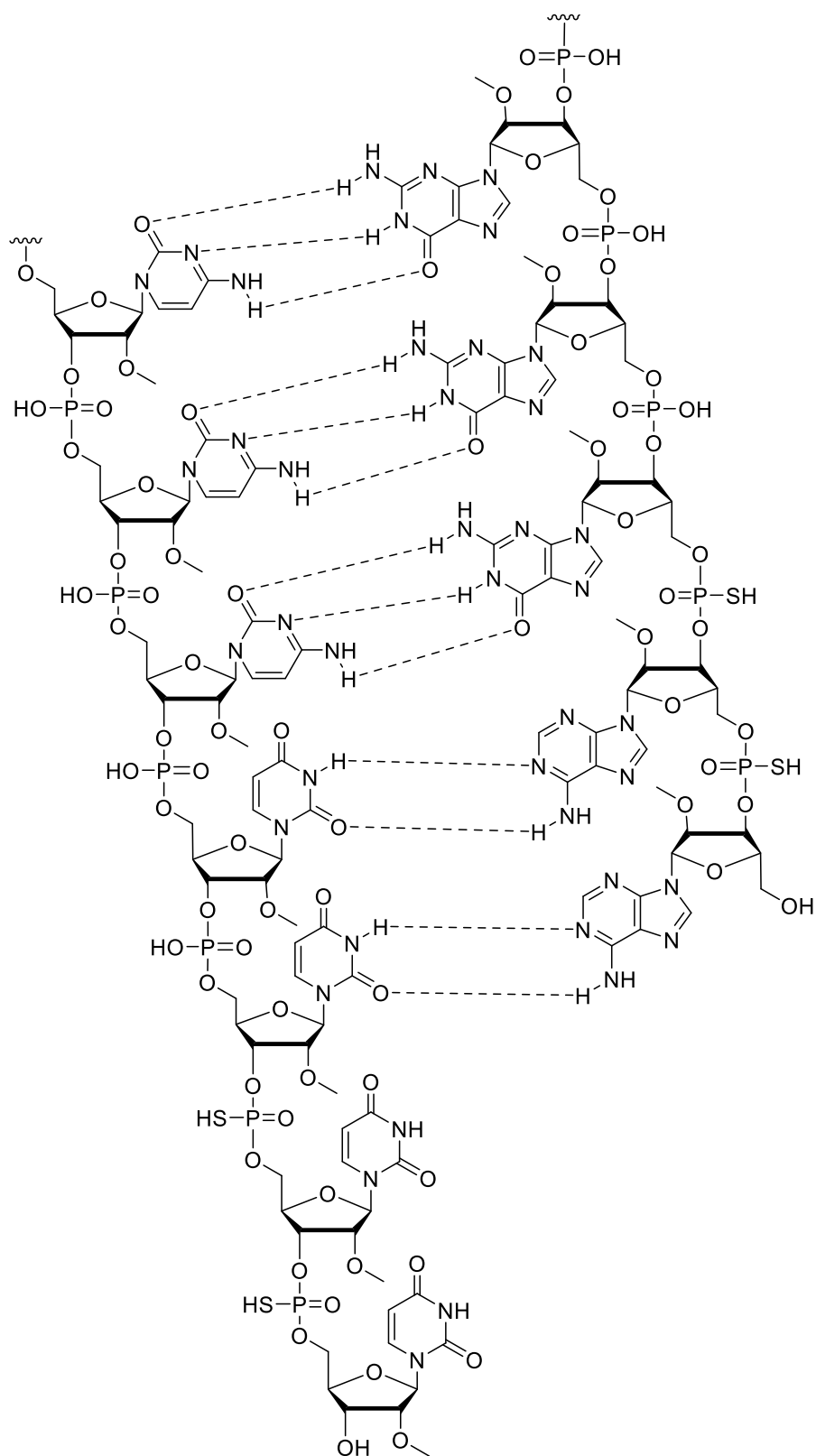
15 El segundo compuesto oligomérico se representa mediante la siguiente notación química: $A_{ys}A_{ys}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{fo}A_{yo}G_{fo}U_{fo}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{ys}A_y$ (SEQ ID NO: 75); en donde:

20 A = una nucleobase de adenina,
C = una nucleobase de citosina,
G = una nucleobase de guanina,
T = una nucleobase de timina,
U = una nucleobase de uracilo,
25 f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y
s = un enlace internucleósido fosforotioato.

30 En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico se representa mediante la siguiente estructura química:





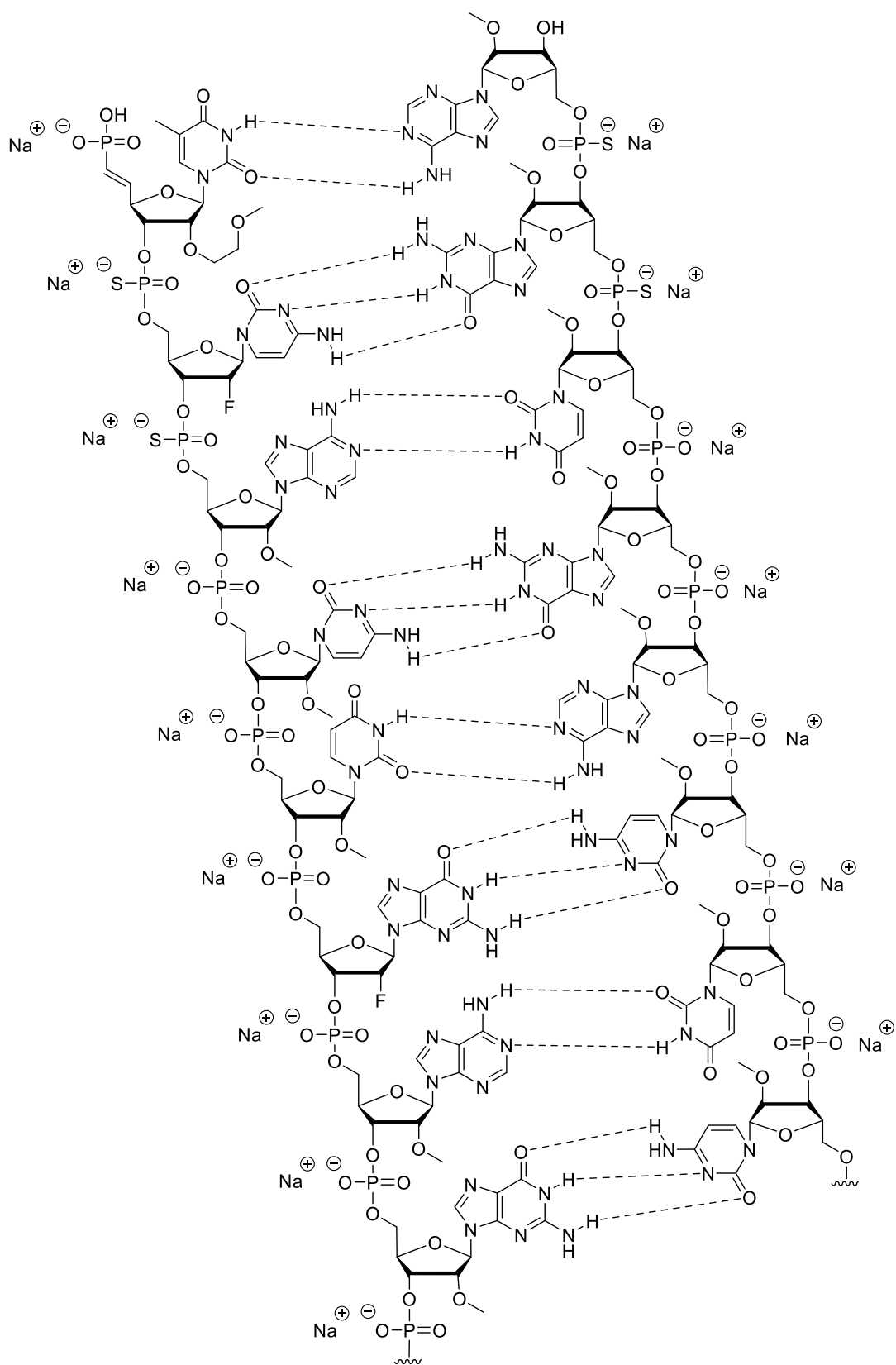


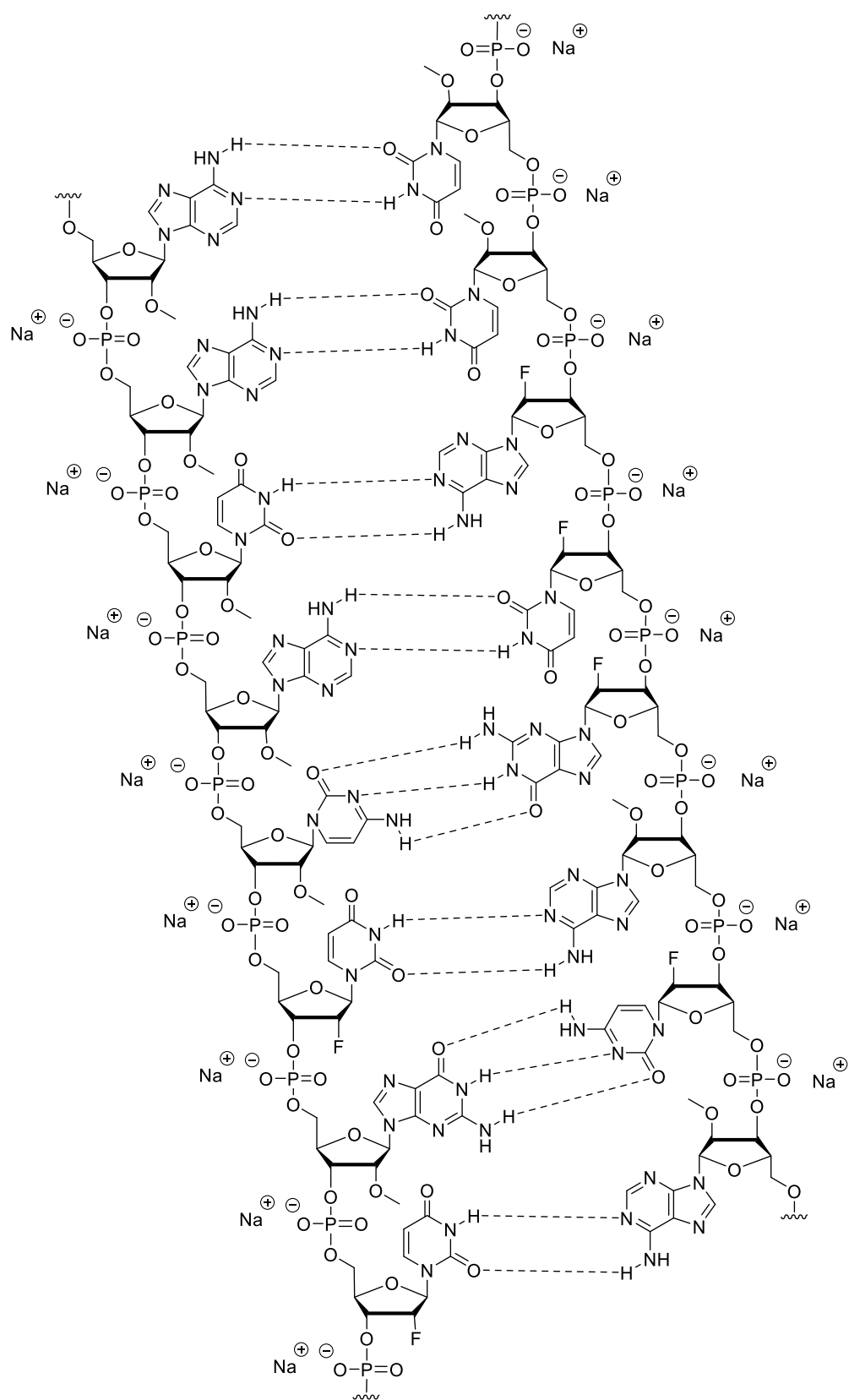
(SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 75), o un ion o sal de estos.

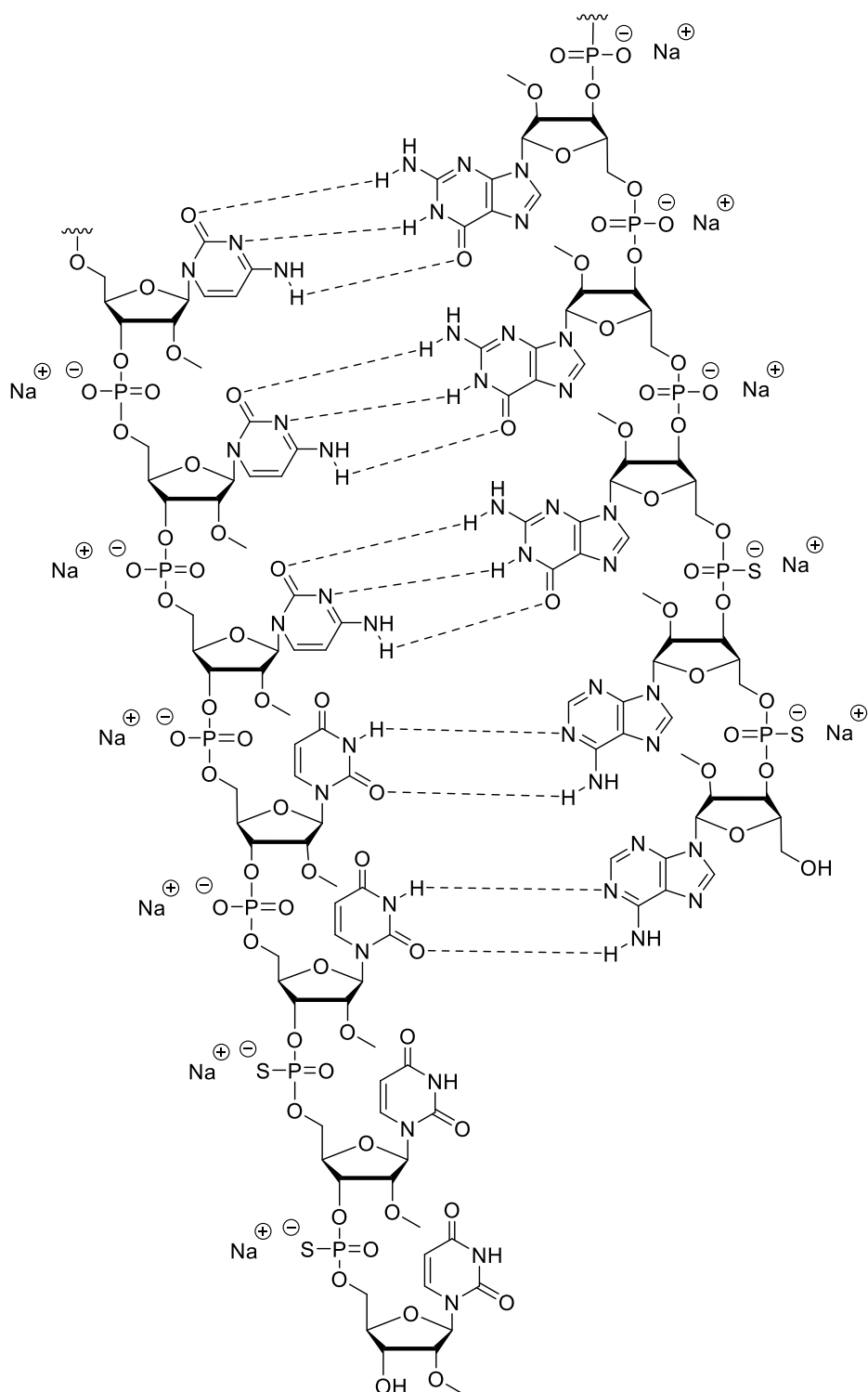
En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico está en forma de un

anión o una sal de este, por ejemplo, una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es una sal de sodio o una sal de potasio.

- 5 La siguiente estructura química representa un dúplex oligomérico de este tipo en solución sódica:







(SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 75).

b. Compuesto Núm. 1754976

- 5 Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1754976, que es un dúplex oligomérico que consiste en un primer compuesto oligomérico que contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que

contiene un segundo oligonucleótido modificado unido a un grupo conjugado como sigue.

Primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1754976:

El primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1754976, que es el
 5 Compuesto Núm. 1753166, tiene un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') TCACUGAGAAUACTGTCCCUUAA (SEQ ID NO: 4), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 9, 22 y 23 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, el nucleósido 2 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, cada uno de los
 10 nucleósidos 3-5, 7, 8, 10-13,, 15 y 17-21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, y cada uno de los nucleósidos 6, 14 y 16 (de 5' a 3') es un 2'-desoxinucleósido, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2., 2 a 3, 21 a 22, y 22 a 23 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen
 15 los nucleósidos 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, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18, 18 a 19, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está unido a una fracción de fosfonato de vinilo.

El primer compuesto oligomérico del Compuesto 1754976 se representa
 20 mediante la siguiente notación química: VP-

T_{es}C_{fs}A_{yo}C_{yo}U_{yo}G_{do}A_{yo}G_{yo}A_{eo}A_{yo}U_{yo}A_{yo}C_{yo}T_{do}G_{yo}T_{do}C_{yo}C_{yo}C_{yo}U_{yo}U_{ys}A_{es}A_e
 (SEQ ID NO: 28); en donde

A = una nucleobase de adenina,
 C = una nucleobase de citosina,
 25 G = una nucleobase de guanina,
 T = una nucleobase de timina,
 U = una nucleobase de uracilo,
 d = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,
 e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
 30 f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
 y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
 o = un enlace internucleósido fosfodiéster,
 s = un enlace internucleósido de fosforotioato, y
 VP = una fracción de 5' vinil fosfonato.

35 Segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1754976:

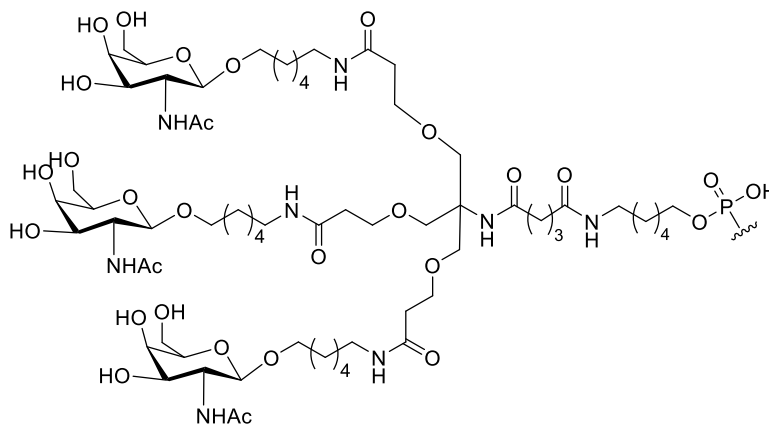
El segundo compuesto oligomérico del Compuesto No. 1754976, que es el
 Compuesto No. 1735443, tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3')
 AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los
 40 nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 3-9, y 12-19 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 10 a 11, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de
 45 los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18, y 18 a

19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está unido a través del 5'-OH del oligonucleótido a un grupo conjugado que comprende [THA-GalNAc].

5 El segundo compuesto oligomérico del Compuesto 1754976 se representa mediante la siguiente notación química: [THA-GalNAc]-

A_{es}A_{es}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fs}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{es}A_e

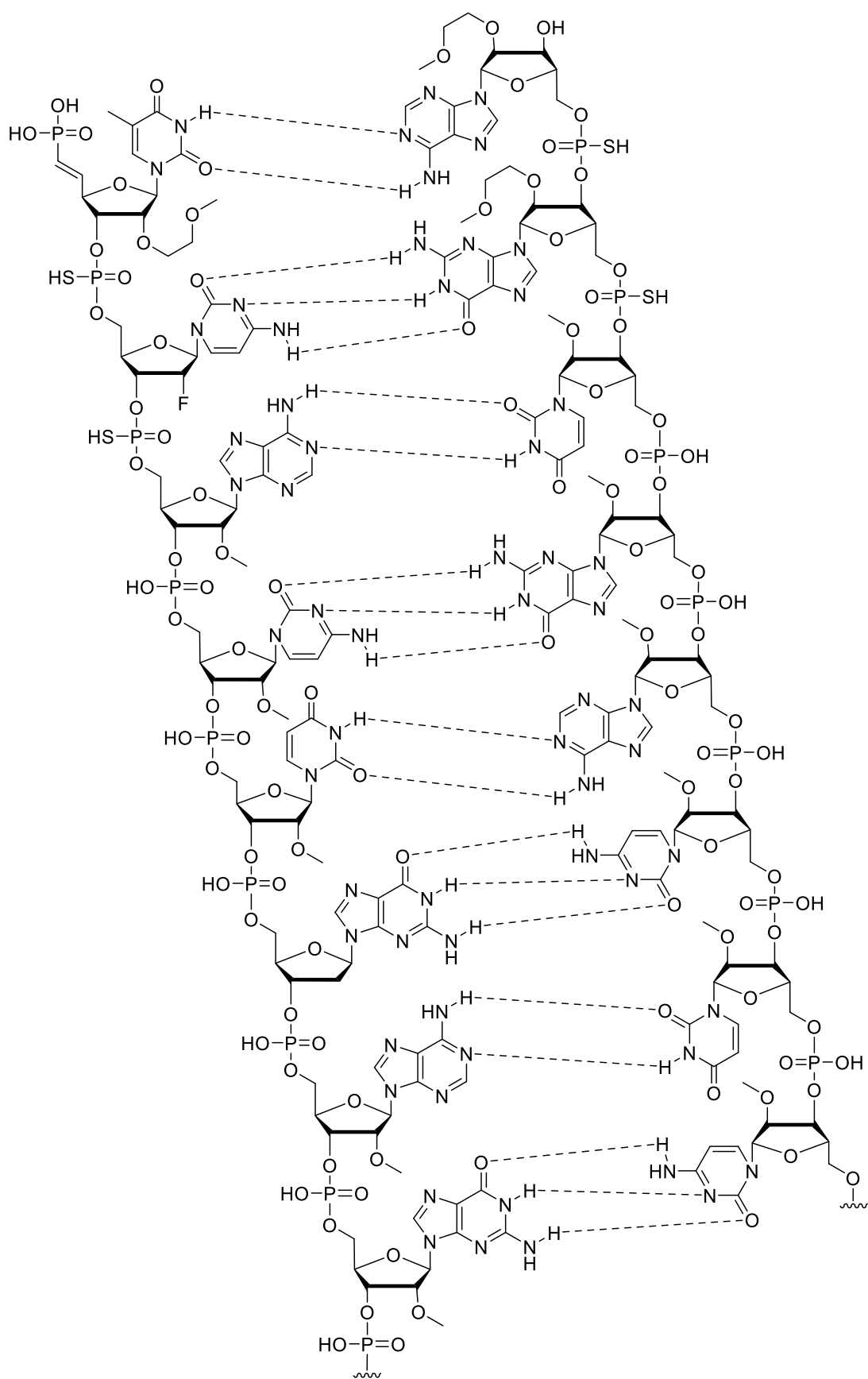
(SEQ ID NO: 40); en donde:

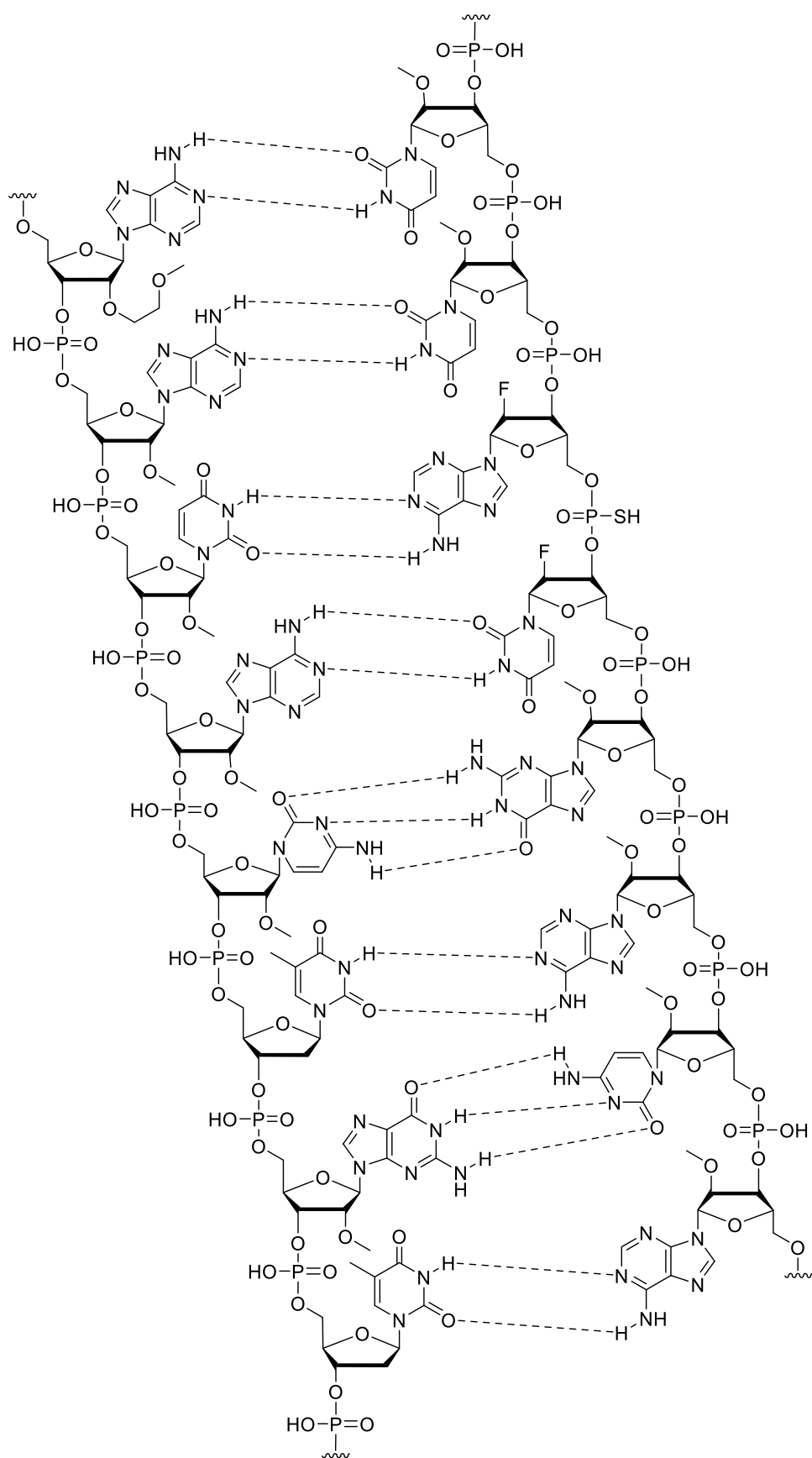


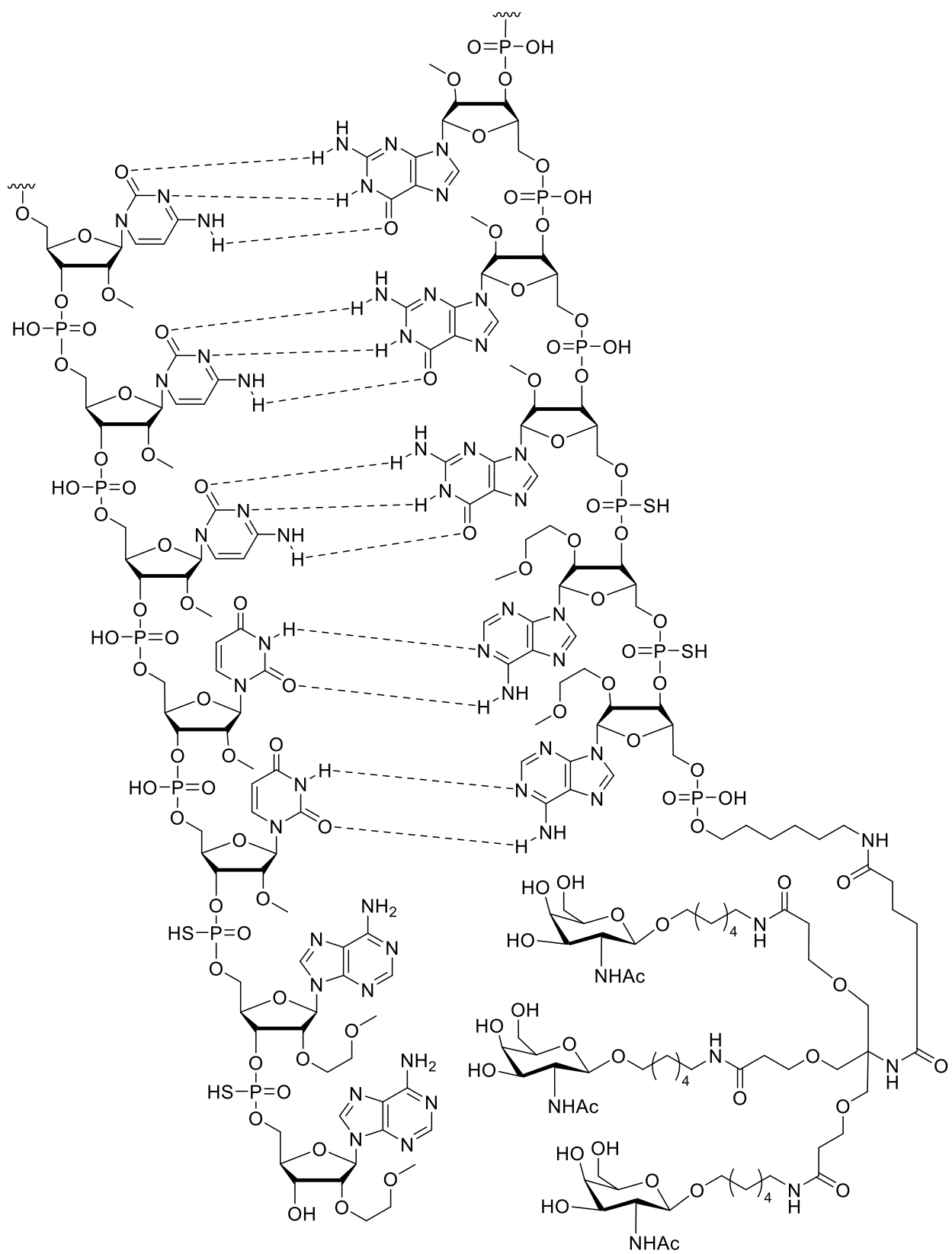
[THA-GalNAc] =

- 10 A = una nucleobase de adenina,
 C = una nucleobase de citosina,
 G = una nucleobase de guanina,
 T = una nucleobase de timina,
 U = una nucleobase de uracilo,
 e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
 15 f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
 y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
 o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y
 s = un enlace internucleósido fosforotioato.

20 La siguiente estructura química es una representación estructural del Compuesto Núm. 1754976:



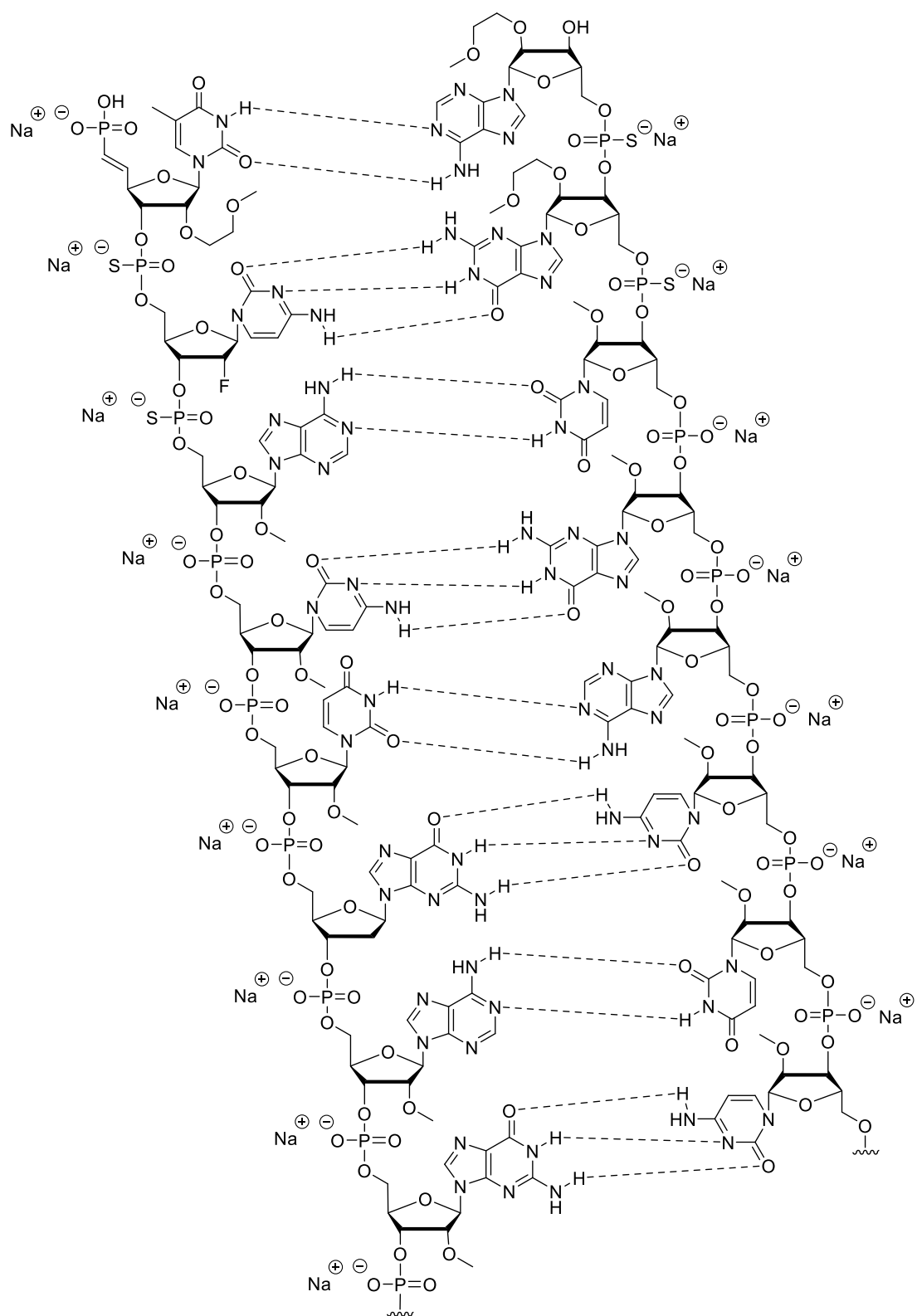


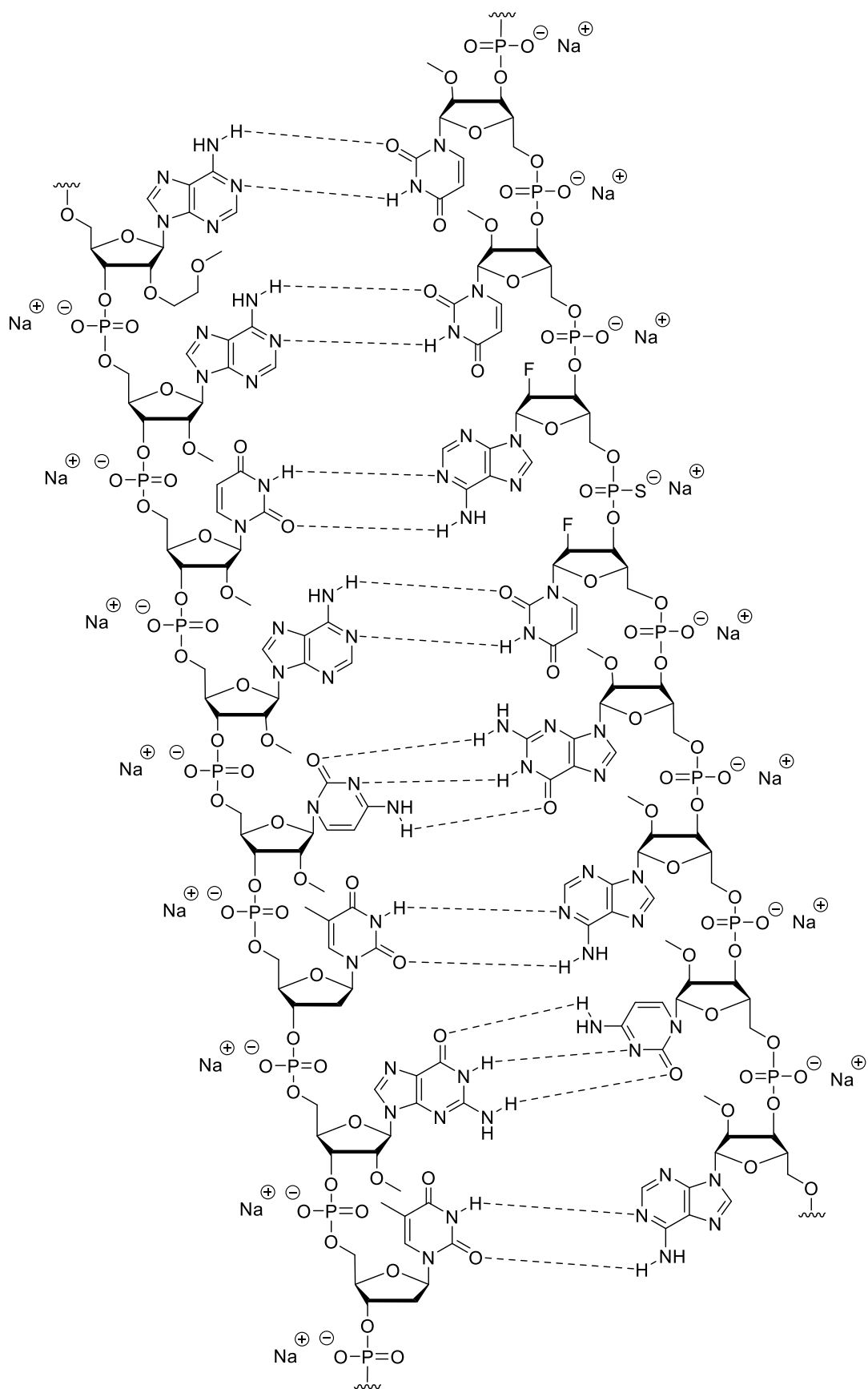


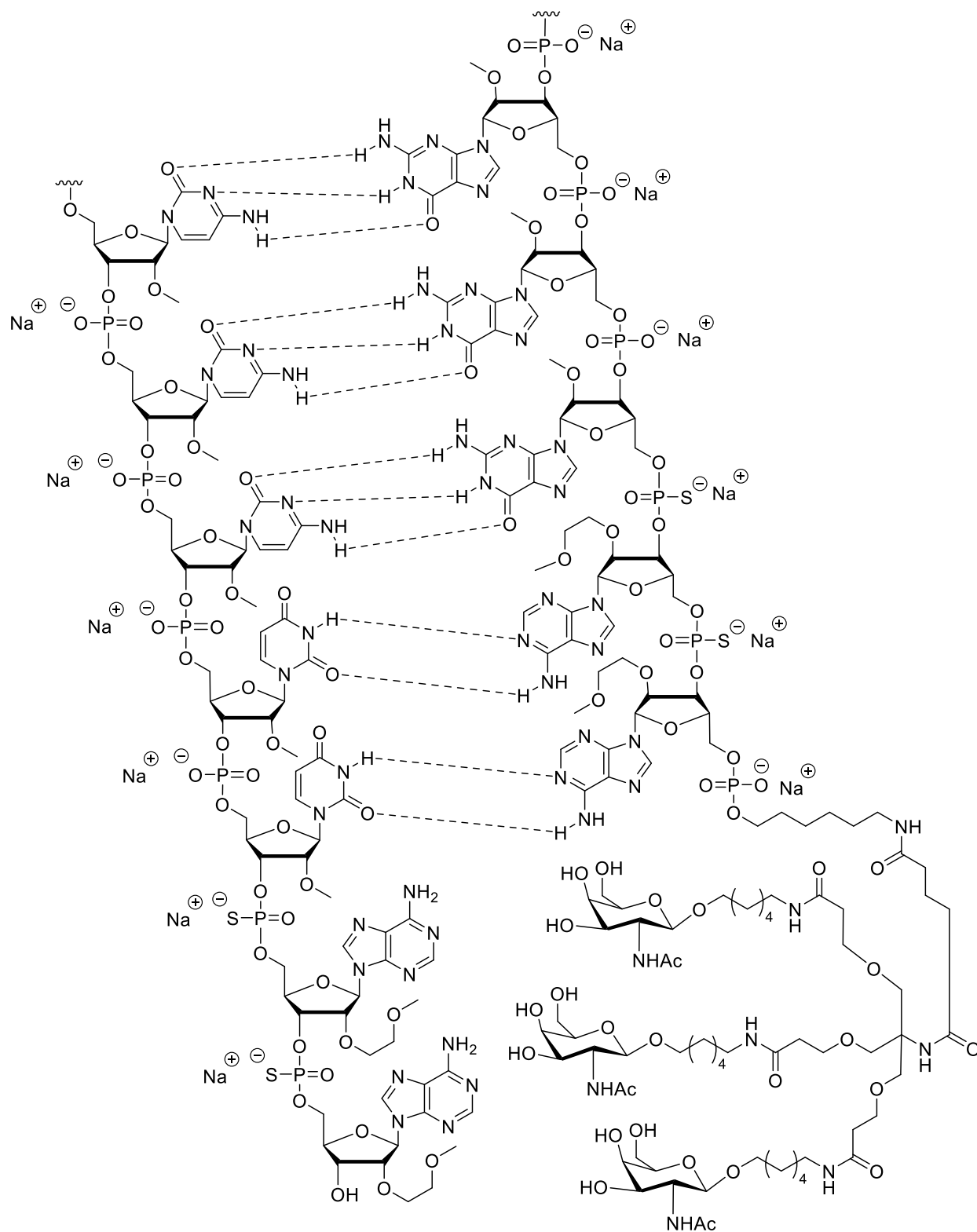
(SEQ ID NO: 28 y SEQ ID NO: 40), o un ion o sal de estos.

- En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1754976 está en forma de un anión o una sal de este, por ejemplo, una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1754976 es una sal de sodio o una sal de potasio.
- 5

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1754976 en una solución sódica:







(SEQ ID NO: 28 y SEQ ID NO: 40).

En determinadas modalidades, se proporcionan en este documento dúplex

oligoméricos que comprenden o consisten en un primer compuesto oligomérico que contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que contiene un segundo compuesto oligomérico como sigue.

5 El primer compuesto oligomérico es el Compuesto n.º 1753166, como se describe en el apartado b. anterior para el Compuesto n.º 1754976.

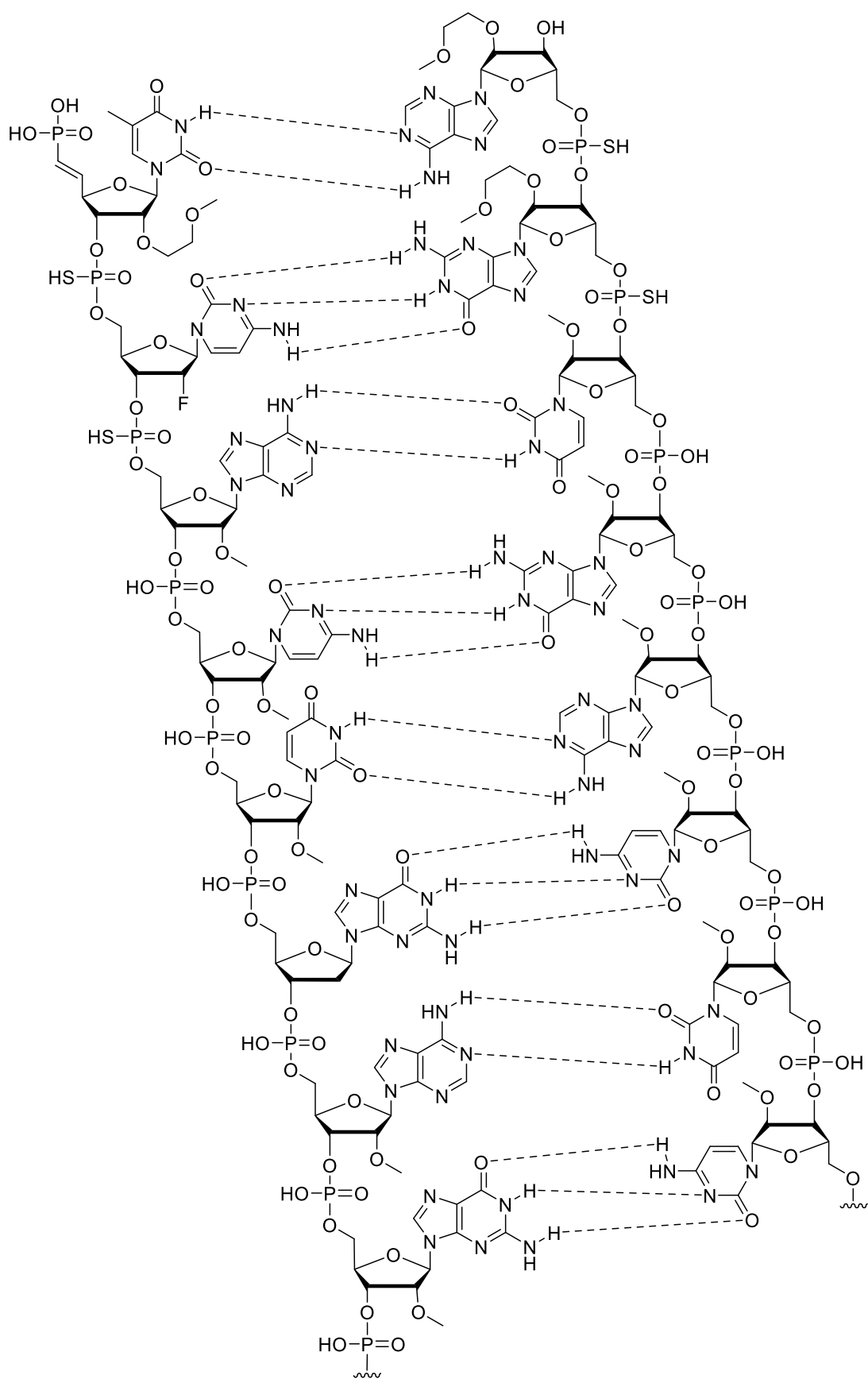
10 El segundo compuesto oligomérico tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 3 a 9, y 12 a 19 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2., 2 a 3, 10 a 11, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18 y 18 a 19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster.

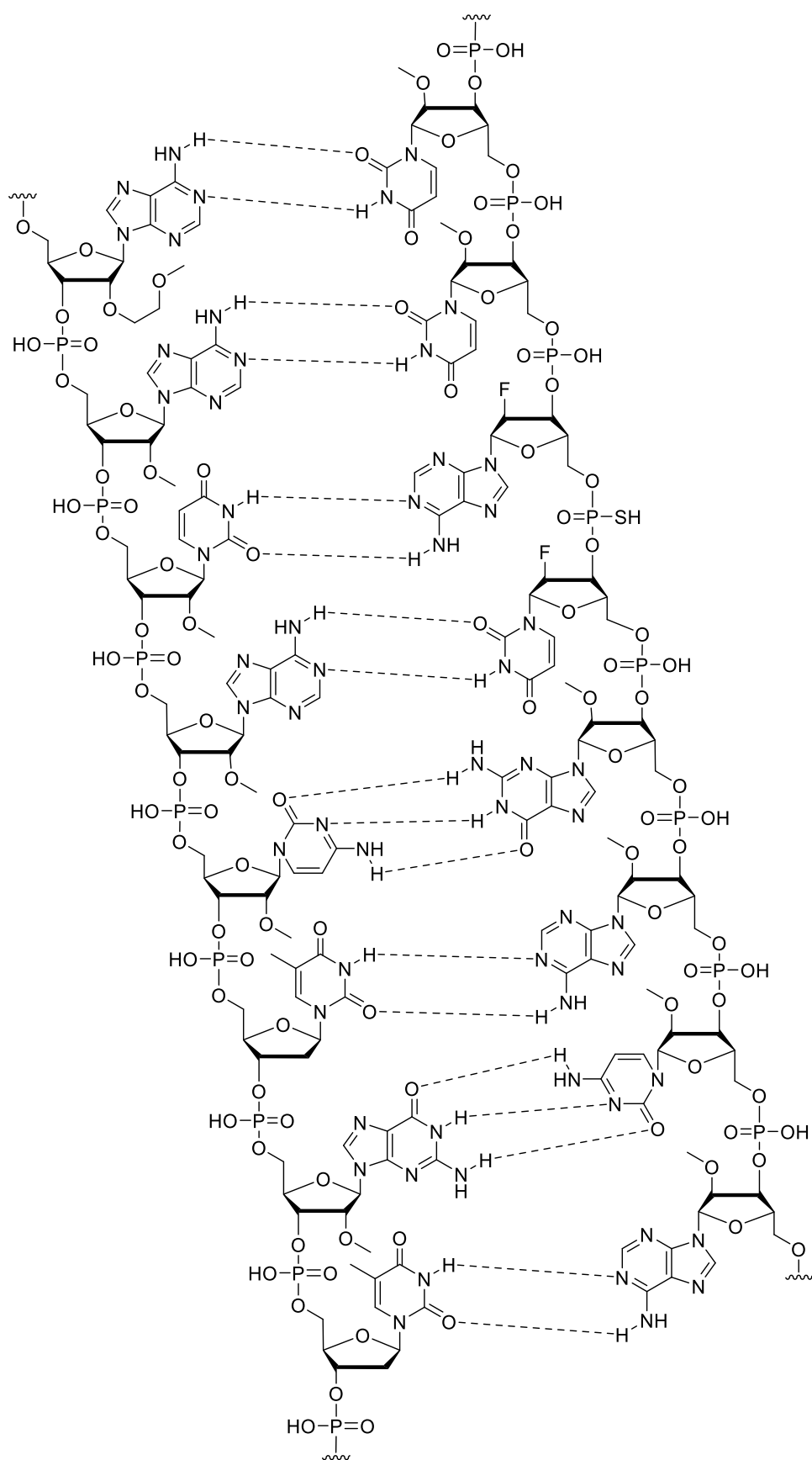
El segundo compuesto oligomérico se representa mediante la siguiente notación química:

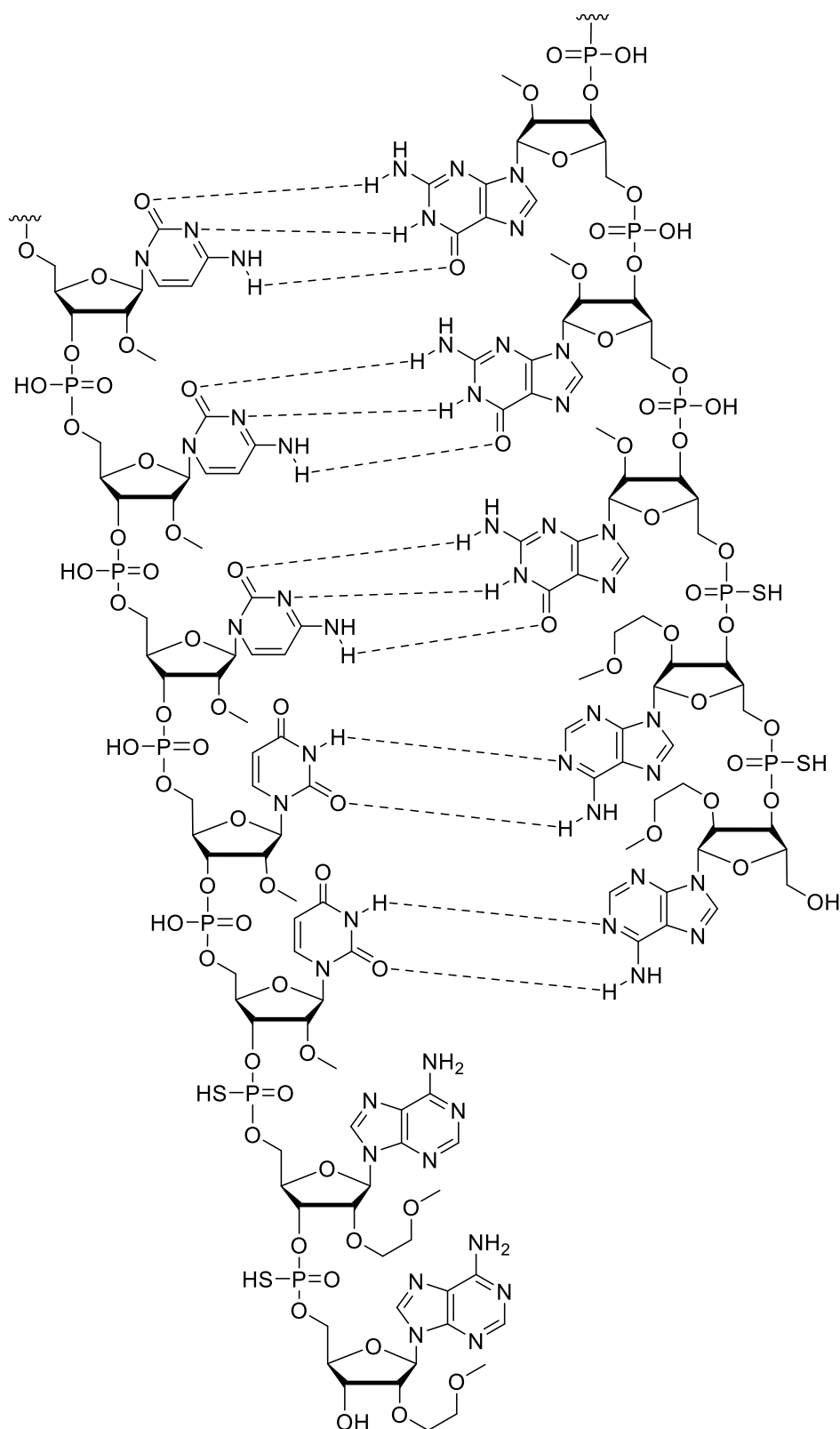
20 $A_{es}A_{es}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fs}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{es}A_e$ (SEQ ID NO: 80); en donde:

25 A = una nucleobase de adenina,
C = una nucleobase de citosina,
G = una nucleobase de guanina,
T = una nucleobase de timina,
U = una nucleobase de uracilo,
e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y
30 s = un enlace internucleósido fosforotioato.

En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico se representa mediante la siguiente estructura química:





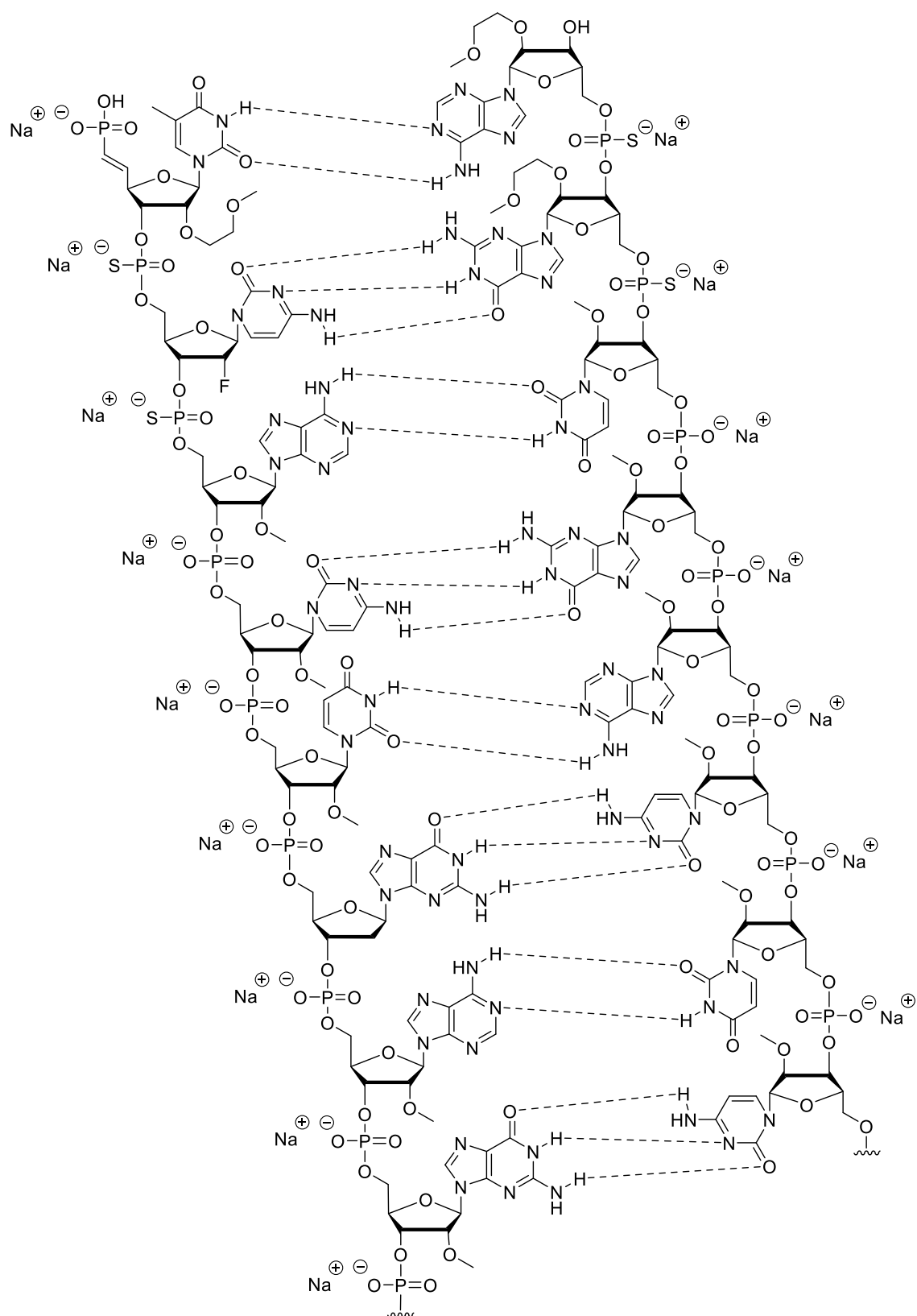


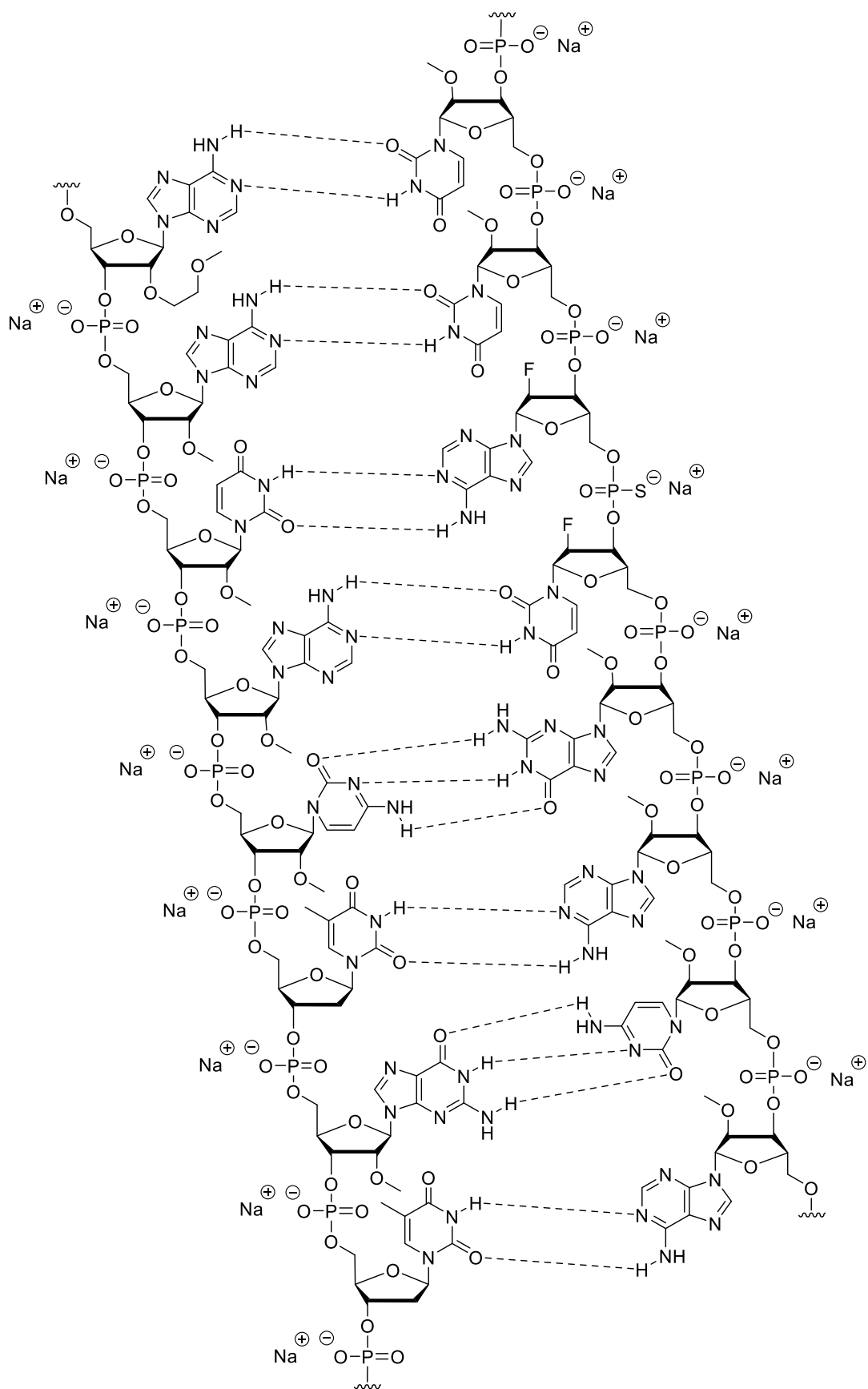
(SEQ ID NO: 28 y SEQ ID NO: 80), o un ion o sal de estos.

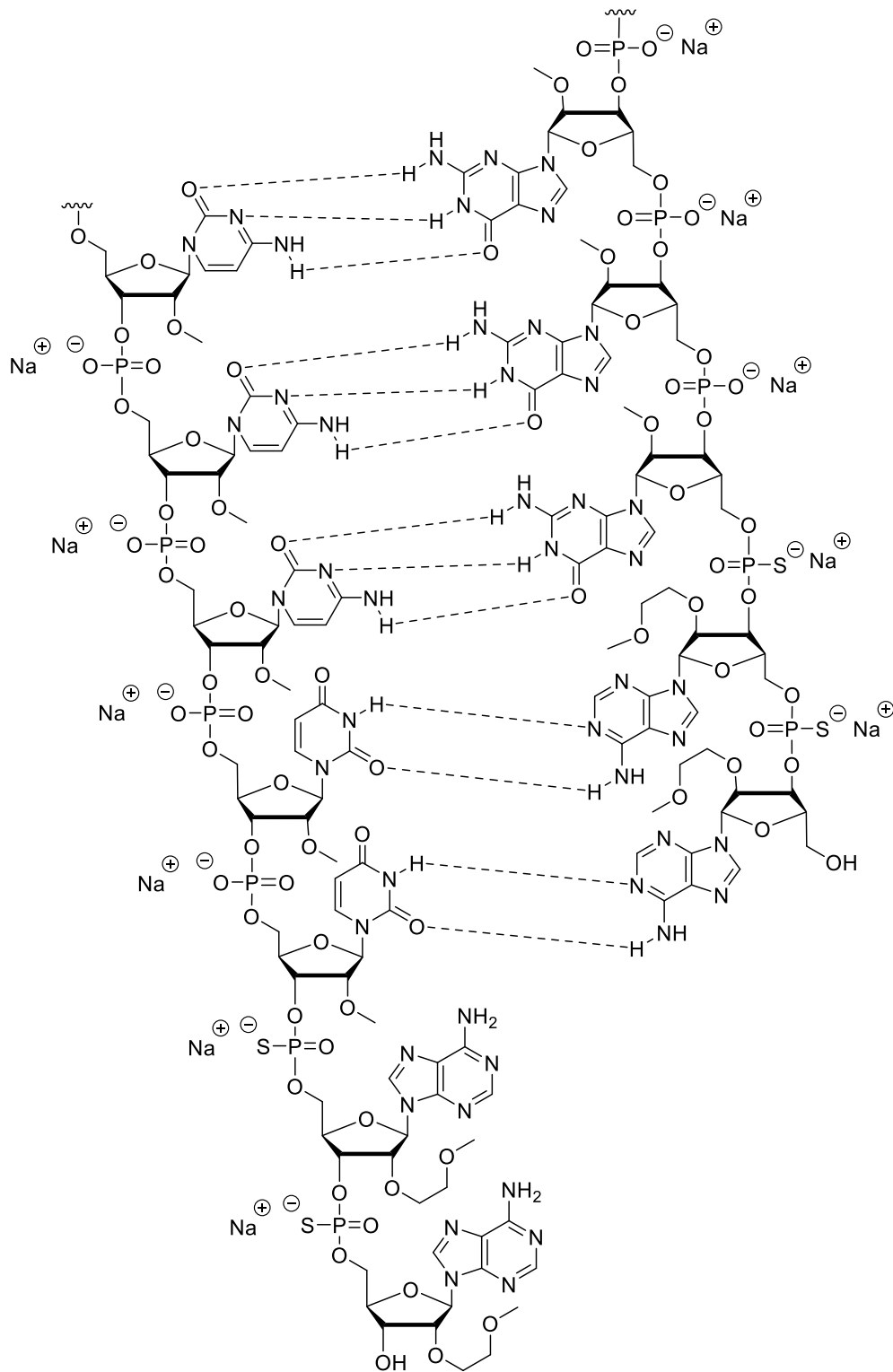
En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico está en forma de un anión o una sal de este, por ejemplo, una sal de sodio. En determinadas

modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es una sal de sodio o una sal de potasio.

- 5 La siguiente estructura química representa un dúplex oligomérico de este tipo en solución sódica:







(SEQ ID NO: 28 y SEQ ID NO: 80).

c. Compuesto Núm. 1755063

5

Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1755063, que es un

dúplex oligomérico que consiste en un primer compuesto oligomérico que contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que contiene un segundo oligonucleótido modificado unido a un grupo conjugado como sigue.

5 Primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1755063:

El primer oligonucleótido modificado del Compuesto núm. 1755063, que es el Compuesto núm. 1753167, tiene un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA (SEQ ID NO: 3), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 9, 22 y 23 (de 5' a 3')
10 comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, el nucleósido 2 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, cada uno de los nucleósidos 3-5, 7, 8, 10-13,, 15 y 17-21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, y cada uno de los nucleósidos 6, 14, 16 (de 5' a 3') es un 2'-desoxinucleósido, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que
15 unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 6 a 7, 14 a 15, 16 a 17, 21 a 22, y 22 a 23 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 15 a 16, 17 a 18, 18 a 19, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está unido
20 a una fracción de fosfonato de vinilo.

El primer oligonucleótido modificado del Compuesto 1755063 se representa mediante la siguiente notación química: VP-

T_{es}C_{fs}A_{yo}C_{yo}U_{yo}G_{ds}A_{yo}G_{yo}A_{eo}A_{yo}U_{yo}A_{yo}C_{yo}U_{ds}G_{yo}U_{ds}C_{yo}C_{yo}C_{yo}U_{yo}U_{ys}A_{es}A_e
(SEQ ID NO: 29); en donde

25 A = una nucleobase de adenina,
C = una nucleobase de citosina,
G = una nucleobase de guanina,
T = una nucleobase de timina,
U = una nucleobase de uracilo,
30 d = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,
e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
o = un enlace internucleósido fosfodiéster,
35 s = un enlace internucleósido de fosforotioato, y
VP = una fracción de 5' vinil fosfonato.

Segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1755063:

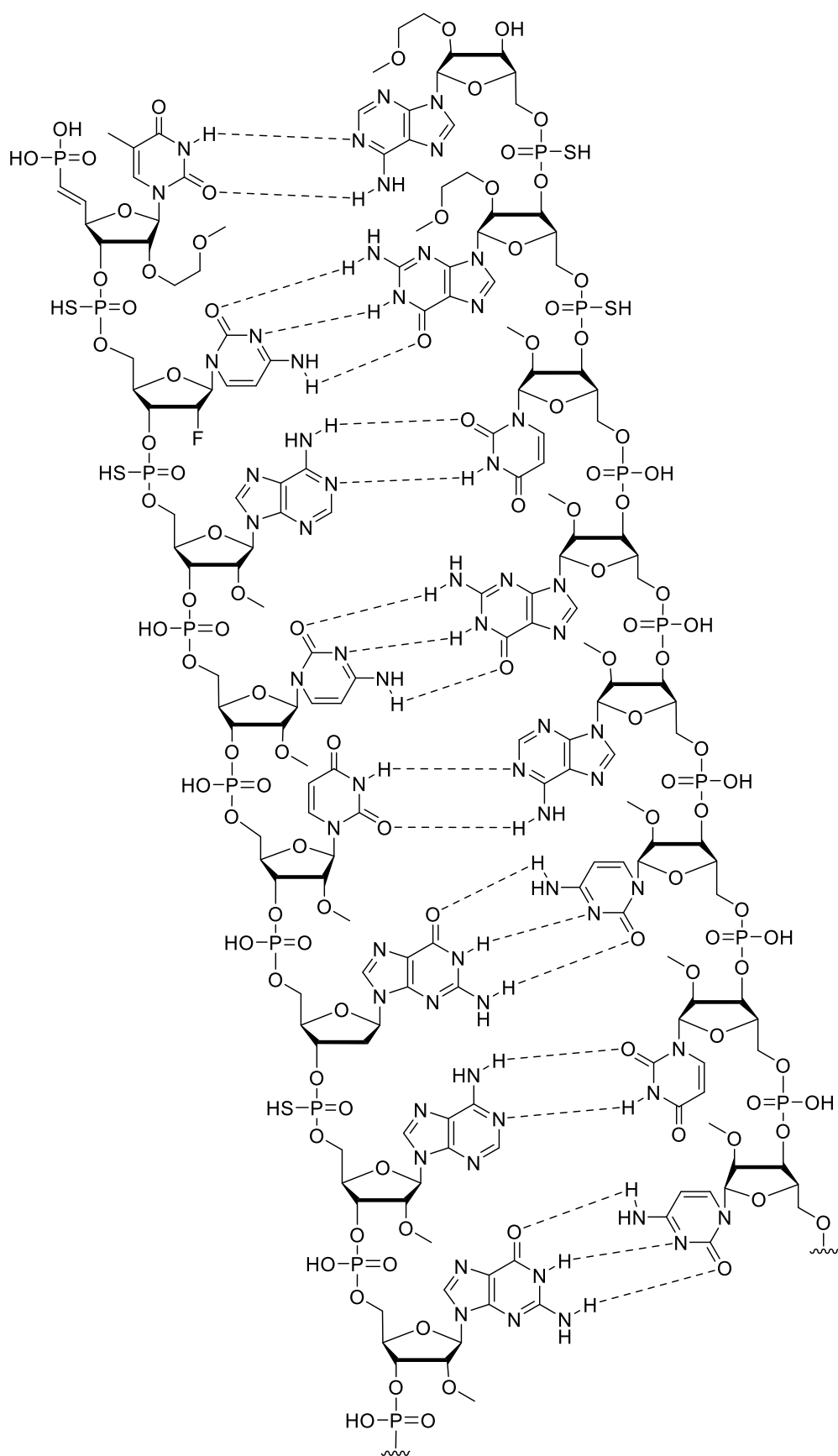
El segundo compuesto oligomérico del Compuesto No. 1755063, que es el Compuesto No. 1718715, tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3')
40 AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 3-9, y 12-19 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de
45 los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 19 a 20 y 20 a

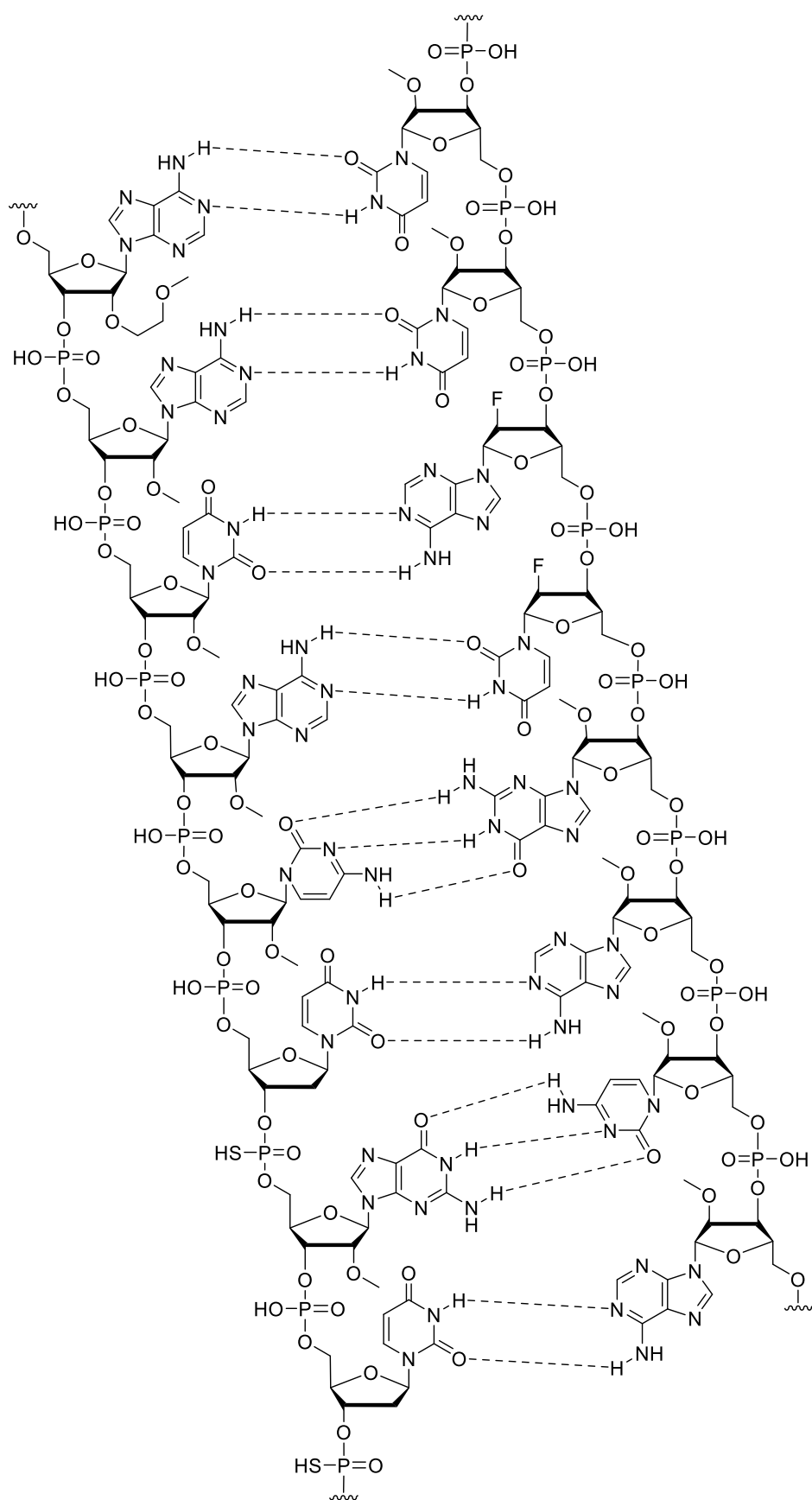
A_{es}A_{es}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fo}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{es}A_e

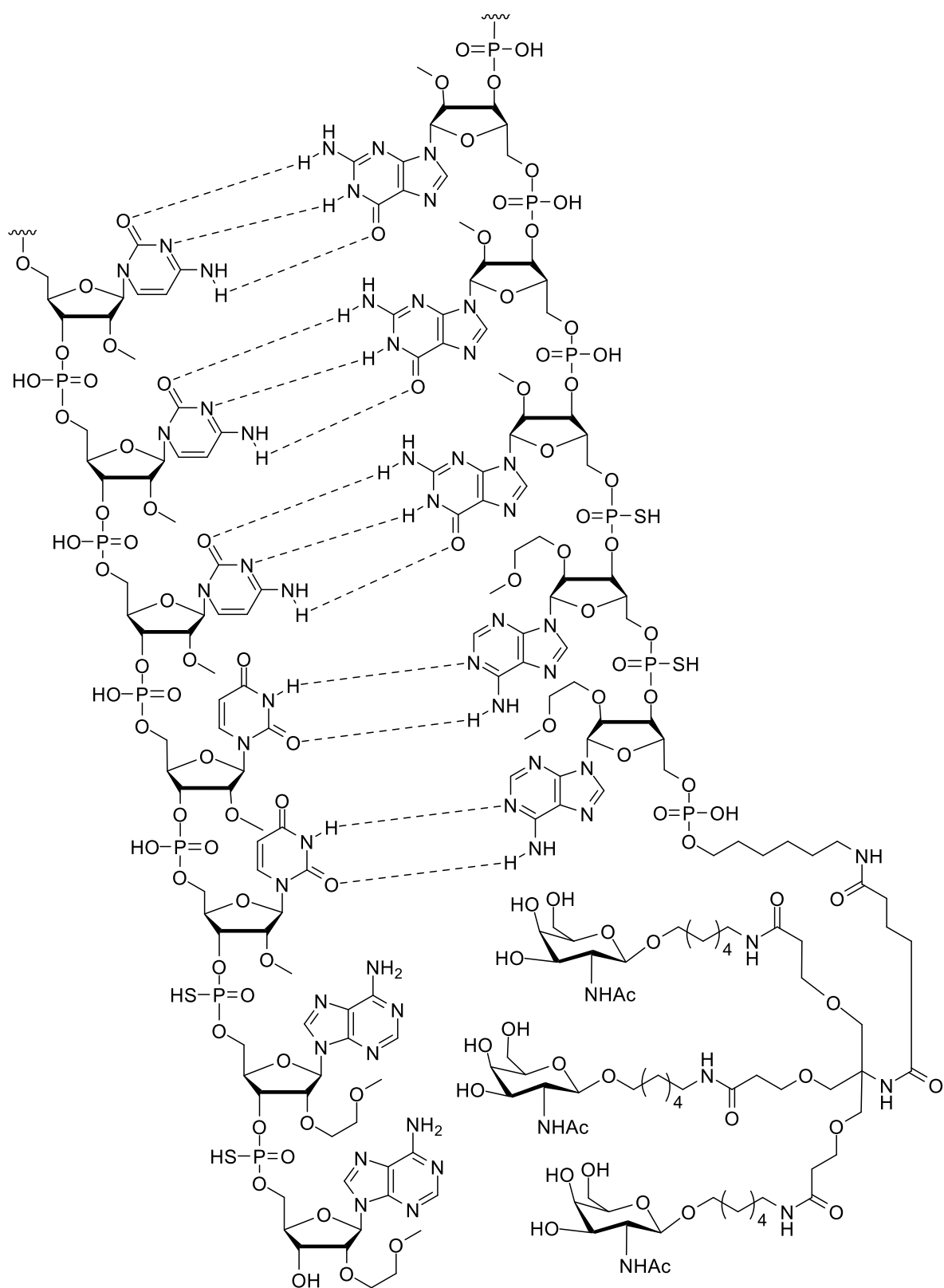
[illegible]

s = un enlace internucleósido fosforotioato.

La siguiente estructura química es una representación estructural del
Compuesto Núm. 1755063:





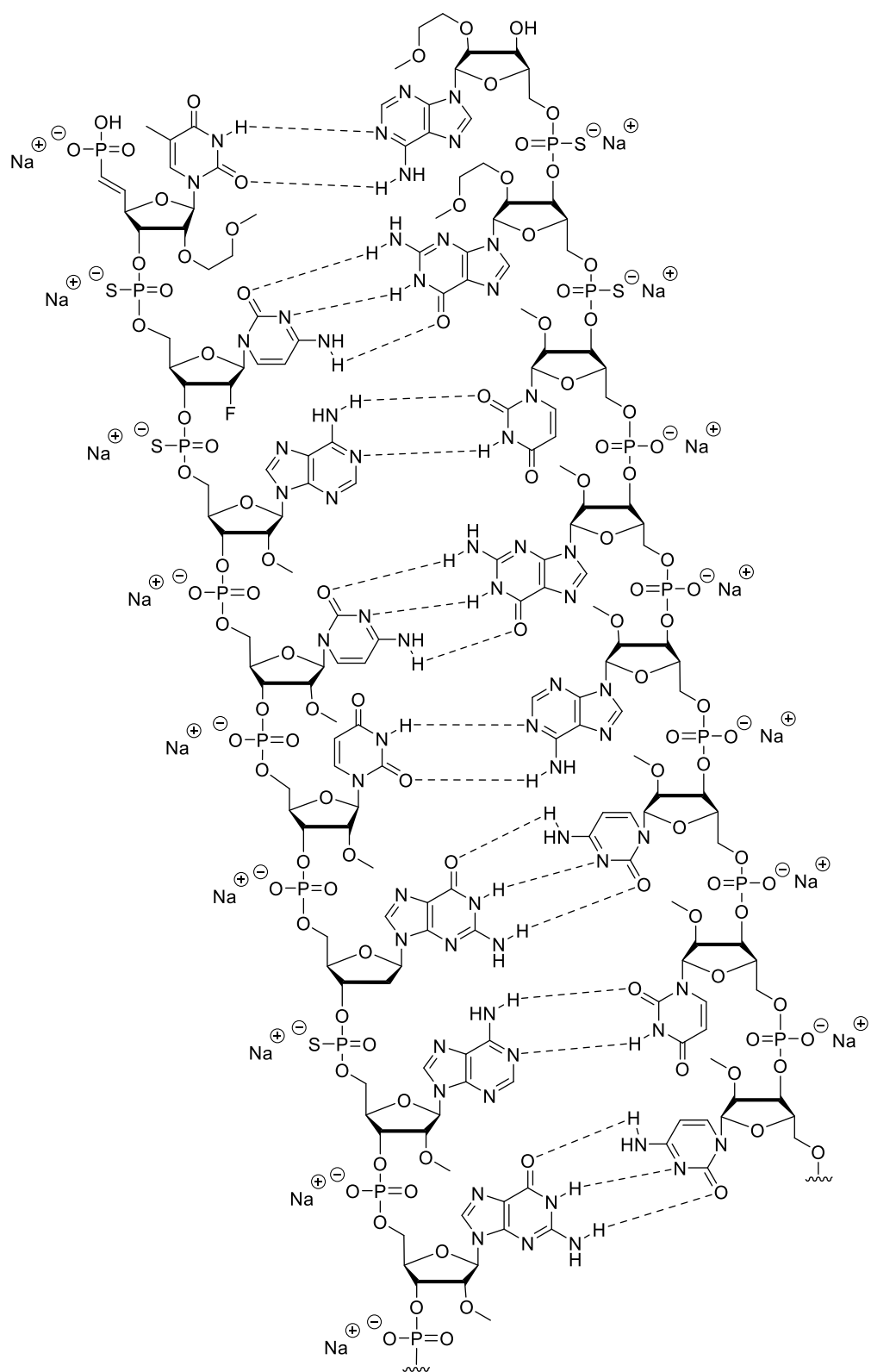


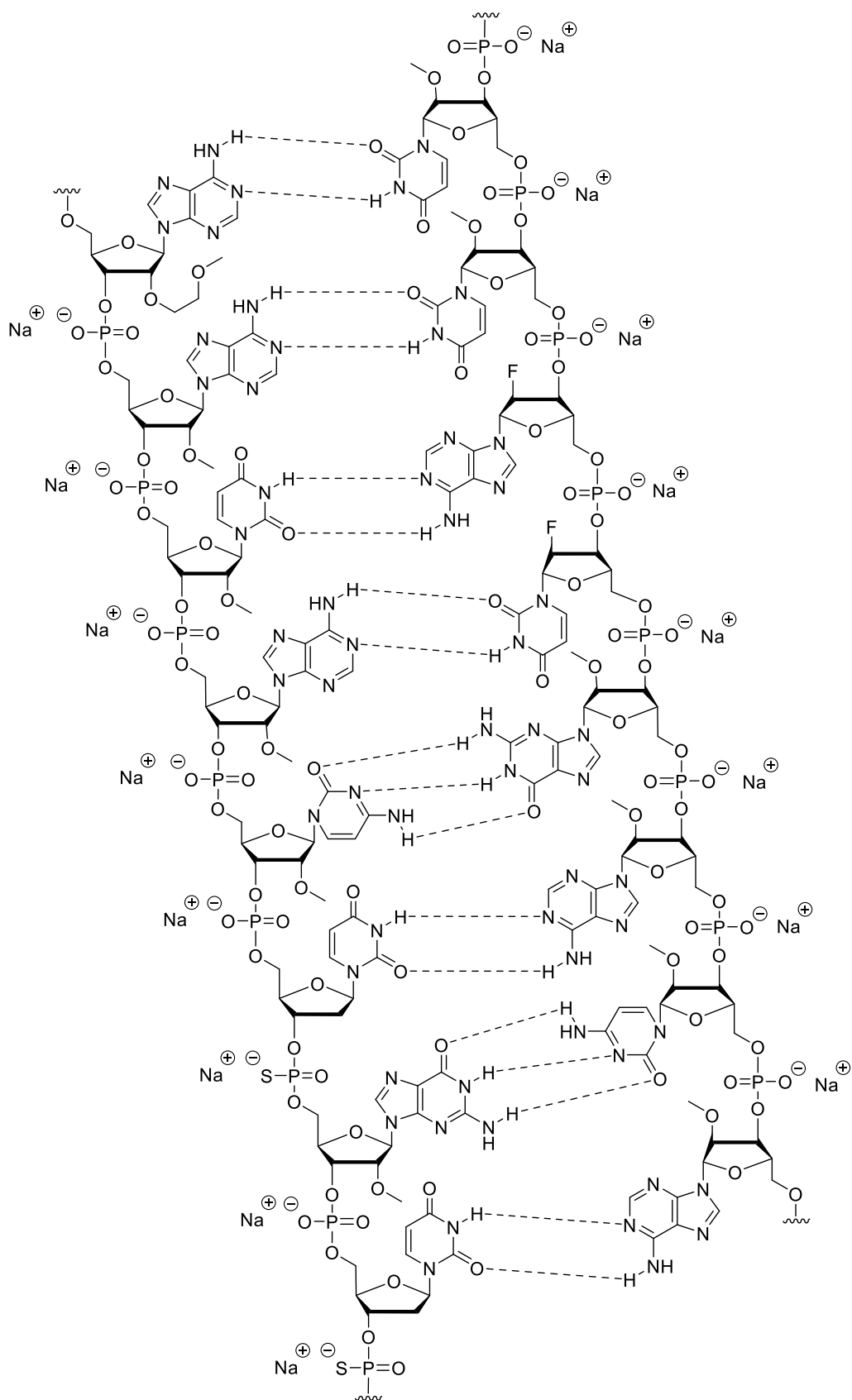
(SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 39), o un ion o sal de estos.

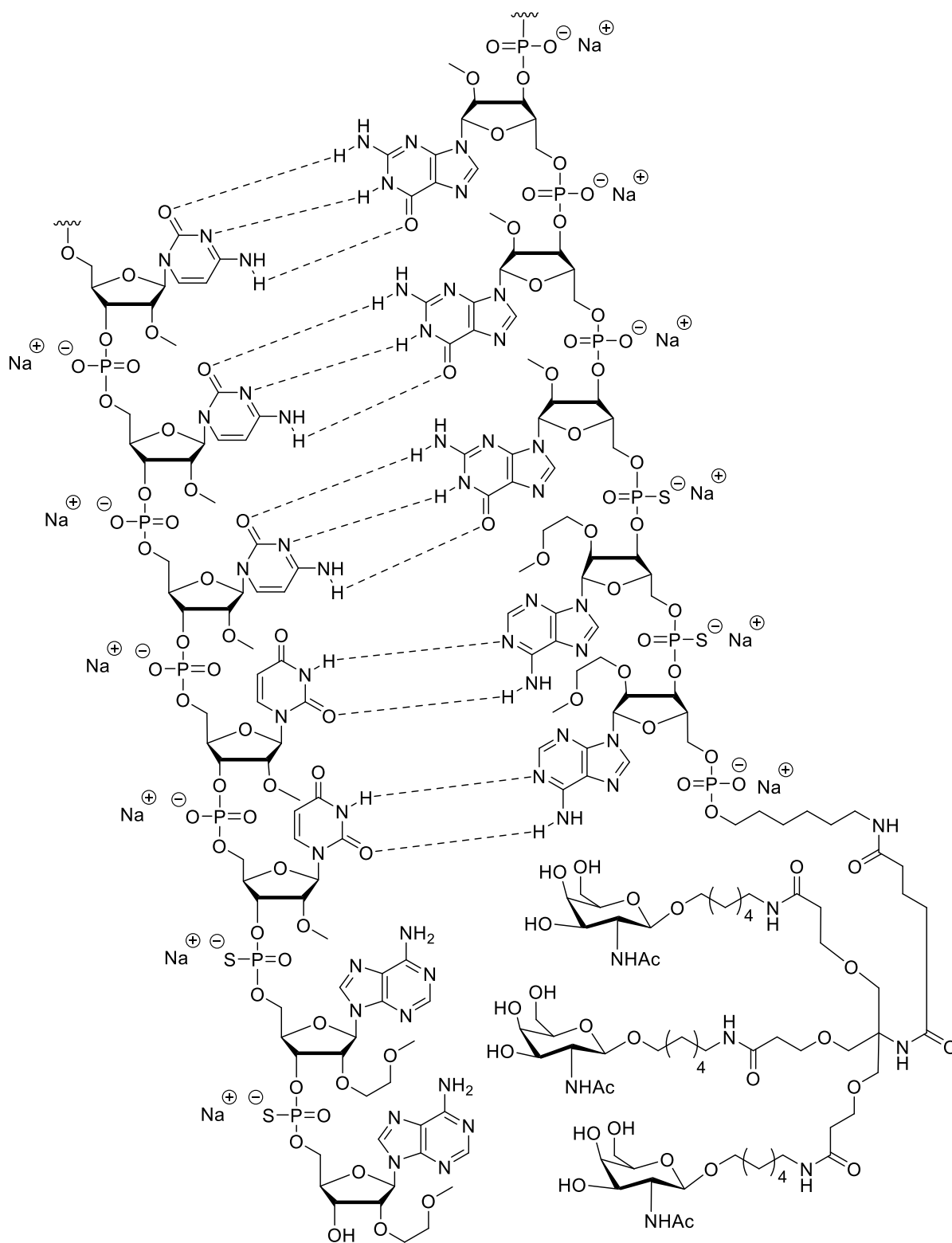
En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1755063 está en la

forma de un anión o una sal de este, por ejemplo, el dúplex oligomérico puede estar en la forma de una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1755063 es una sal de sodio o una sal de potasio.

- 5 La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1755063 en una solución sódica:







(SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 39).

En determinadas modalidades, se proporcionan en este documento dúplex oligoméricos que comprenden o consisten en un primer compuesto oligomérico que

contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que contiene un segundo oligonucleótido modificado como sigue.

El primer oligonucleótido modificado es el compuesto nº 1753167 (SEQ ID NO: 29), como se describe en el apartado c. anterior para el compuesto nº

5 1755063.

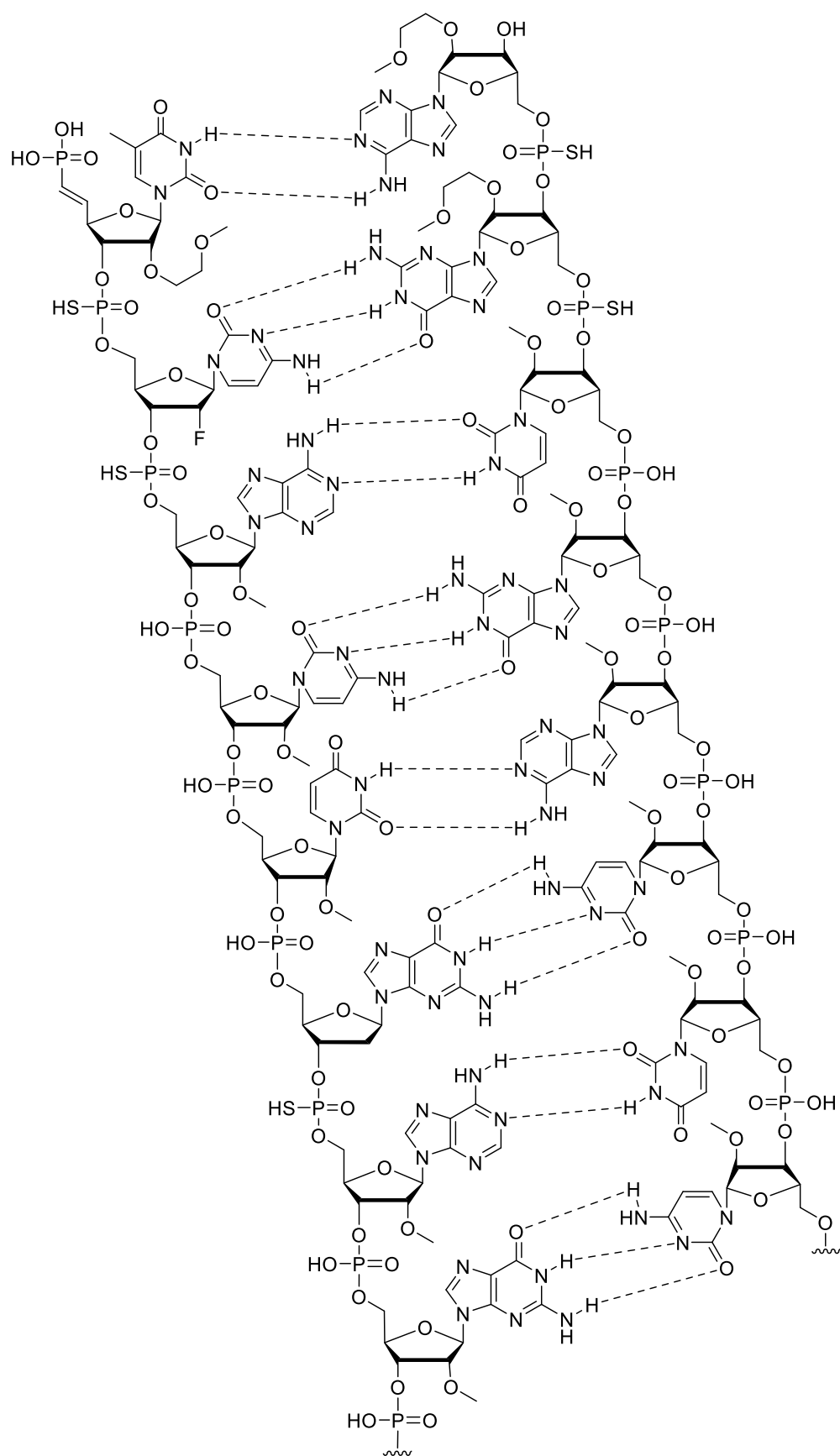
El segundo compuesto oligomérico tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-flúor, y cada uno de los nucleósidos 3-9, y 12-19 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2., 2 a 3, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 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, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18 y 18 a 19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster.

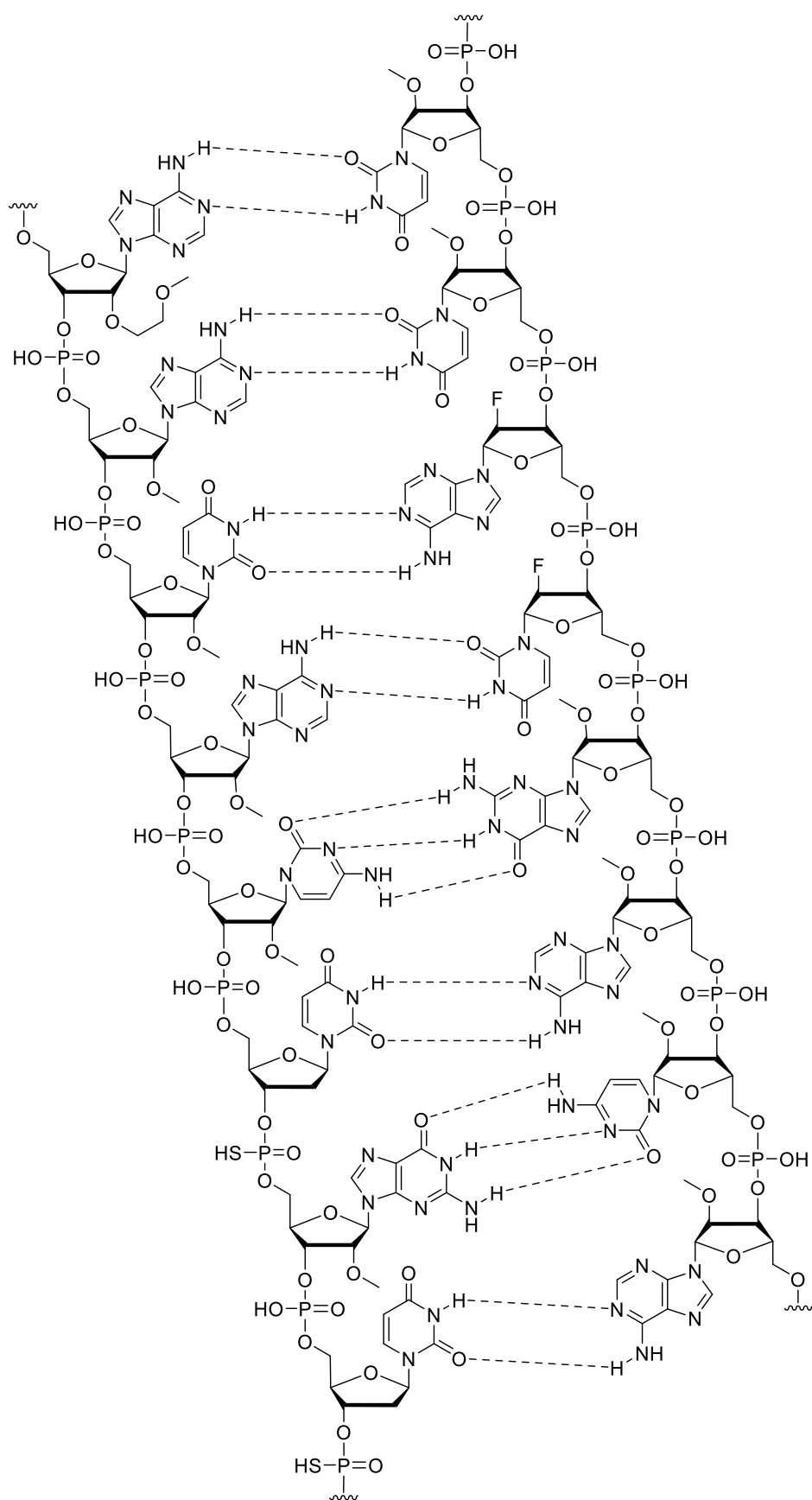
El segundo compuesto oligomérico se representa mediante la siguiente notación química:

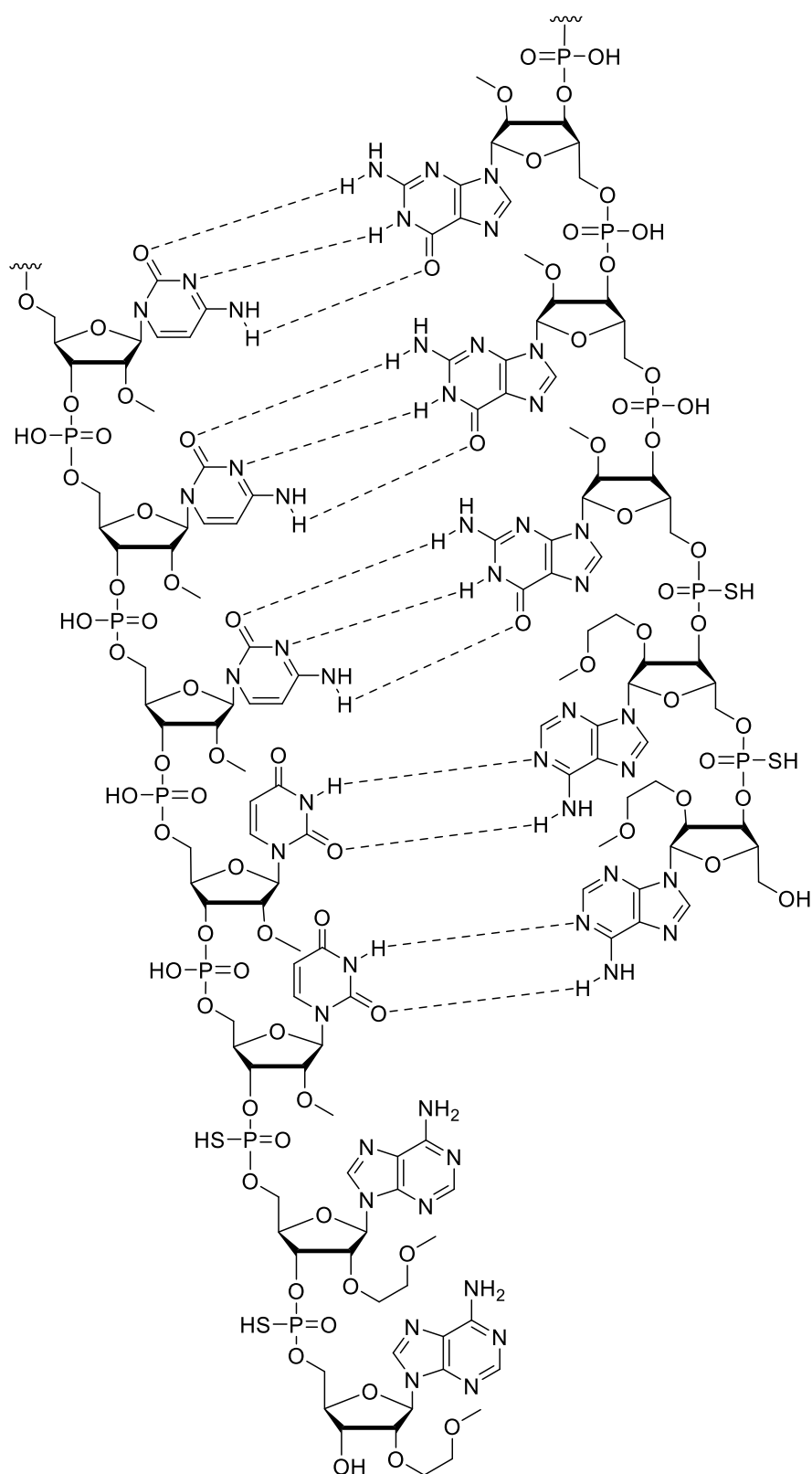
20 $A_{es}A_{es}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fo}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{es}A_e$ (SEQ ID NO: 79); en donde:

A = una nucleobase de adenina,
 C = una nucleobase de citosina,
 G = una nucleobase de guanina,
 T = una nucleobase de timina,
 25 U = una nucleobase de uracilo,
 e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
 f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
 y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
 o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y
 30 s = un enlace internucleósido fosforotioato.

En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico se representa mediante la siguiente estructura química:





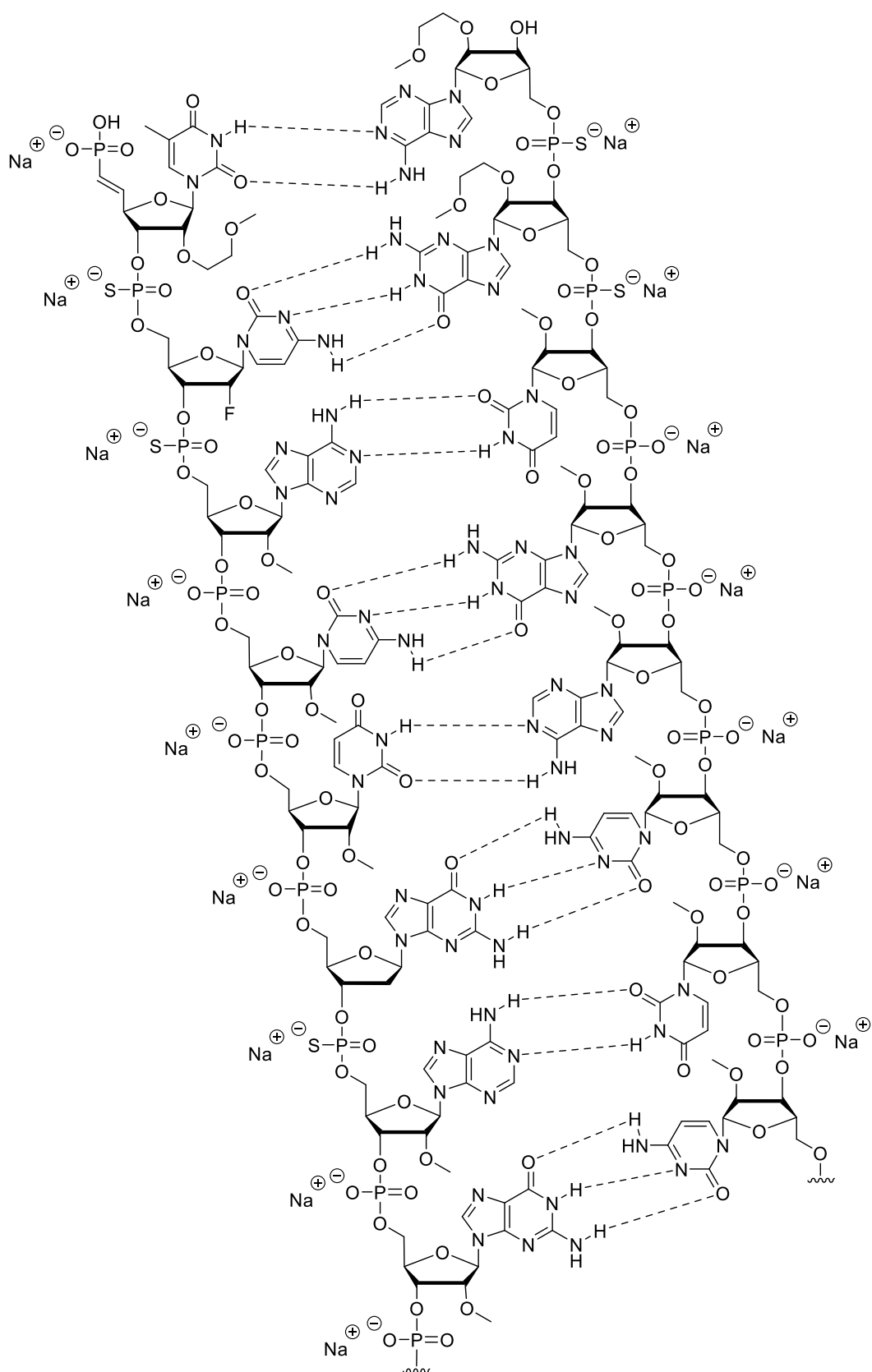


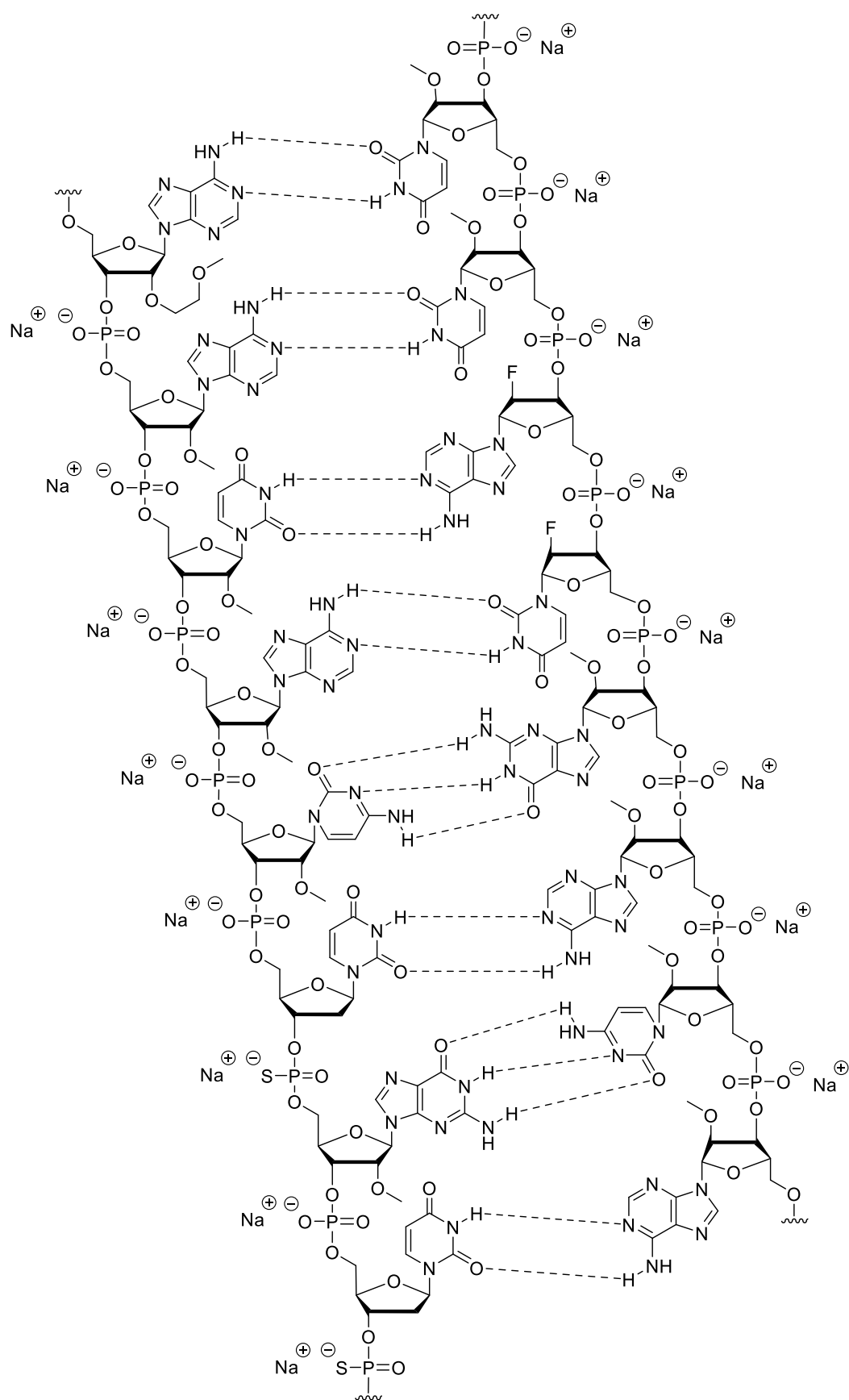
(SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 79), o un ion o sal de estos.

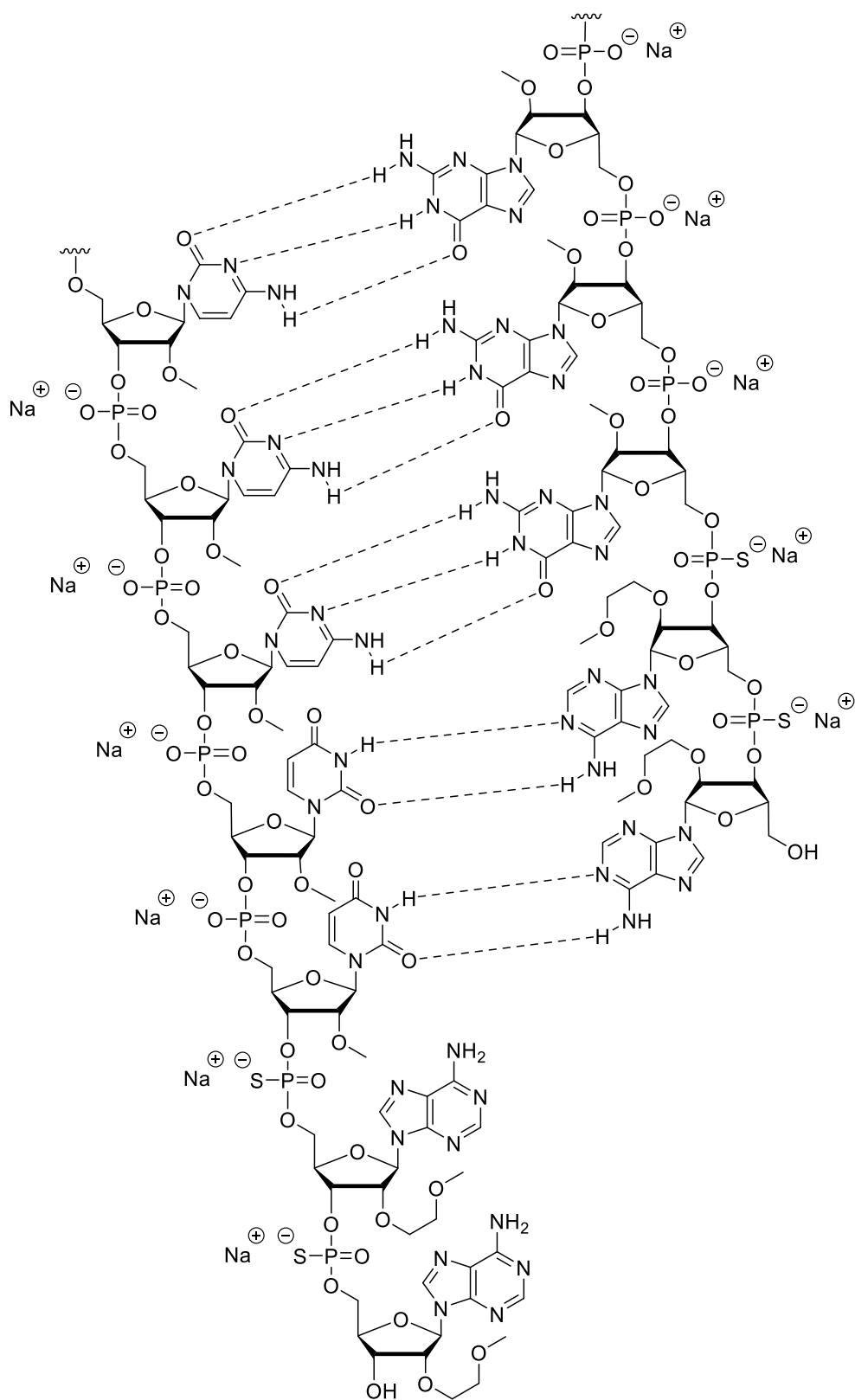
En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico está en forma de un

anión o una sal de este, por ejemplo, una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es una sal de sodio o una sal de potasio.

- 5 La siguiente estructura química representa un dúplex oligomérico de este tipo en solución sódica:







(SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 79).

d. Compuesto n.º 1755069

Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1755069, que es un dúplex oligomérico que consiste en un primer compuesto oligomérico que contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que
5 contiene un segundo oligonucleótido modificado unido a un grupo conjugado como sigue.

Primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1755069:

El primer compuesto oligomérico del Compuesto núm. 1755069, que es el Compuesto núm. 1752680, tiene un primer oligonucleótido modificado que tiene
10 una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA (SEQ ID NO: 3), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 9, 10, 22 y 23 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, el nucleósido 2 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, cada uno de los nucleósidos 3-5, 7, 8, 11-13,, 15 y 17-21 (de 5' a 3') comprende una fracción de
15 azúcar 2'-OMe modificada, cada uno de los nucleósidos 6, 14 y 16 (de 5' a 3') es un 2'-desoxinucleósido, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 21 a 22, y 22 a 23 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 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, 12 a
20 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18, 18 a 19, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está unido a una fracción de fosfonato de vinilo.

El primer compuesto oligomérico del Compuesto 1755069 se representa mediante la siguiente notación química: VP-

25 $T_{es}C_{fs}A_{yo}C_{yo}U_{yo}G_{do}A_{yo}G_{yo}A_{eo}A_{eo}U_{yo}A_{yo}C_{yo}U_{do}G_{yo}U_{do}C_{yo}C_{yo}C_{yo}U_{yo}U_{ys}A_{es}A_{e}$ (SEQ ID NO: 26); en donde:

A = una nucleobase de adenina,
C = una nucleobase de citosina,
G = una nucleobase de guanina,
30 T = una nucleobase de timina,
U = una nucleobase de uracilo,
d = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,
e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
35 y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
o = un enlace internucleósido fosfodiéster,
s = un enlace internucleósido de fosforotioato, y
VP = una fracción de 5' vinil fosfonato.

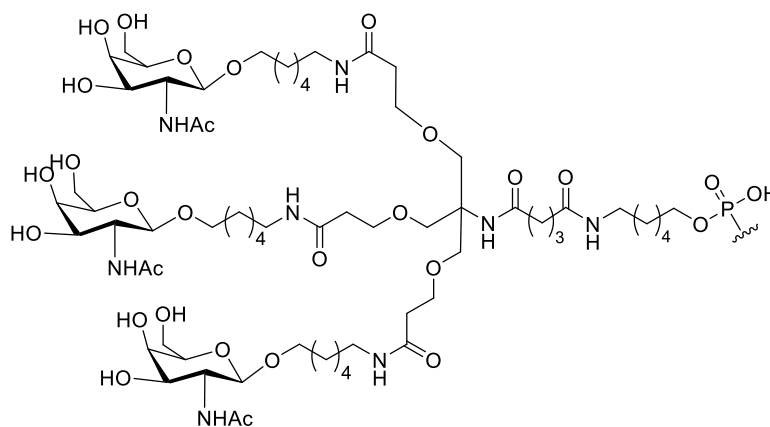
Segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1755069:

40 El segundo compuesto oligomérico del Compuesto No. 1755069, que es el Compuesto No. 1735443, tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción
45 de azúcar modificada 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 3-9, y 12-19 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de

los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 10 a 11, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18, y 18 a 19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está unido a través del 5'-OH del oligonucleótido a un grupo conjugado que comprende [THA-GalNAc].

El segundo compuesto oligomérico del Compuesto 1755069 se representa mediante la siguiente notación química: [THA-GalNAc]-

10 A_{es}A_{es}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fs}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{es}A_e
(SEQ ID NO: 40); en donde:



[THA-GalNAc] =

A = una nucleobase de adenina,

C = una nucleobase de citosina,

15 G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

U = una nucleobase de uracilo,

e = una fracción de azúcar 2'-MOE,

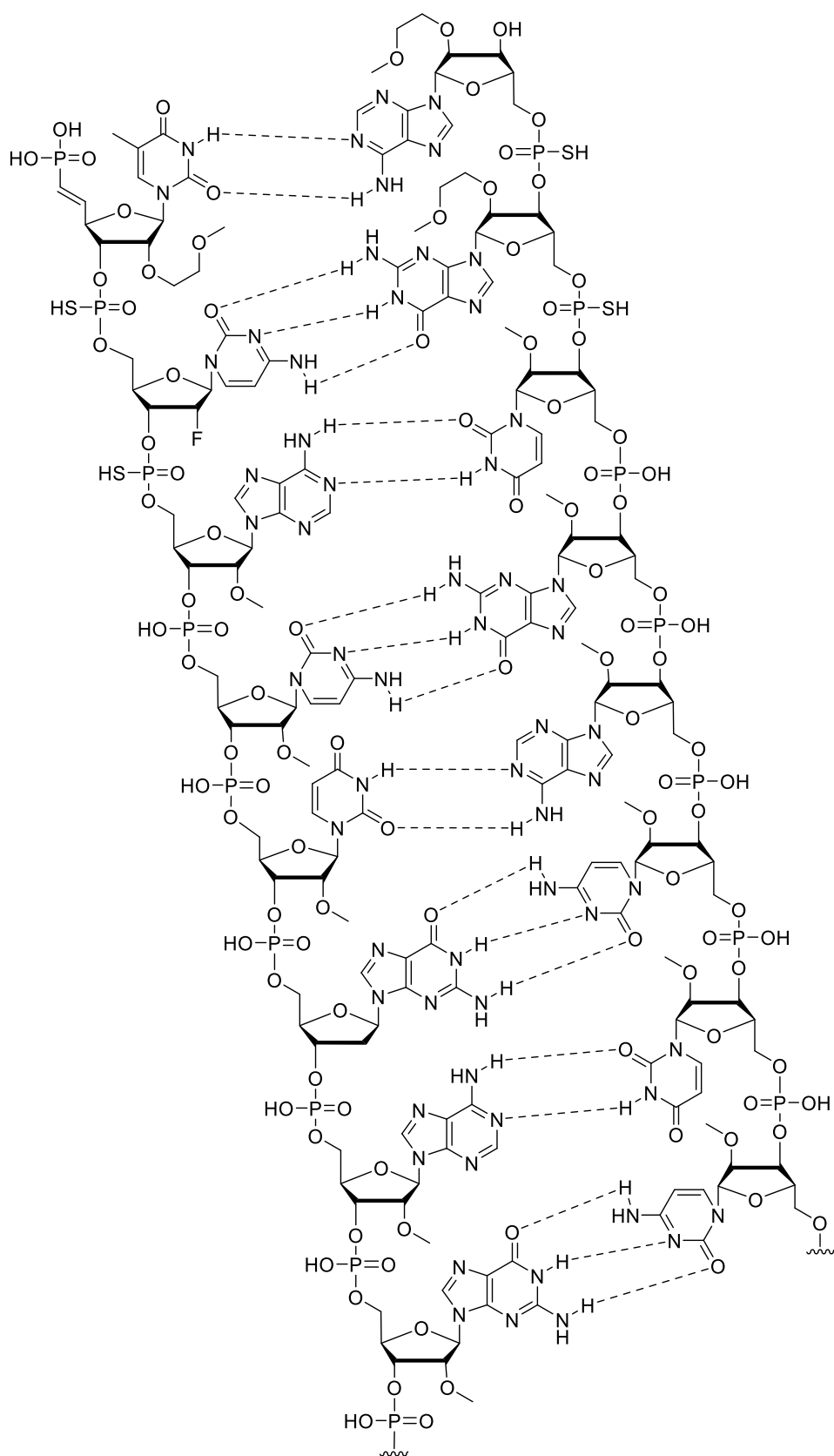
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,

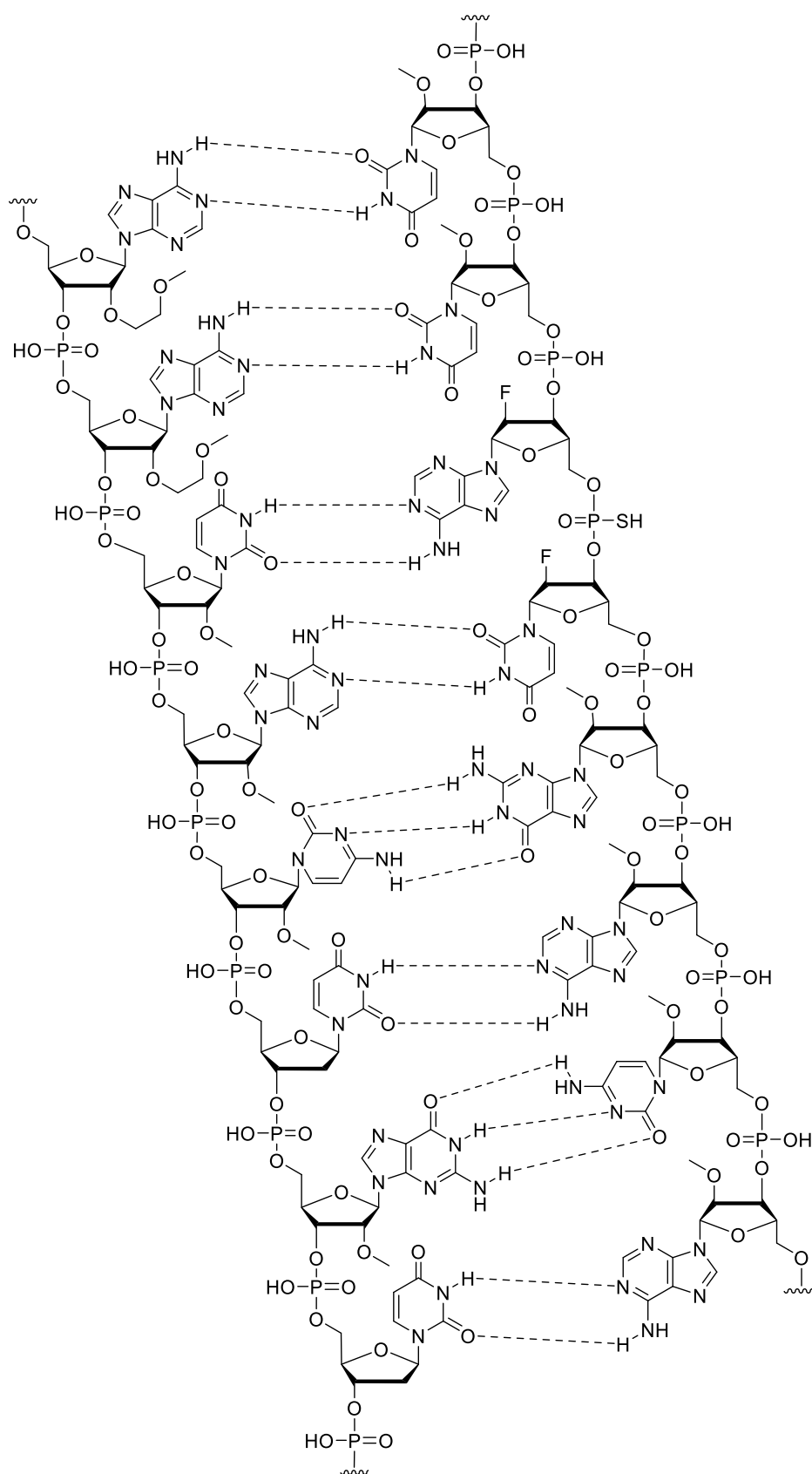
20 y = una fracción de azúcar 2'-OMe,

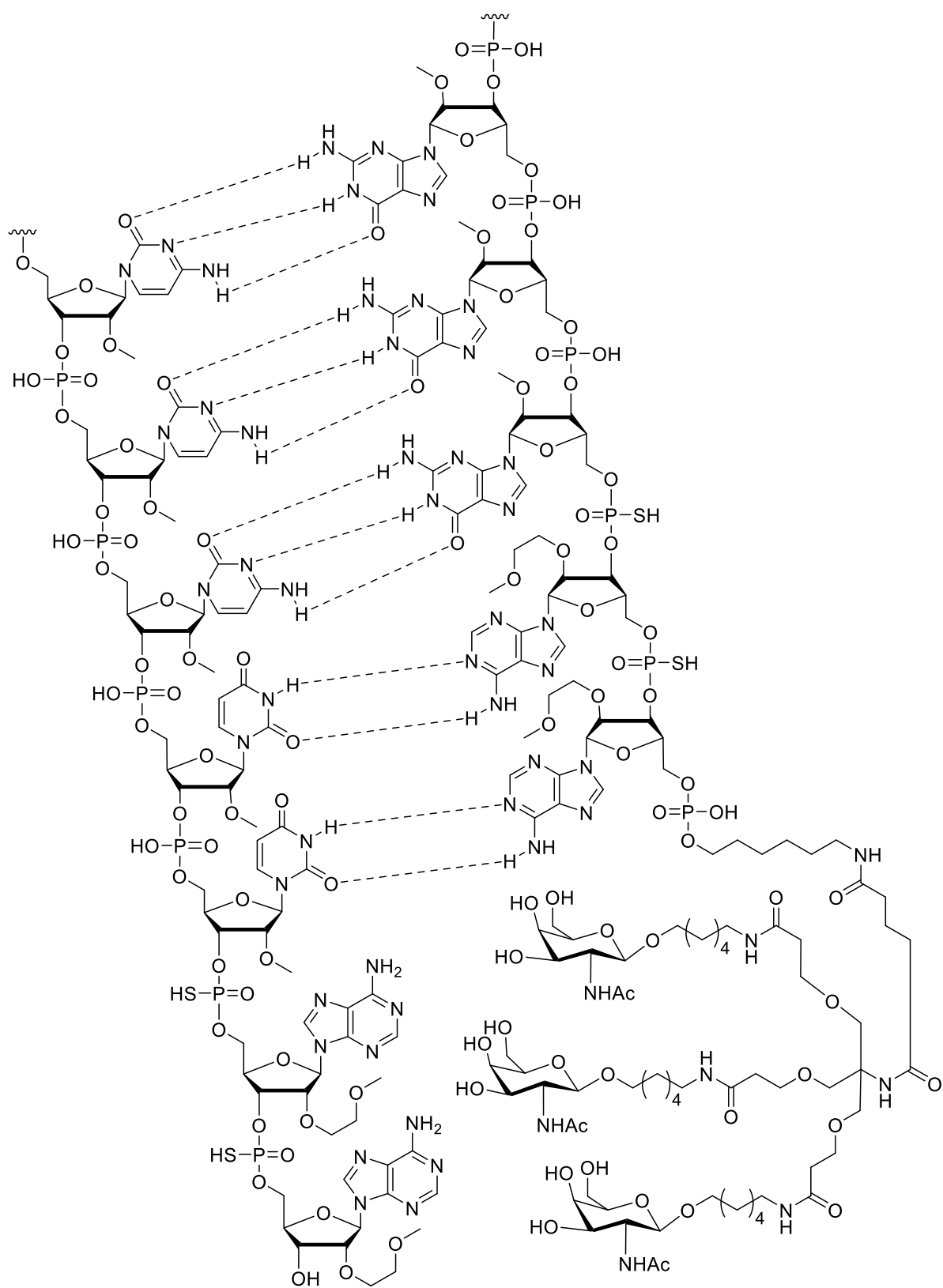
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

s = un enlace internucleósido fosforotioato.

La siguiente estructura química es una representación estructural del Compuesto Núm. 1755069:

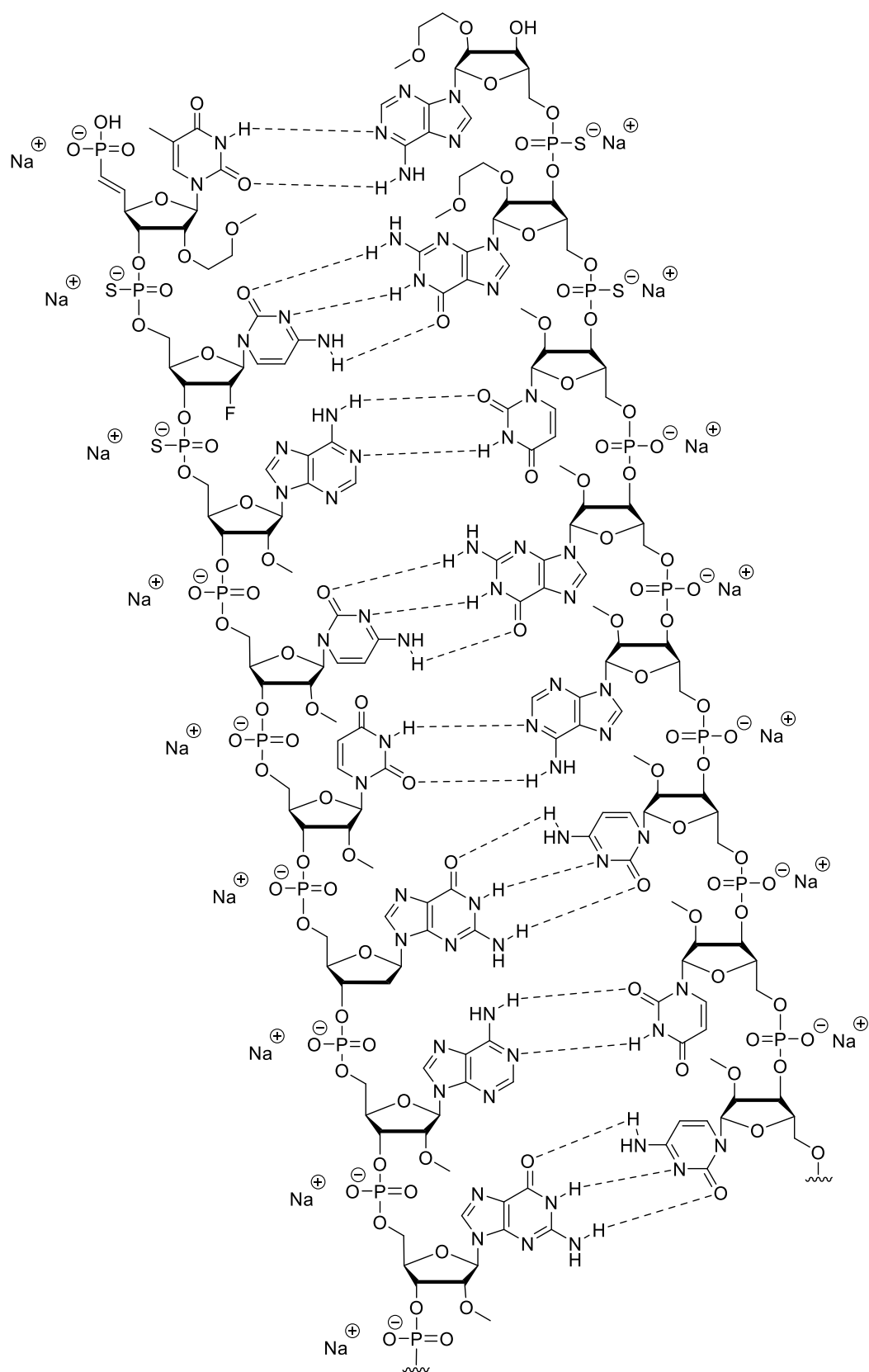


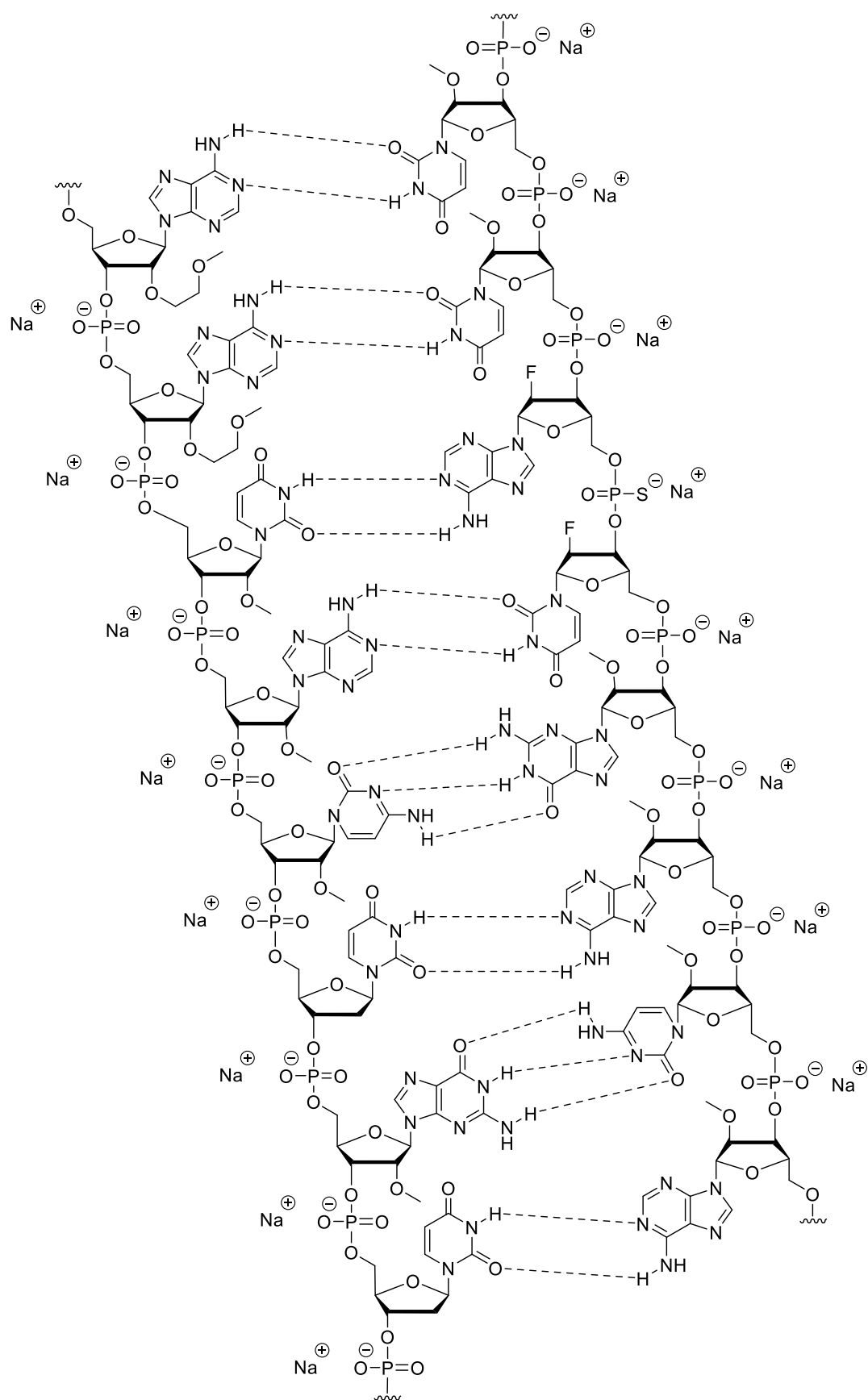


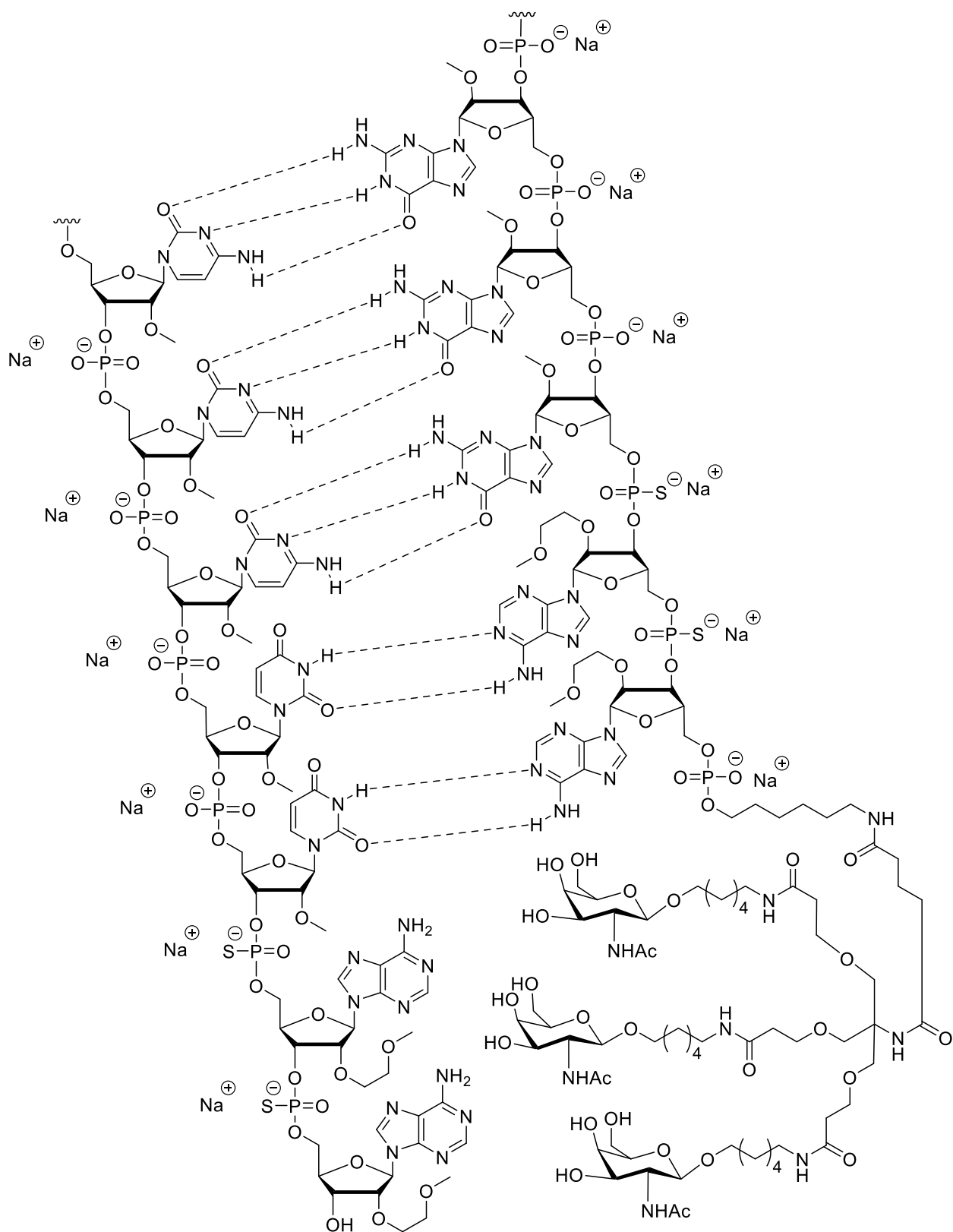


de un anión o una sal de este, por ejemplo, una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1755069 es una sal de sodio o una sal de potasio.

- 5 La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1755069 en una solución sódica:







En determinadas modalidades, se proporcionan en este documento dúplex

oligoméricos que comprenden o consisten en un primer compuesto oligomérico que contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que contiene un segundo oligonucleótido modificado como sigue.

5 El primer oligonucleótido modificado es el Compuesto n.º 1752680, como se describe en el apartado a. anterior para el Compuesto n.º 1755069.

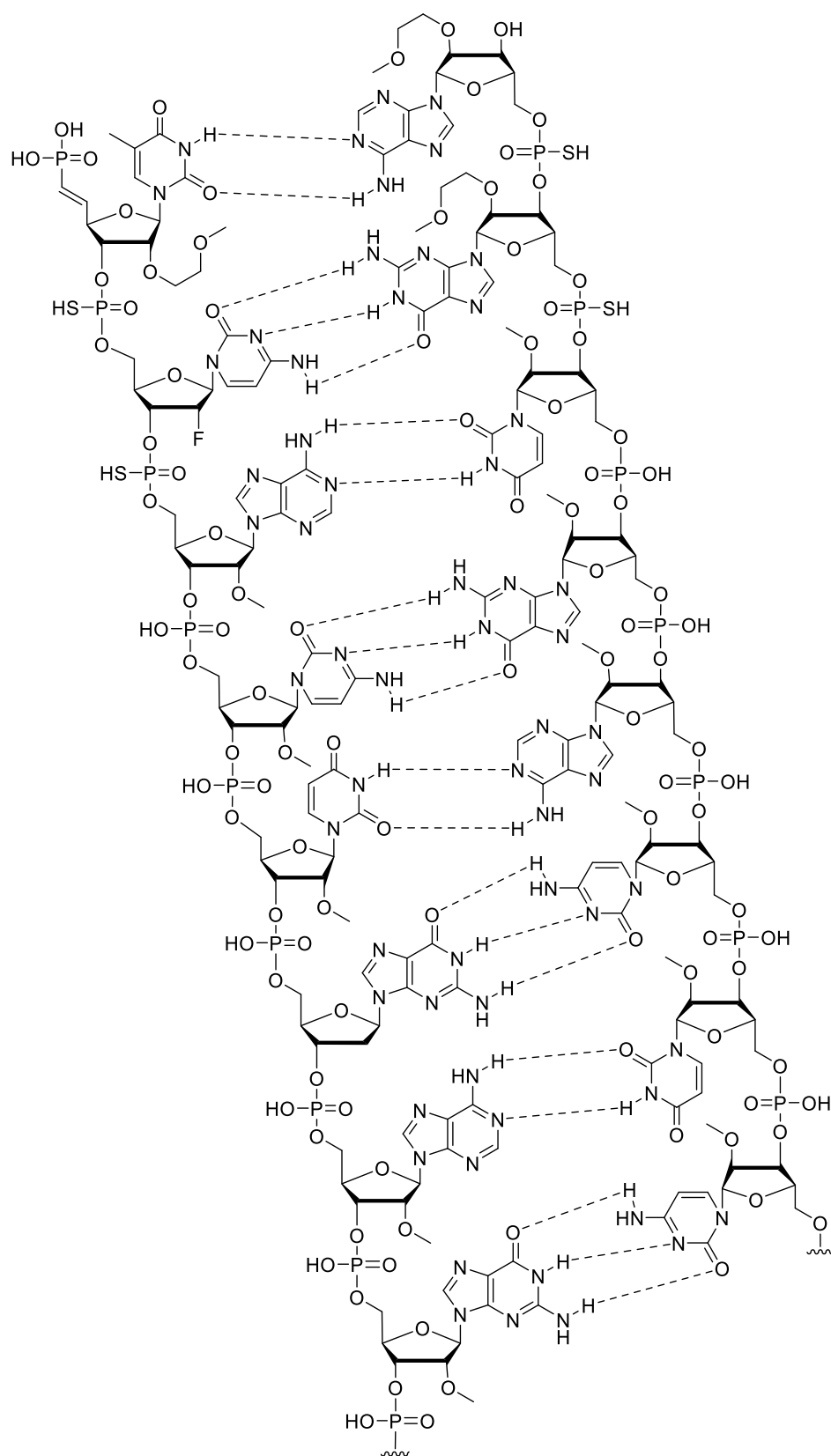
10 El segundo compuesto oligomérico tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 3 a 9, y 12 a 19 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2., 2 a 3, 10 a 11, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18 y 18 a 19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster.

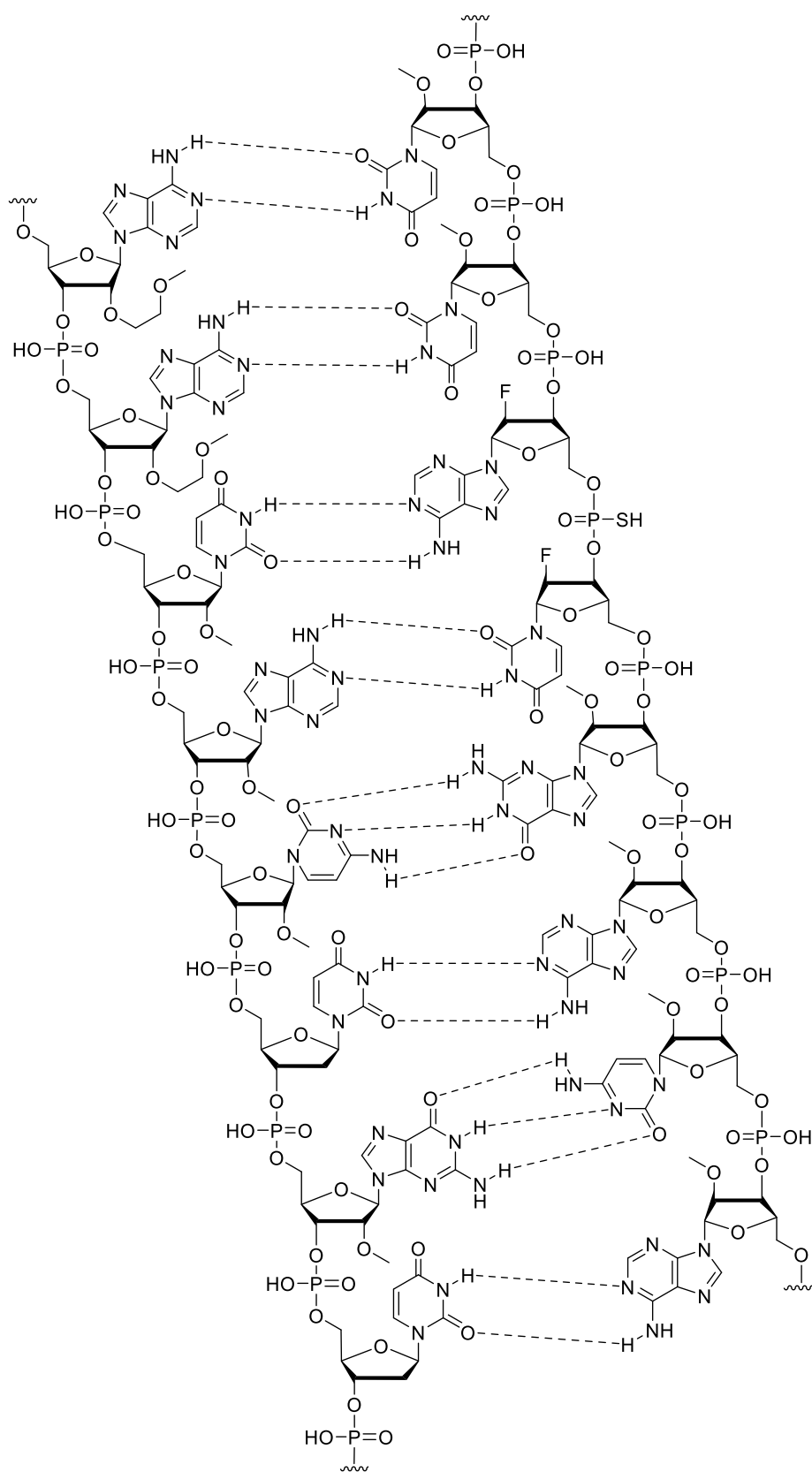
El segundo compuesto oligomérico se representa mediante la siguiente notación química:

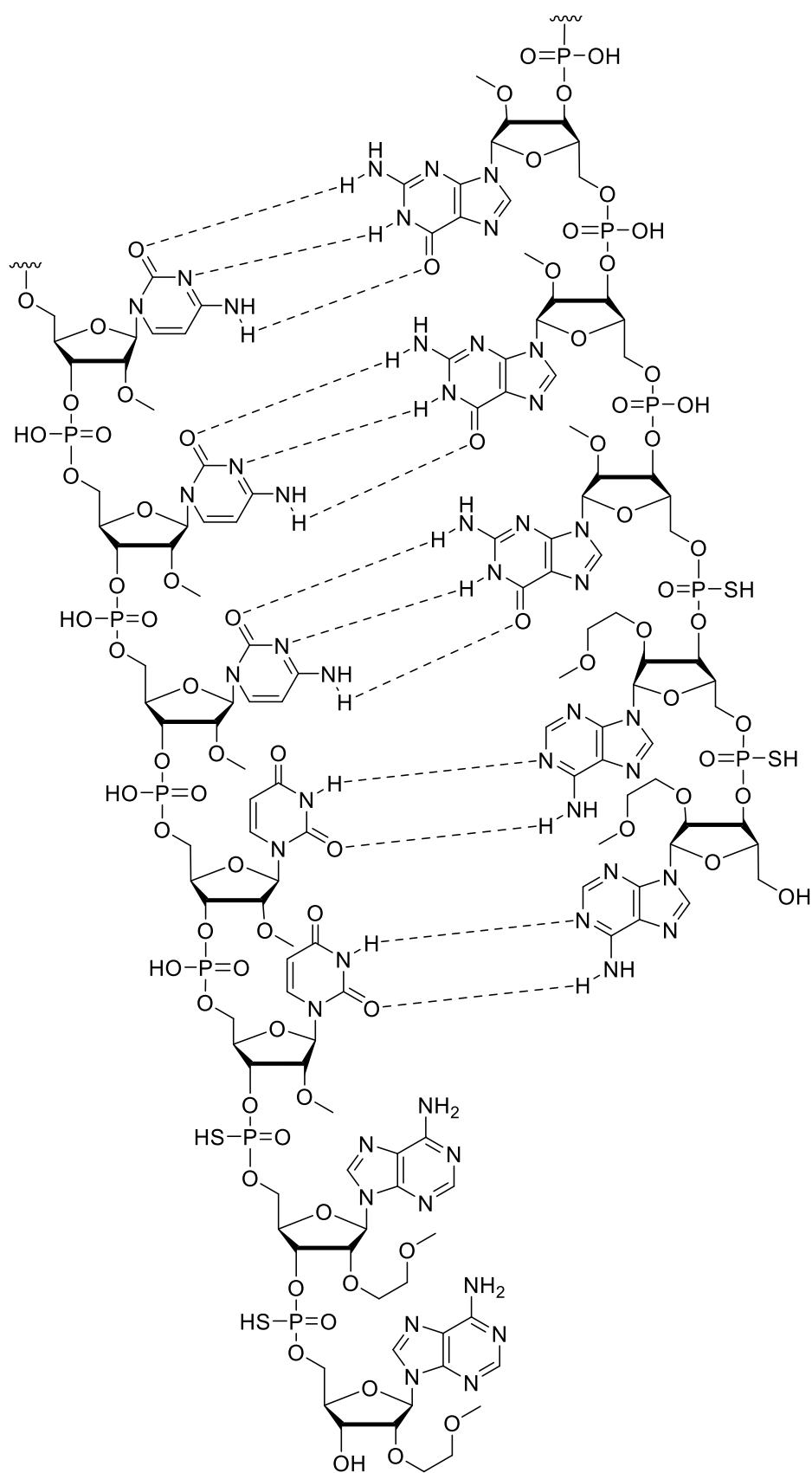
20 $A_{es}A_{es}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fs}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{es}A_e$ (SEQ ID NO: 80); en donde:

25 A = una nucleobase de adenina,
C = una nucleobase de citosina,
G = una nucleobase de guanina,
T = una nucleobase de timina,
U = una nucleobase de uracilo,
e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y
30 s = un enlace internucleósido fosforotioato.

En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico se representa mediante la siguiente estructura química:



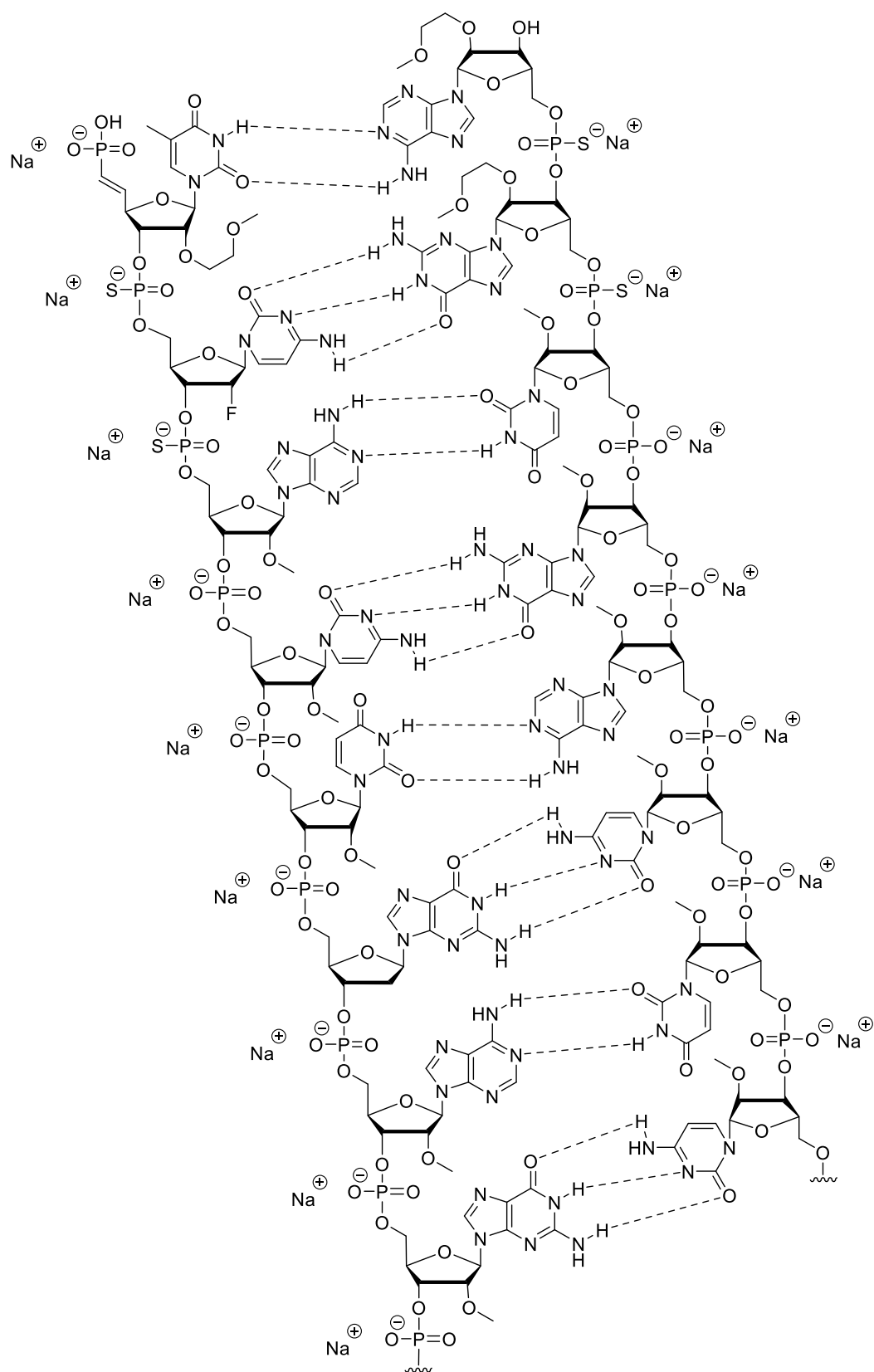


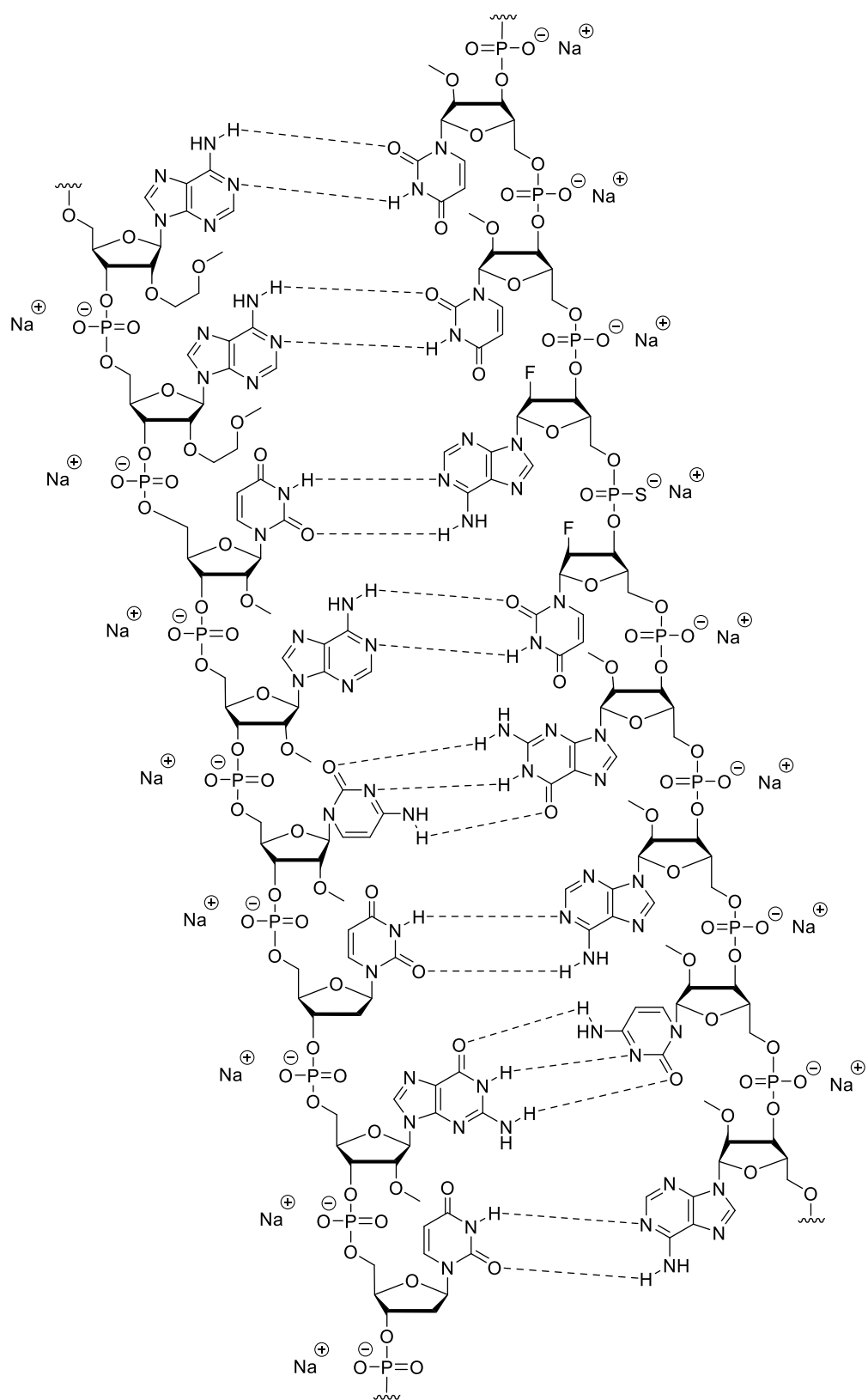


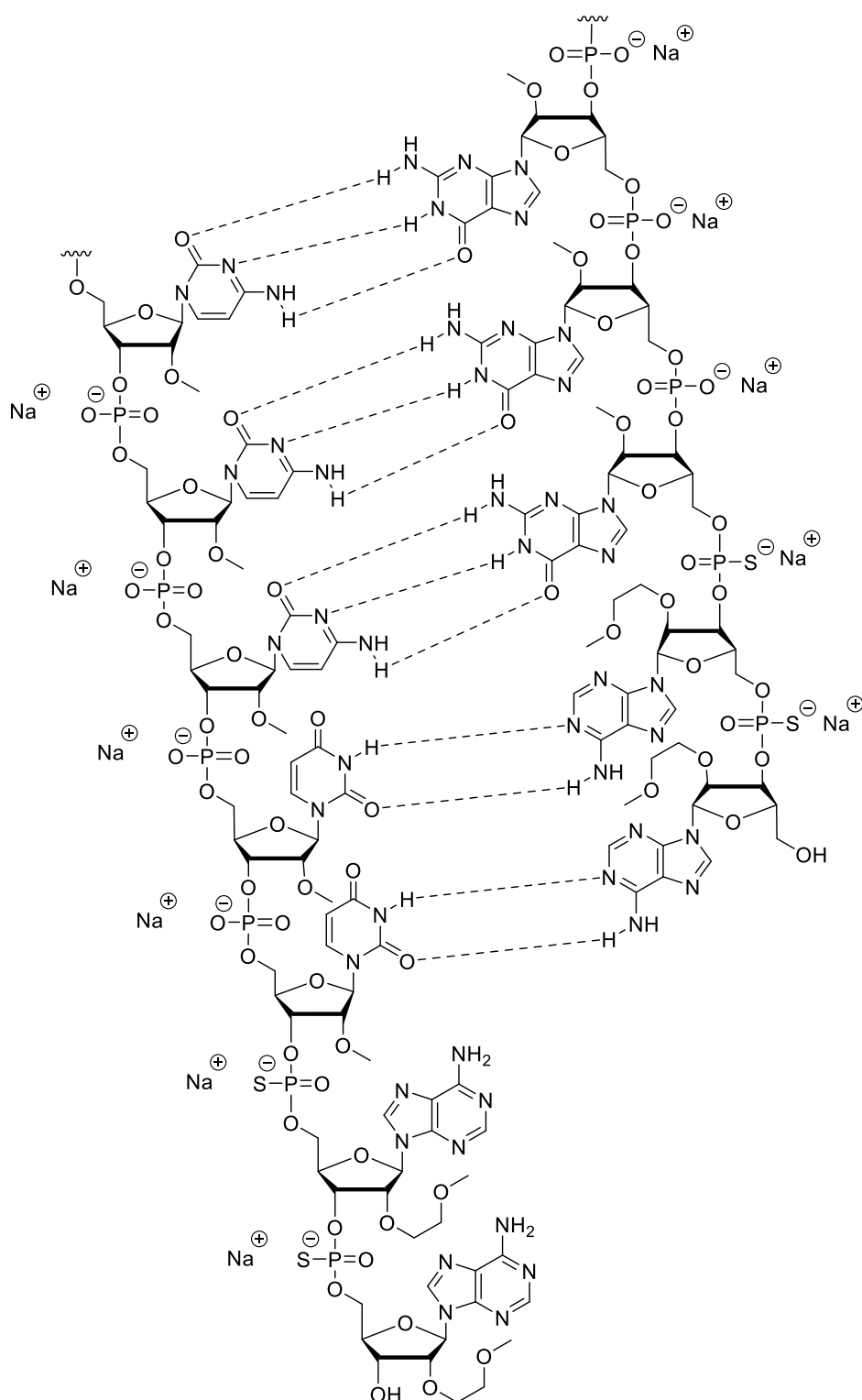
(SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 80), o un ion o sal de estos.

- 5 En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico está en forma de un anión o una sal de este, por ejemplo, una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es una sal de sodio o una sal de potasio.

La siguiente estructura química representa un dúplex oligomérico de este tipo en solución sódica:







(SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 80).

e. Compuesto Núm. 1755072

dúplex oligomérico que consiste en un primer compuesto oligomérico que contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que contiene un segundo oligonucleótido modificado unido a un grupo conjugado como sigue.

5 Primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1755072:

El primer compuesto oligomérico del Compuesto No. 1755072, que es el Compuesto No. 1753167, tiene un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA (SEQ ID NO: 3), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 9, 22 y 23 (de 5' a 3')
10 comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, el nucleósido 2 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, cada uno de los nucleósidos 3-5, 7, 8, 10-13,, 15 y 17-21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, y cada uno de los nucleósidos 6, 14, 16 (de 5' a 3') es un 2'-desoxinucleósido, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que
15 unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 6 a 7, 14 a 15, 16 a 17, 21 a 22, y 22 a 23 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 15 a 16, 17 a 18, 18 a 19, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está unido
20 a una fracción de fosfonato de vinilo.

El primer oligonucleótido modificado del Compuesto 1755072 se representa mediante la siguiente notación química: VP-

T_{es}C_{fs}A_{yo}C_{yo}U_{yo}G_{ds}A_{yo}G_{yo}A_{eo}A_{yo}U_{yo}A_{yo}C_{yo}U_{ds}G_{yo}U_{ds}C_{yo}C_{yo}C_{yo}U_{yo}U_{ys}A_{es}A_e
(SEQ ID NO: 29); en donde

25 A = una nucleobase de adenina,
 C = una nucleobase de citosina,
 G = una nucleobase de guanina,
 T = una nucleobase de timina,
 U = una nucleobase de uracilo,
30 d = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,
 e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
 f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
 y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
 o = un enlace internucleósido fosfodiéster,
35 s = un enlace internucleósido de fosforotioato, y
 VP = una fracción de 5' vinil fosfonato.

Segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1755072:

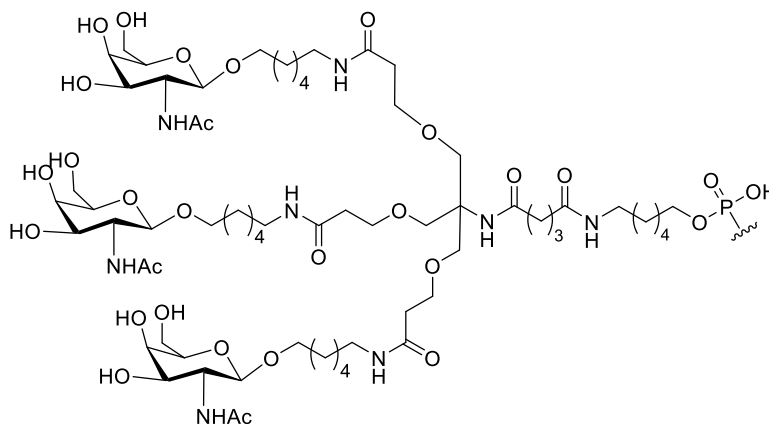
El segundo compuesto oligomérico del Compuesto No. 1755072, que es el Compuesto No. 1735443, tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3')
40 AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 3-9, y 12-19 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de
45 los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 10 a 11, 19 a

20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18, y 18 a 19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está unido a través del 5'-OH del oligonucleótido a un grupo conjugado que comprende [THA-GalNAc].

El segundo compuesto oligomérico del Compuesto 1755072 se representa mediante la siguiente notación química: [THA-GalNAc]-

A_{es}A_{es}G_{yo}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fs}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{es}A_e

(SEQ ID NO: 40); en donde:



[THA-GalNAc] =

A = una nucleobase de adenina,

C = una nucleobase de citosina,

G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

U = una nucleobase de uracilo,

e = una fracción de azúcar 2'-MOE,

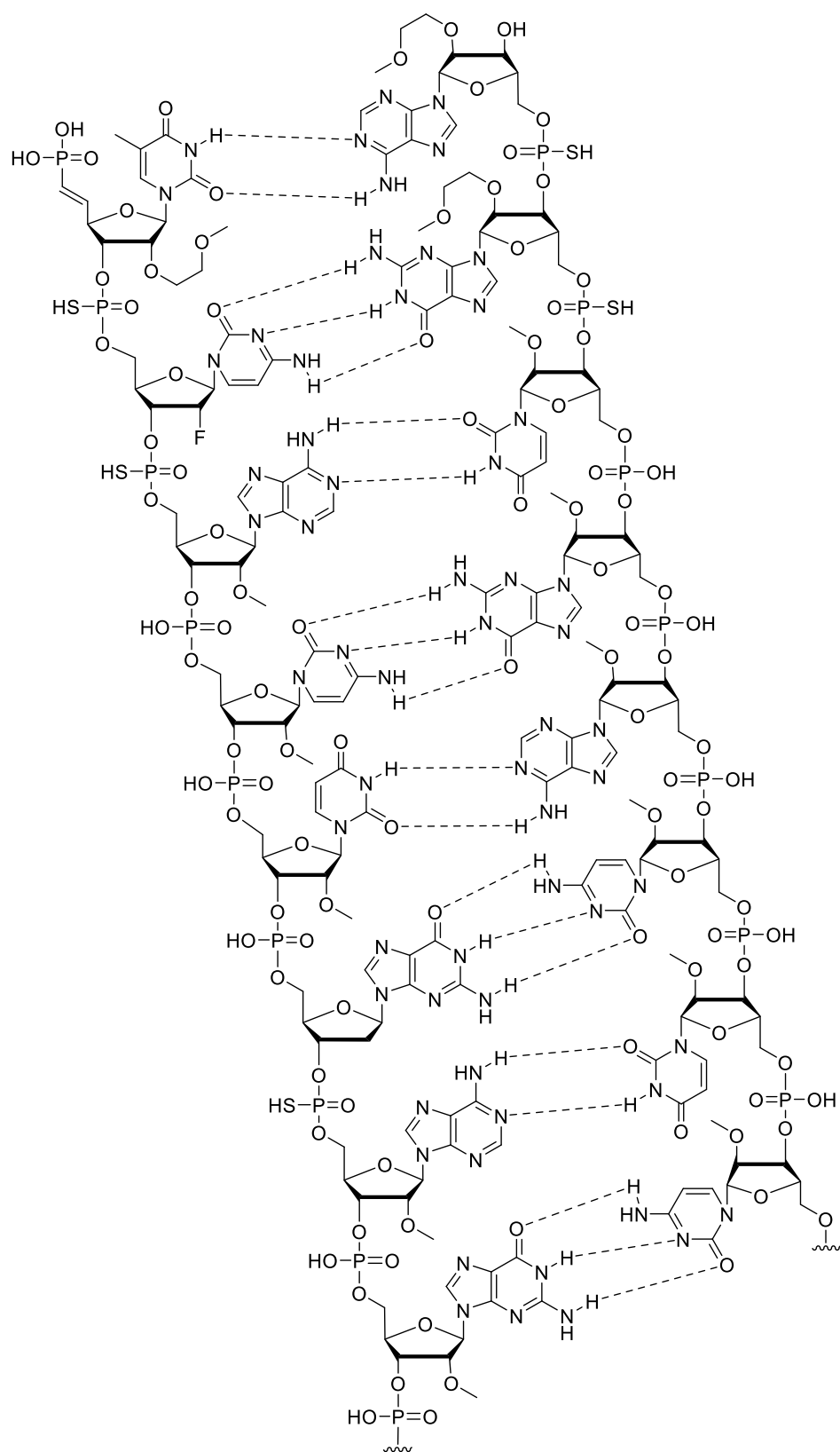
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,

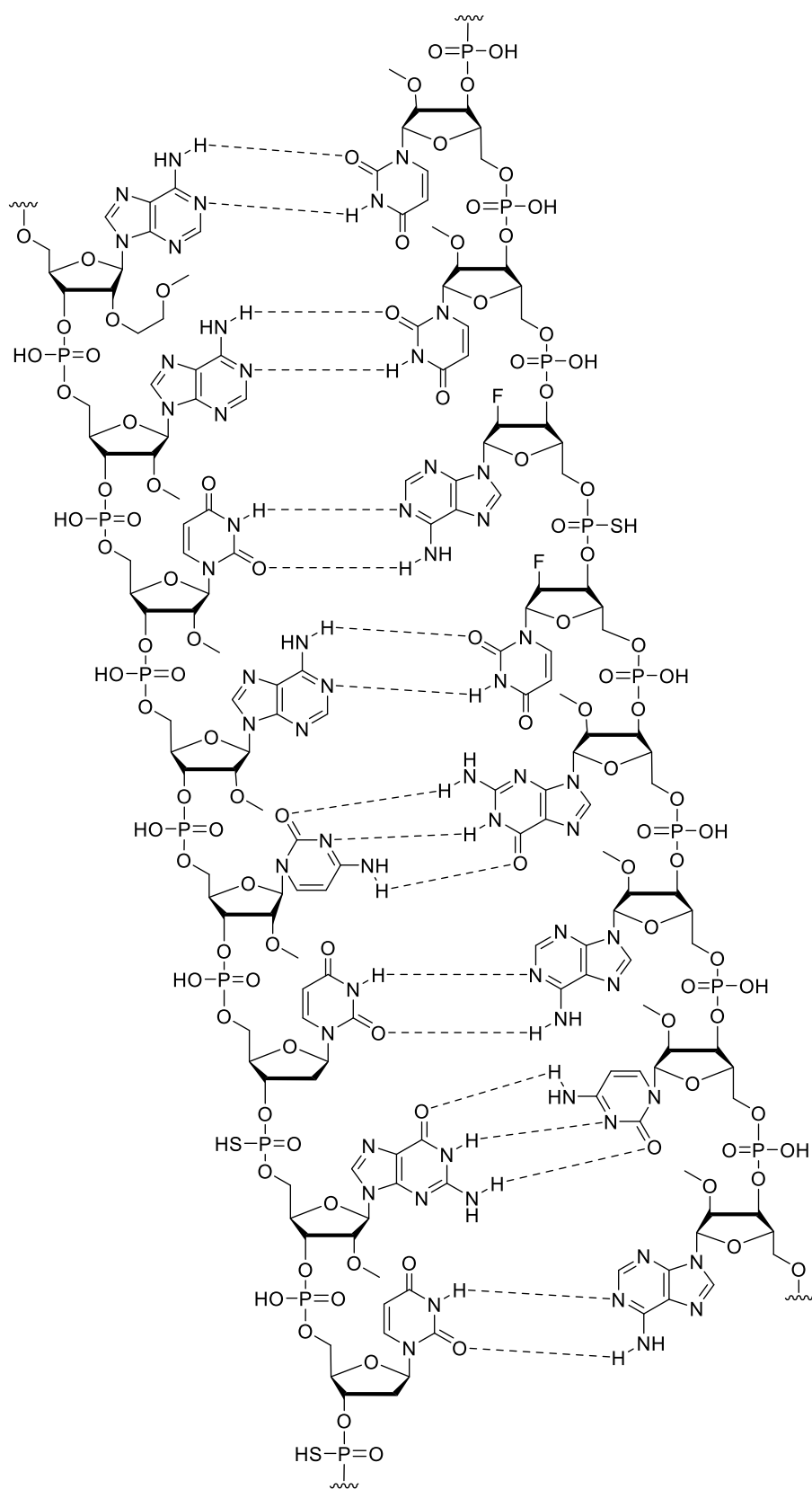
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,

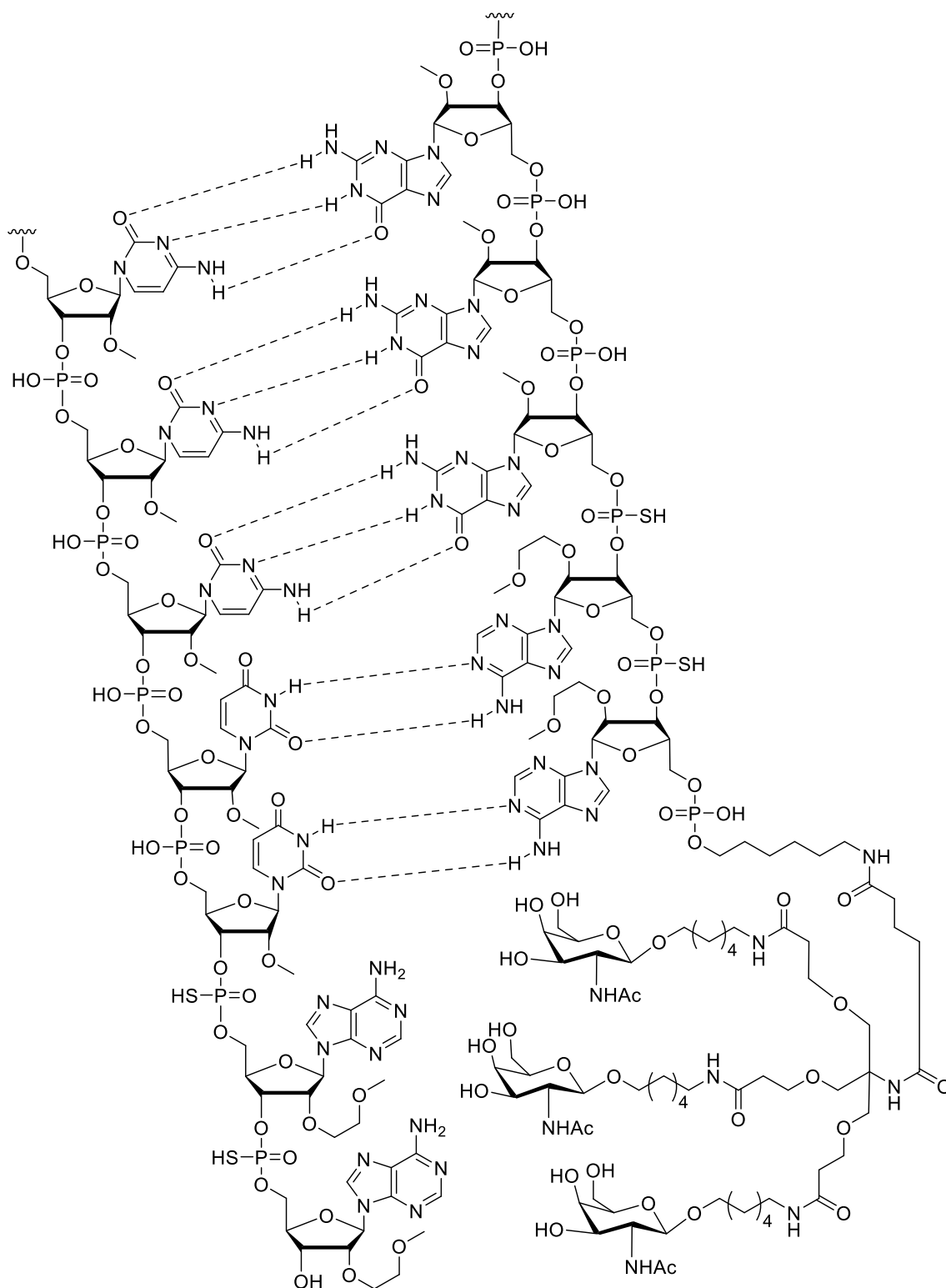
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

s = un enlace internucleósido fosforotioato.

La siguiente estructura química es una representación estructural del Compuesto Núm. 1755072:





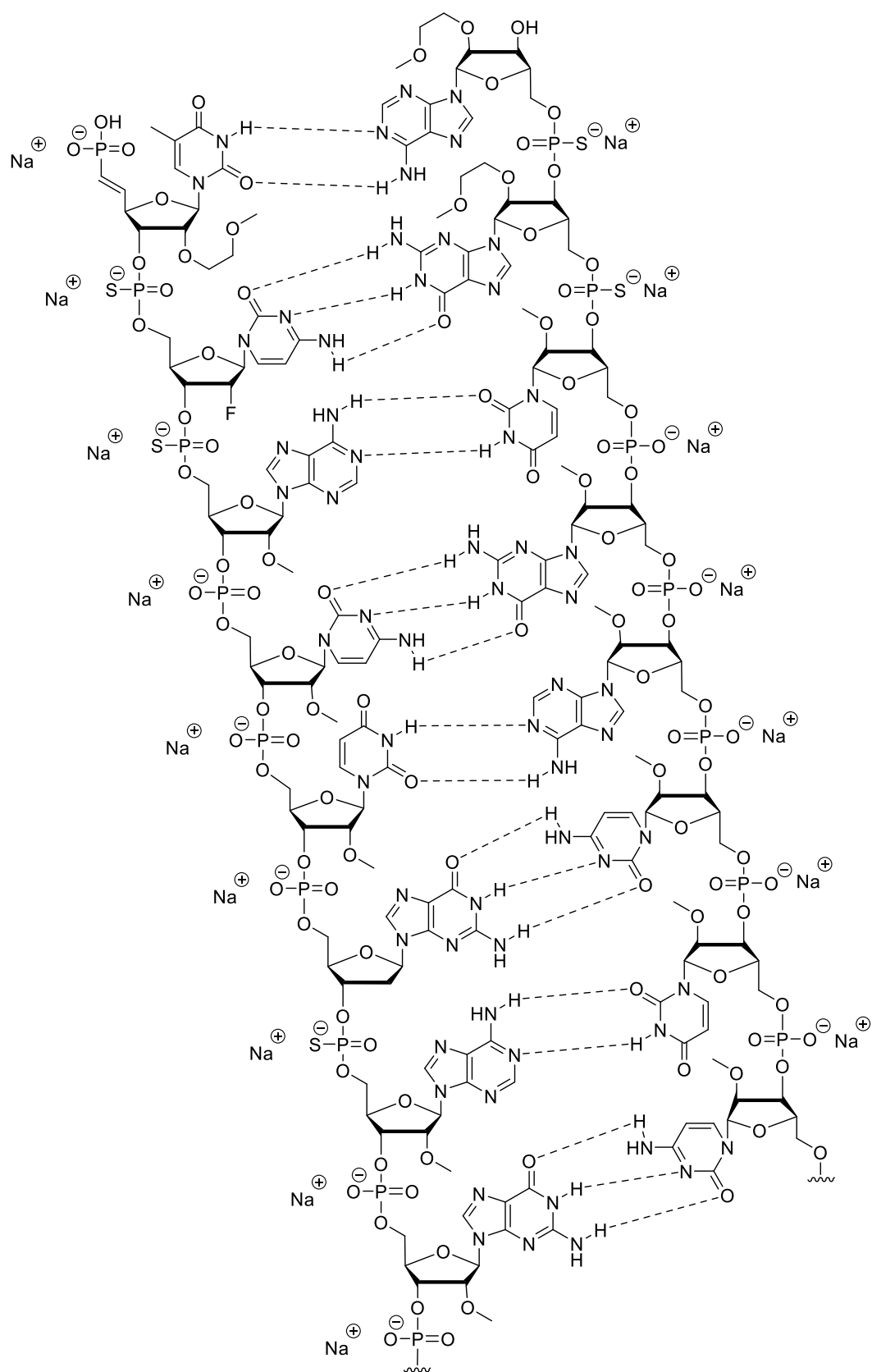


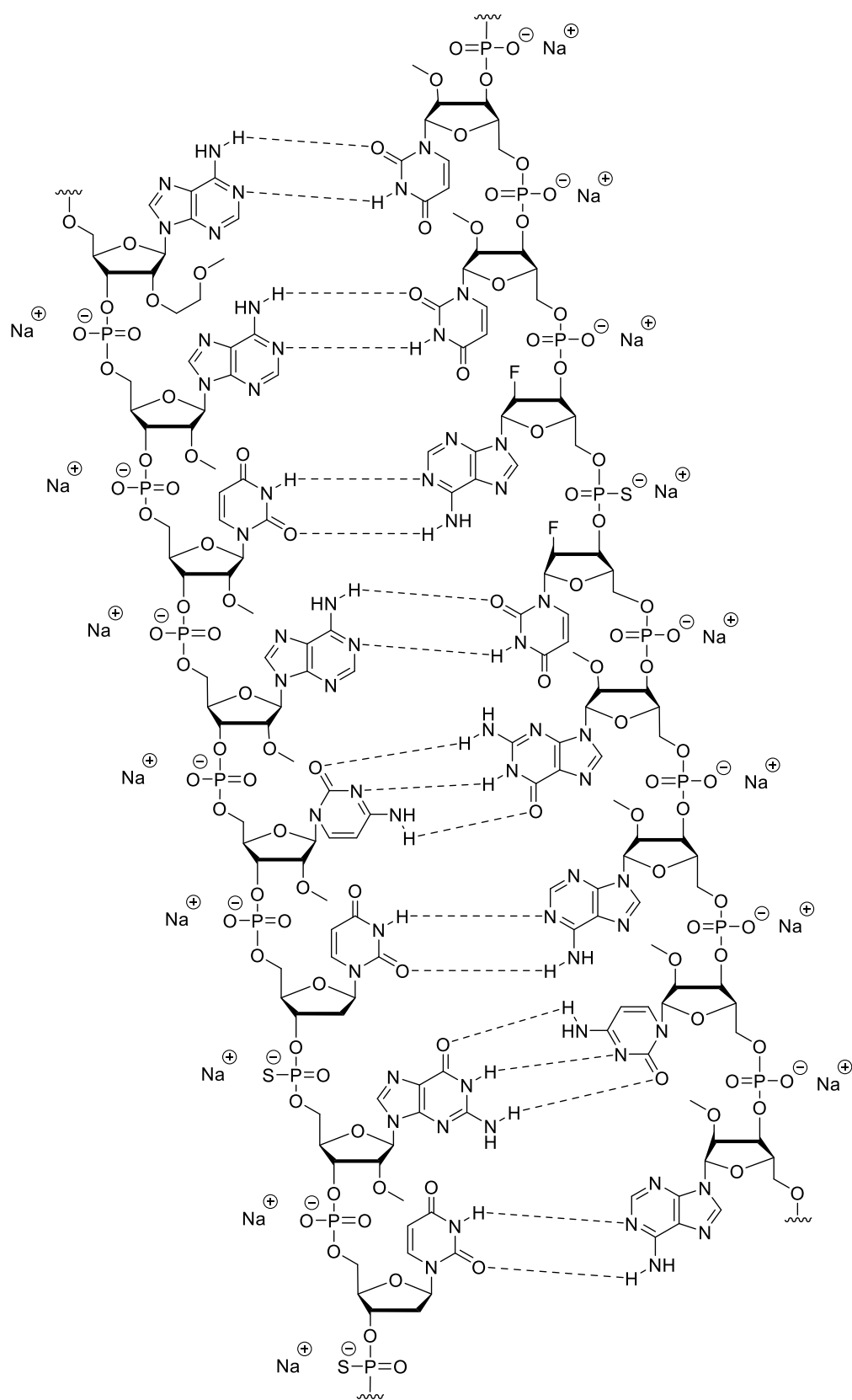
(SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 40), o un ion o sal de estos.

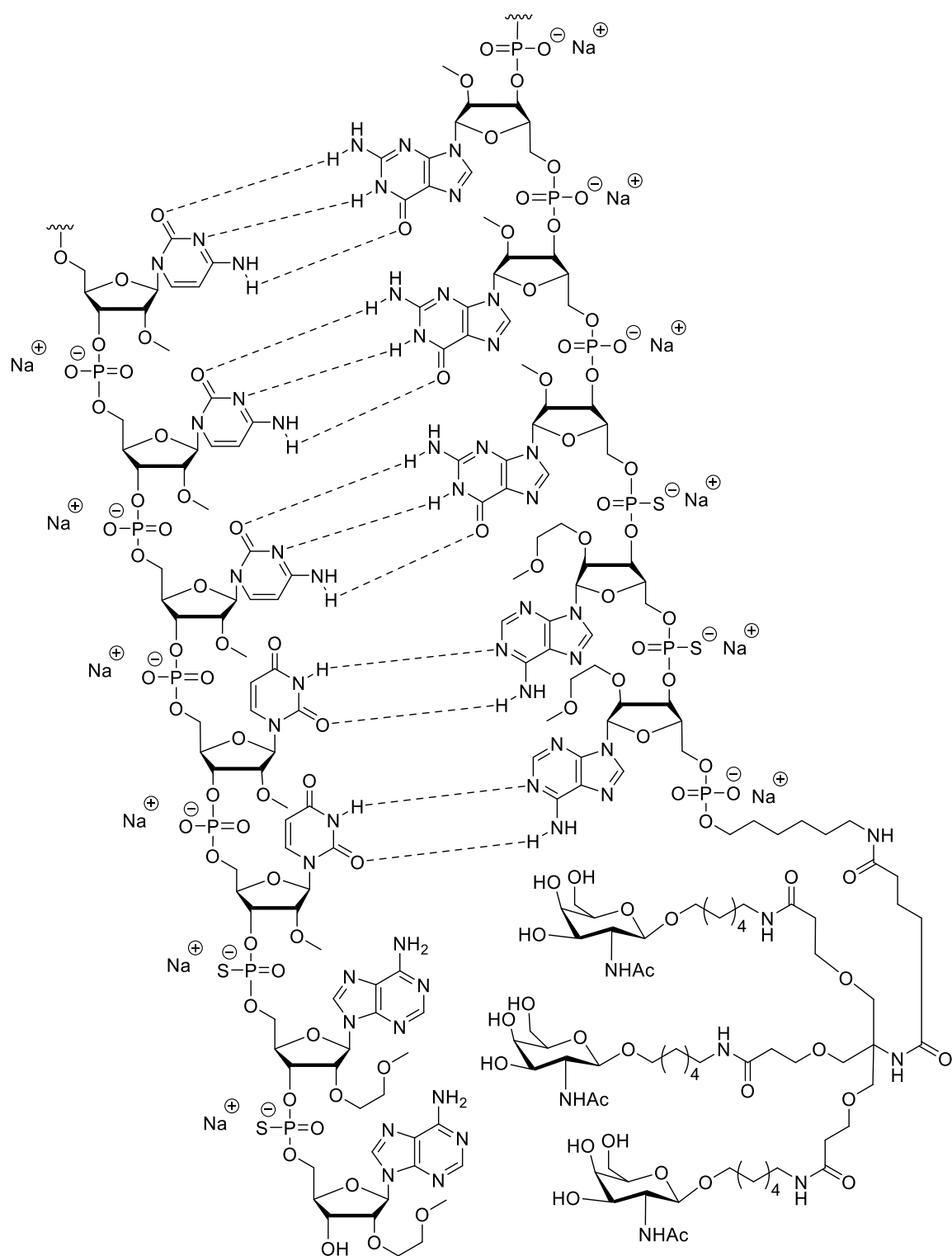
En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1755072 está en forma de un anión o una sal de este, por ejemplo, una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En

determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1755072 es una sal de sodio o una sal de potasio.

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1755072 en una solución sódica:







(SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 40).

En determinadas modalidades, se proporcionan en este documento dúplex oligoméricos que comprenden o consisten en un primer compuesto oligomérico que contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que contiene un segundo oligonucleótido modificado como sigue.

El primer oligonucleótido modificado es el Compuesto n° 1753167 (SEQ ID NO: 29), como se describe en el apartado e. anterior para el Compuesto n° 1755072.

El segundo compuesto oligomérico tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 3 a 9, y 12 a 19 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2., 2 a 3, 10 a 11, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18 y 18 a 19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster.

El segundo compuesto oligomérico se representa mediante la siguiente notación química:

A_{es}A_{es}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fs}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{es}A_e (SEQ ID NO: 80); en donde:

A = una nucleobase de adenina,

C = una nucleobase de citosina,

G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

U = una nucleobase de uracilo,

e = una fracción de azúcar 2'-MOE,

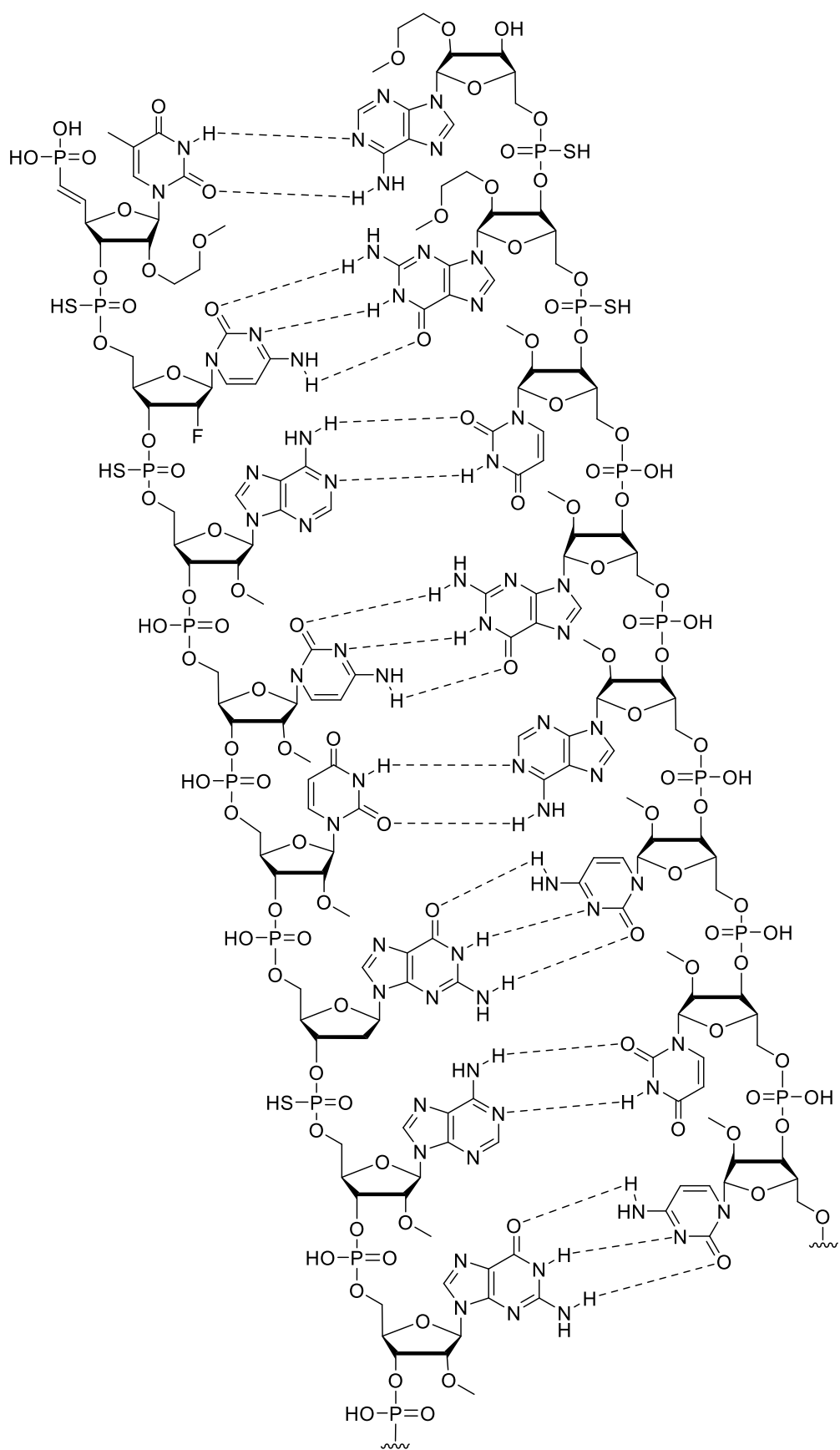
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,

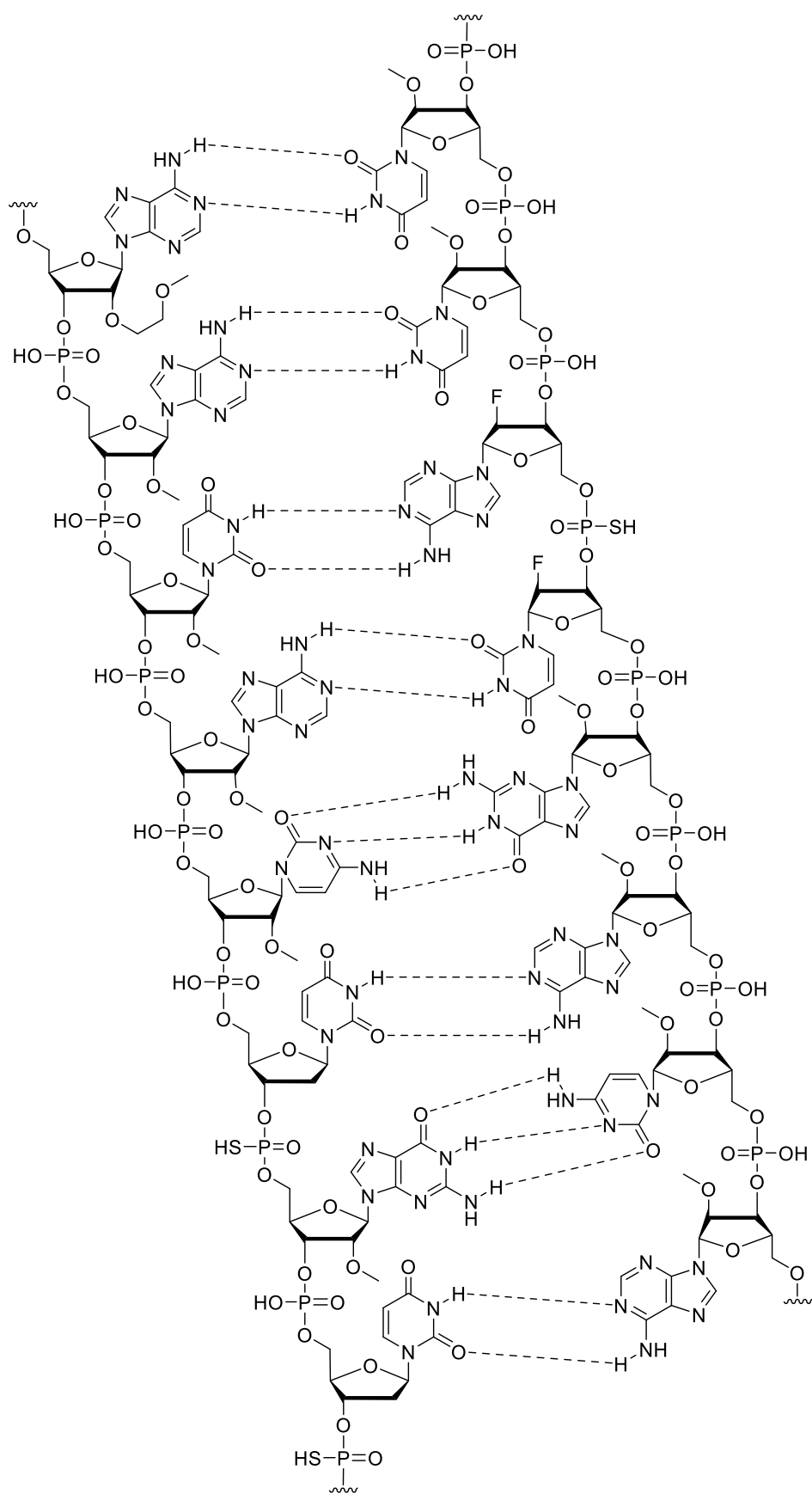
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,

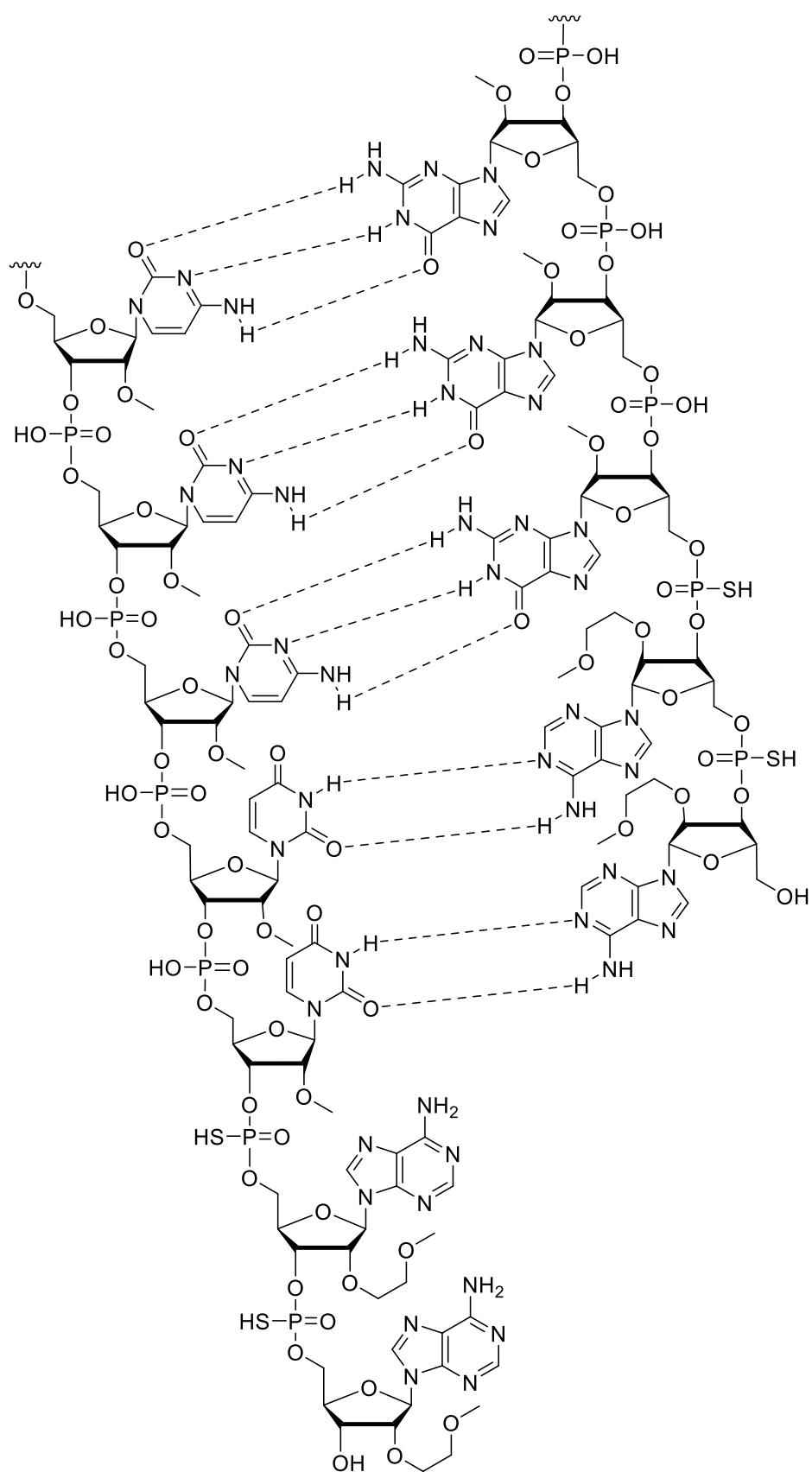
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

s = un enlace internucleósido fosforotioato.

En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico se representa mediante la siguiente estructura química:



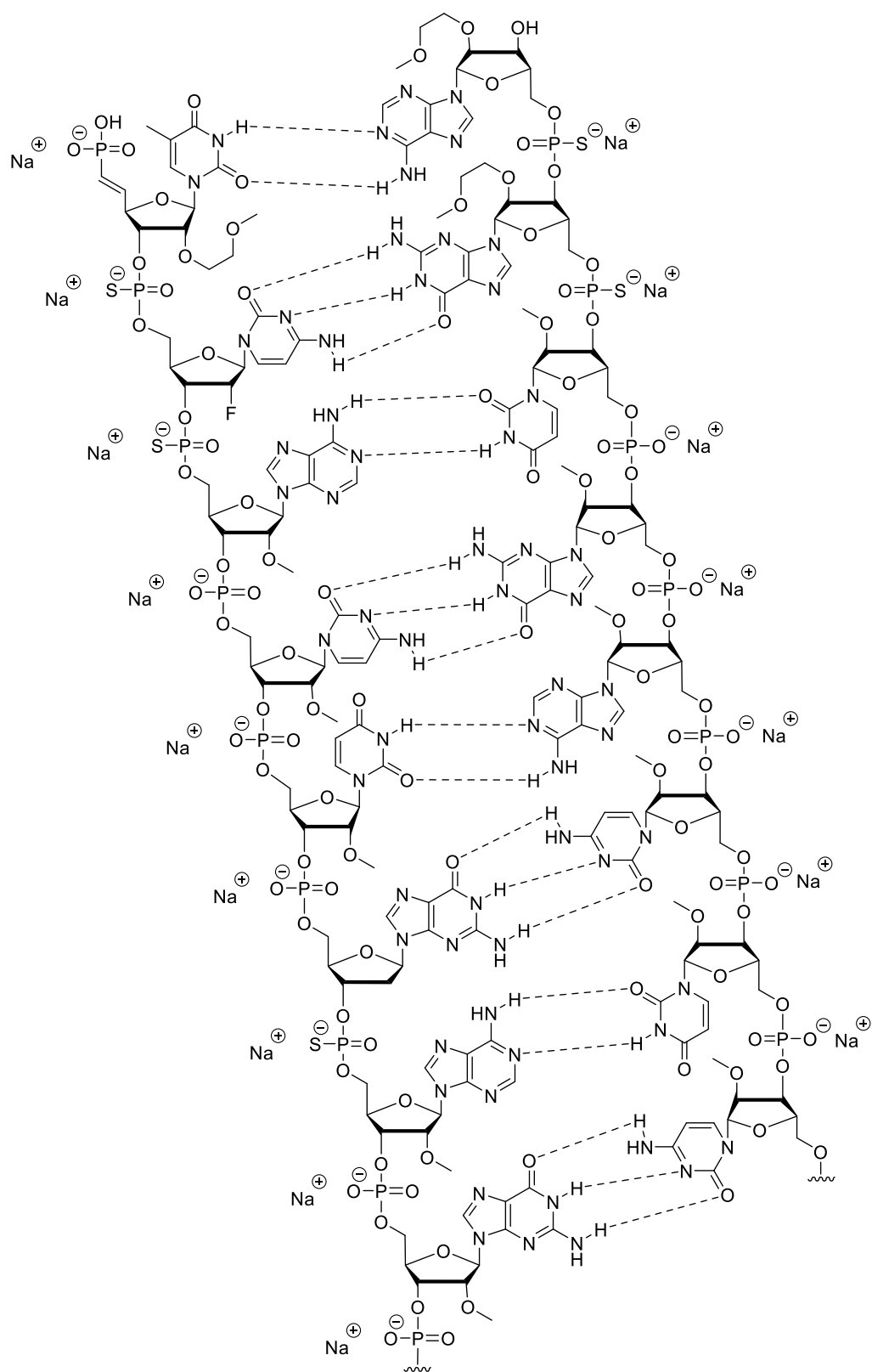


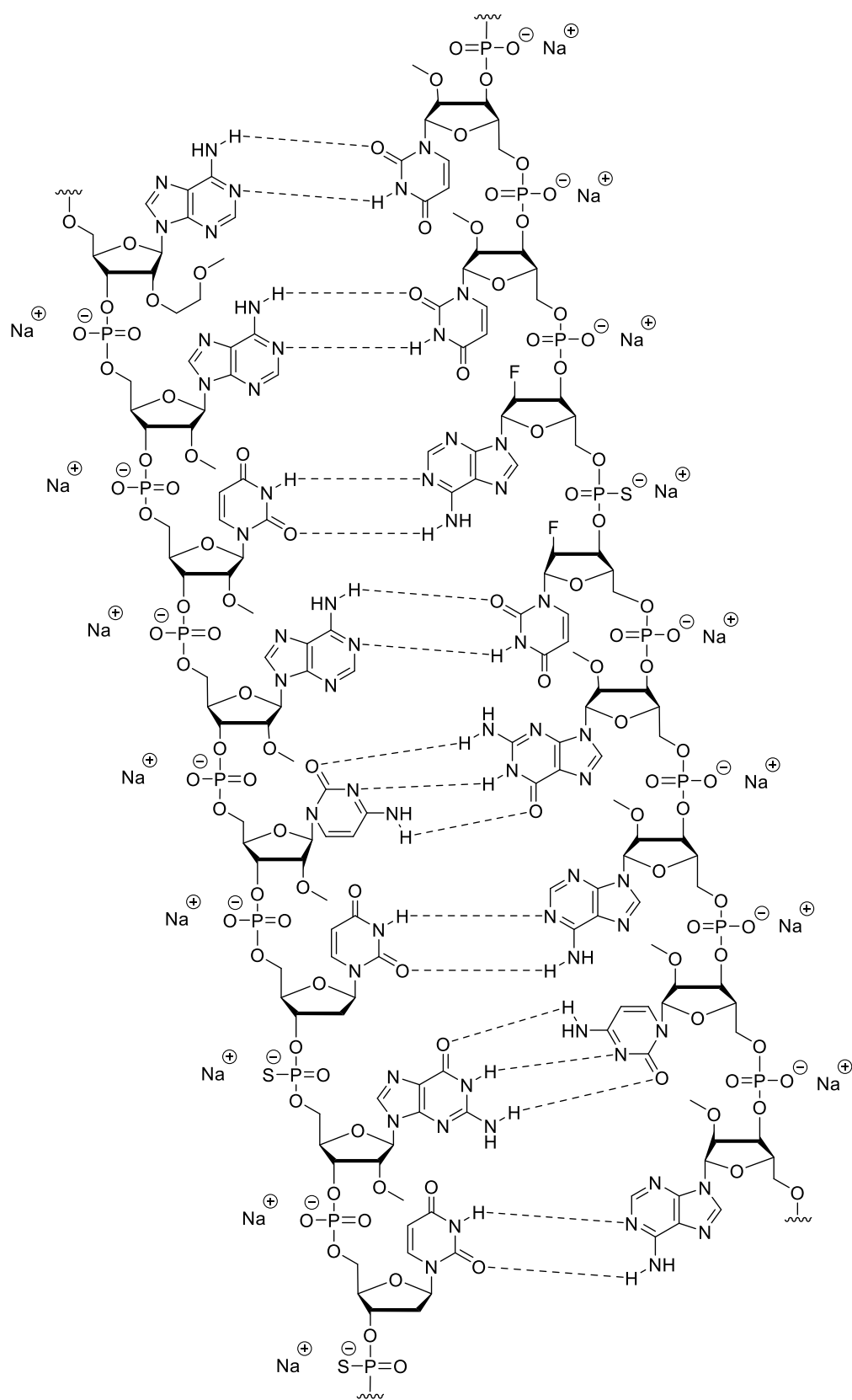


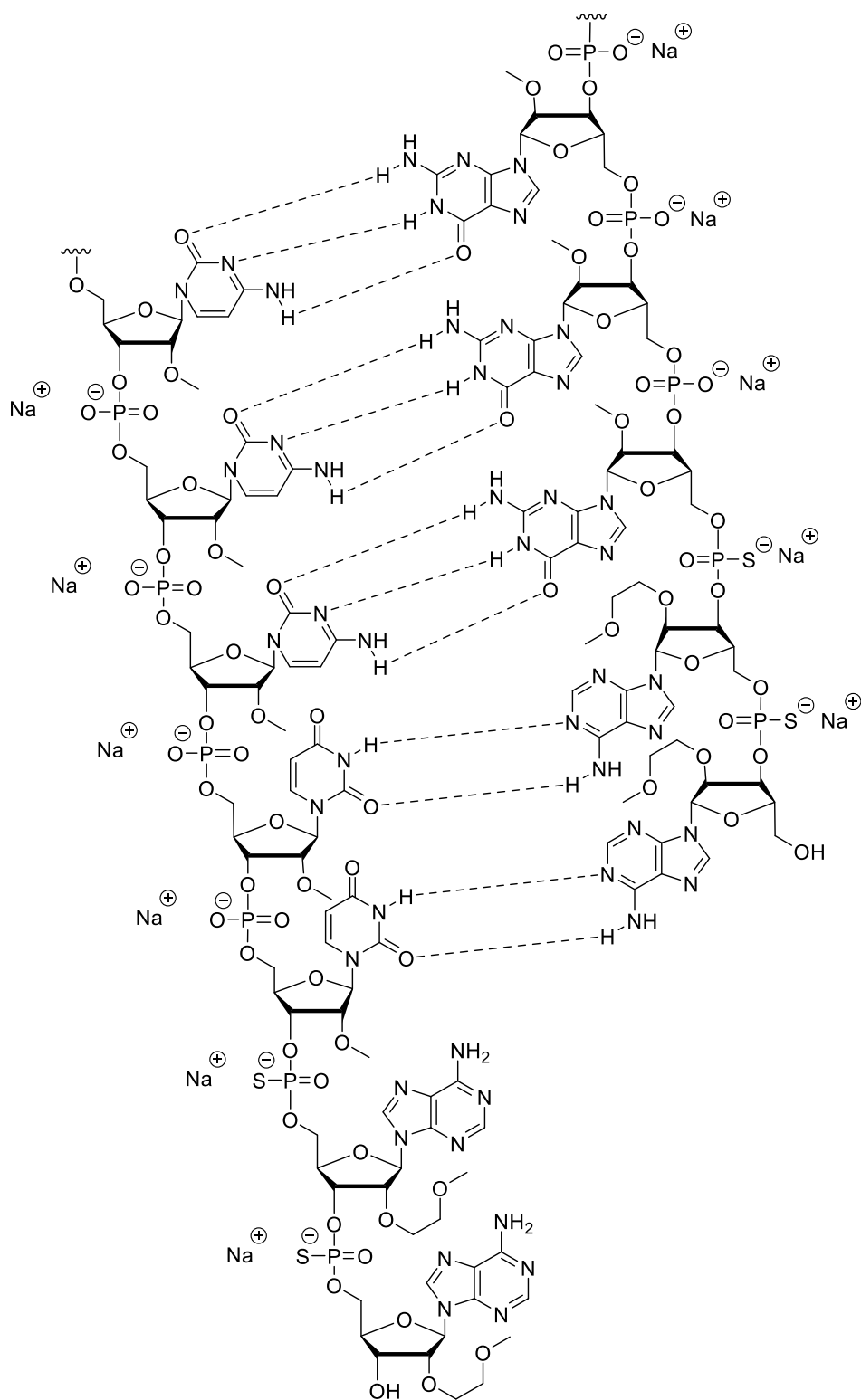
(SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 80), o un ion o sal de estos.

- En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico está en forma de un anión o una sal de este, por ejemplo, una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En
- 5 determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es una sal de sodio o una sal de potasio.

La siguiente estructura química representa un dúplex oligomérico de este tipo en solución sódica:







(SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 80).

f. Compuesto Núm. 1757508

Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1757508, que es un
 5 dúplex oligomérico que consiste en un primer compuesto oligomérico que contiene

un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que contiene un segundo oligonucleótido modificado unido a un grupo conjugado como sigue.

Primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1757508:

5 El primer oligonucleótido modificado del Compuesto n.º 1757508, que es el Compuesto n.º 1744807, tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA (SEQ ID NO: 3), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 22 y 23 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, el nucleósido 2 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, cada uno de los nucleósidos 3-5, 7-13,, 15 y 17-21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, y cada uno de los nucleósidos 6, 14, 16 (de 5' a 3') es un 2'-desoxinucleósido, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 21 a 22, y 22 a 23 es un 2'-desoxinucleósido, 21 a 22, y 22 a 23 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 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, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18, 18 a 19, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está unido a una fracción de fosfonato de vinilo.

20 El primer oligonucleótido modificado del Compuesto 1757508 se representa mediante la siguiente notación química: VP-

T_{es}C_{fs}A_{yo}C_{yo}U_{yo}G_{do}A_{yo}G_{yo}A_{yo}A_{yo}U_{yo}A_{yo}C_{yo}U_{do}G_{yo}U_{do}C_{yo}C_{yo}C_{yo}U_{yo}U_{ys}A_{es}A_e
(SEQ ID NO: 23); en donde

25 A = una nucleobase de adenina,
C = una nucleobase de citosina,
G = una nucleobase de guanina,
T = una nucleobase de timina,
U = una nucleobase de uracilo,
d = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,
30 e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
o = un enlace internucleósido fosfodiéster,
s = un enlace internucleósido de fosforotioato, y
35 VP = una fracción de 5' vinil fosfonato.

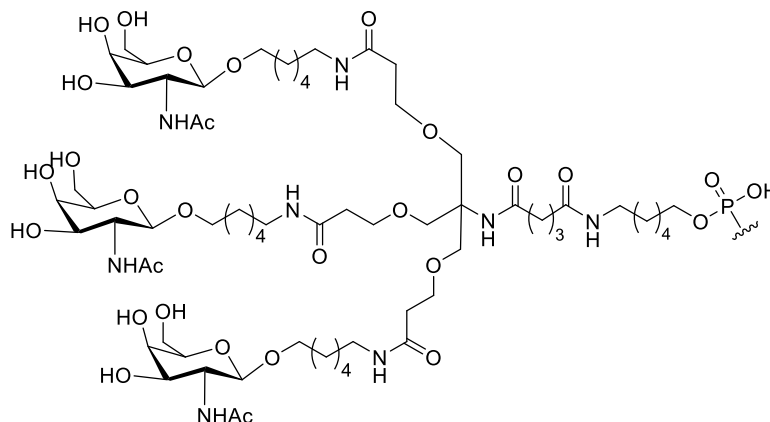
Segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1757508:

El segundo compuesto oligomérico del Compuesto No. 1757508, que es el Compuesto No. 1735443, tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 3-9, y 12-19 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 10 a 11, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de

los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18, y 18 a 19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está unido a través del 5'-OH del oligonucleótido a un grupo conjugado que comprende [THA-GalNAc].

El segundo compuesto oligomérico del Compuesto 1757508 se representa mediante la siguiente notación química: [THA-GalNAc]-

A_{es}A_{es}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fs}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{es}A_e
(SEQ ID NO: 40); en donde:



[THA-GalNAc] =

A = una nucleobase de adenina,

C = una nucleobase de citosina,

G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

U = una nucleobase de uracilo,

e = una fracción de azúcar 2'-MOE,

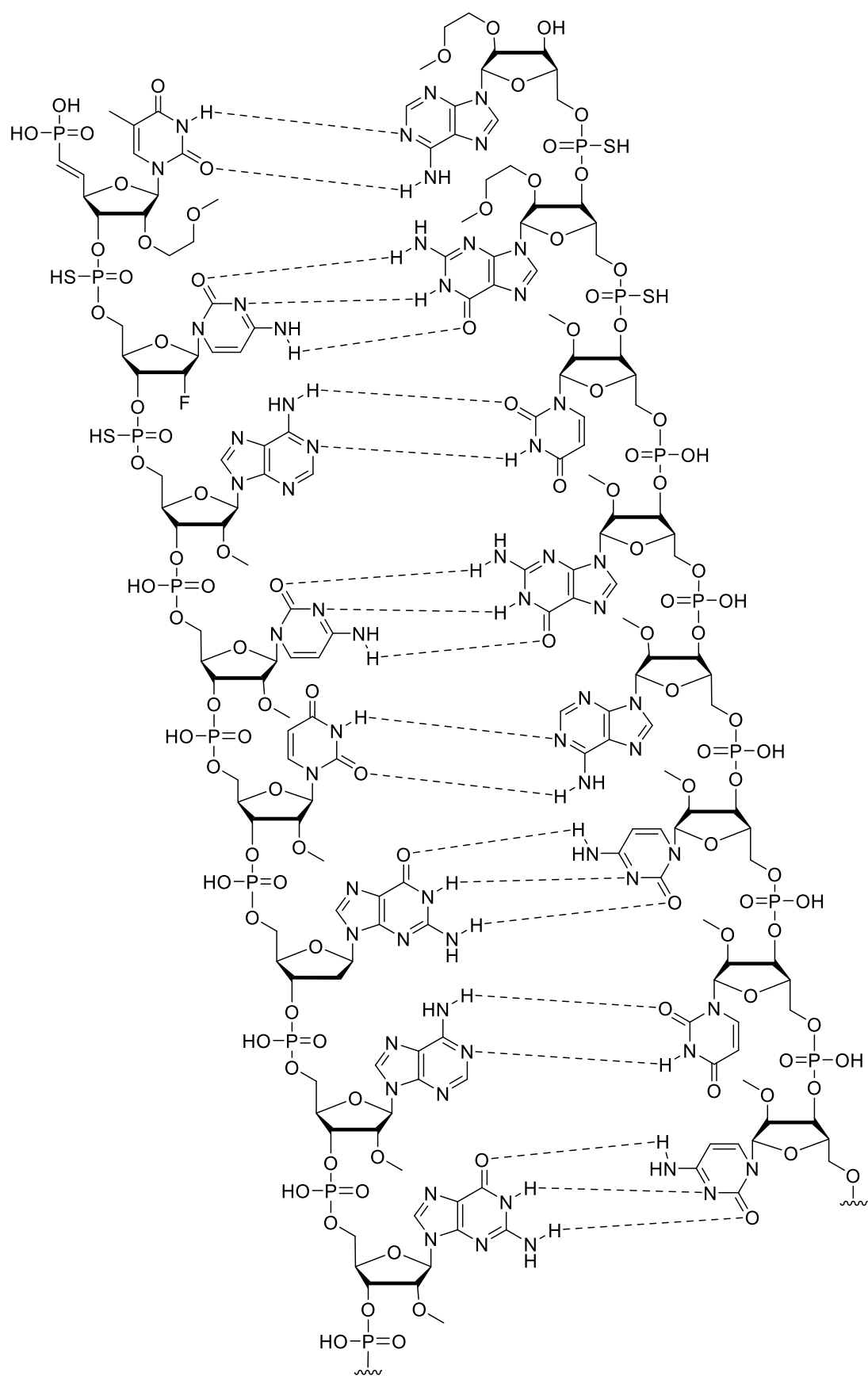
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,

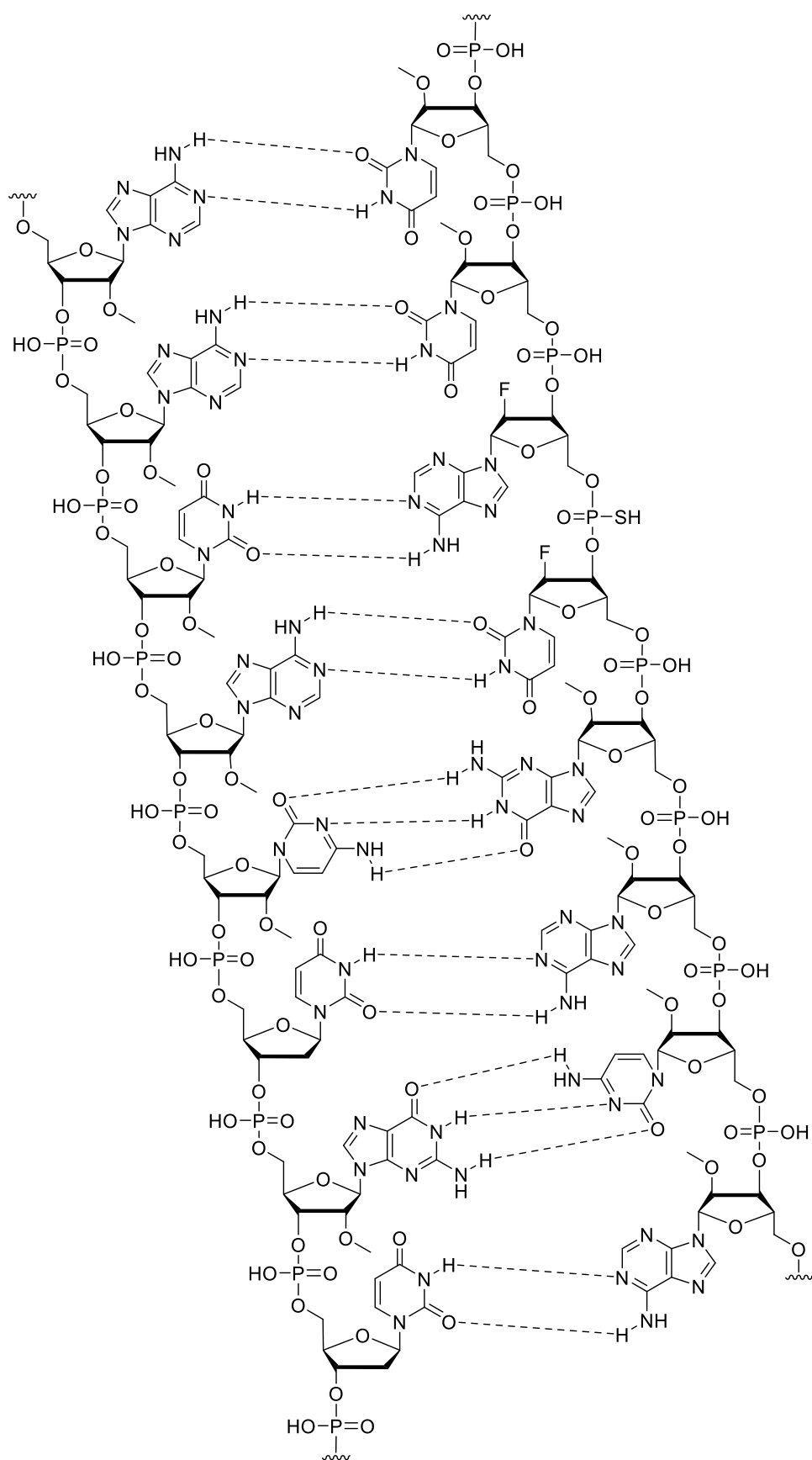
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,

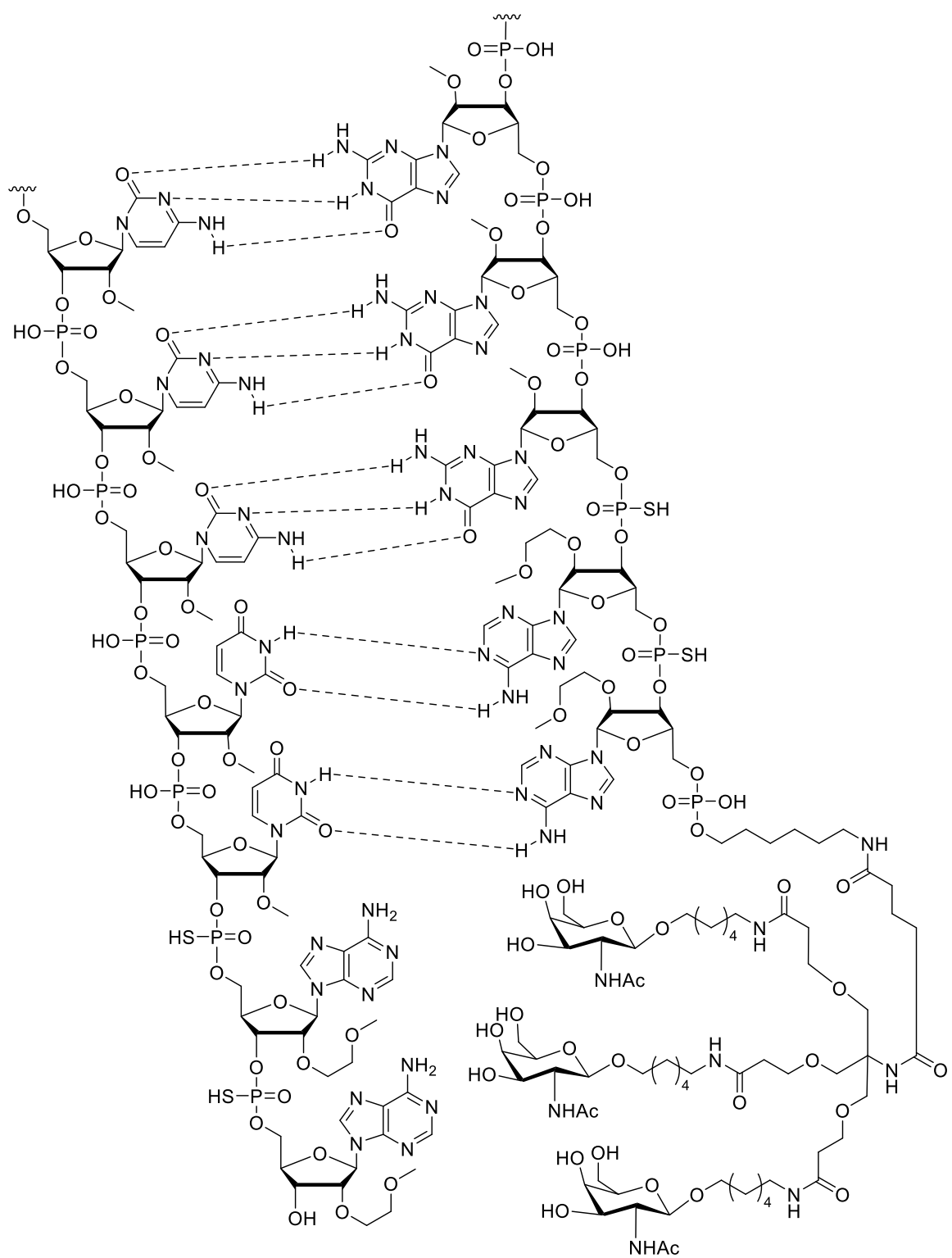
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

s = un enlace internucleósido fosforotioato.

La siguiente estructura química es una representación estructural del Compuesto Núm. 1757508:





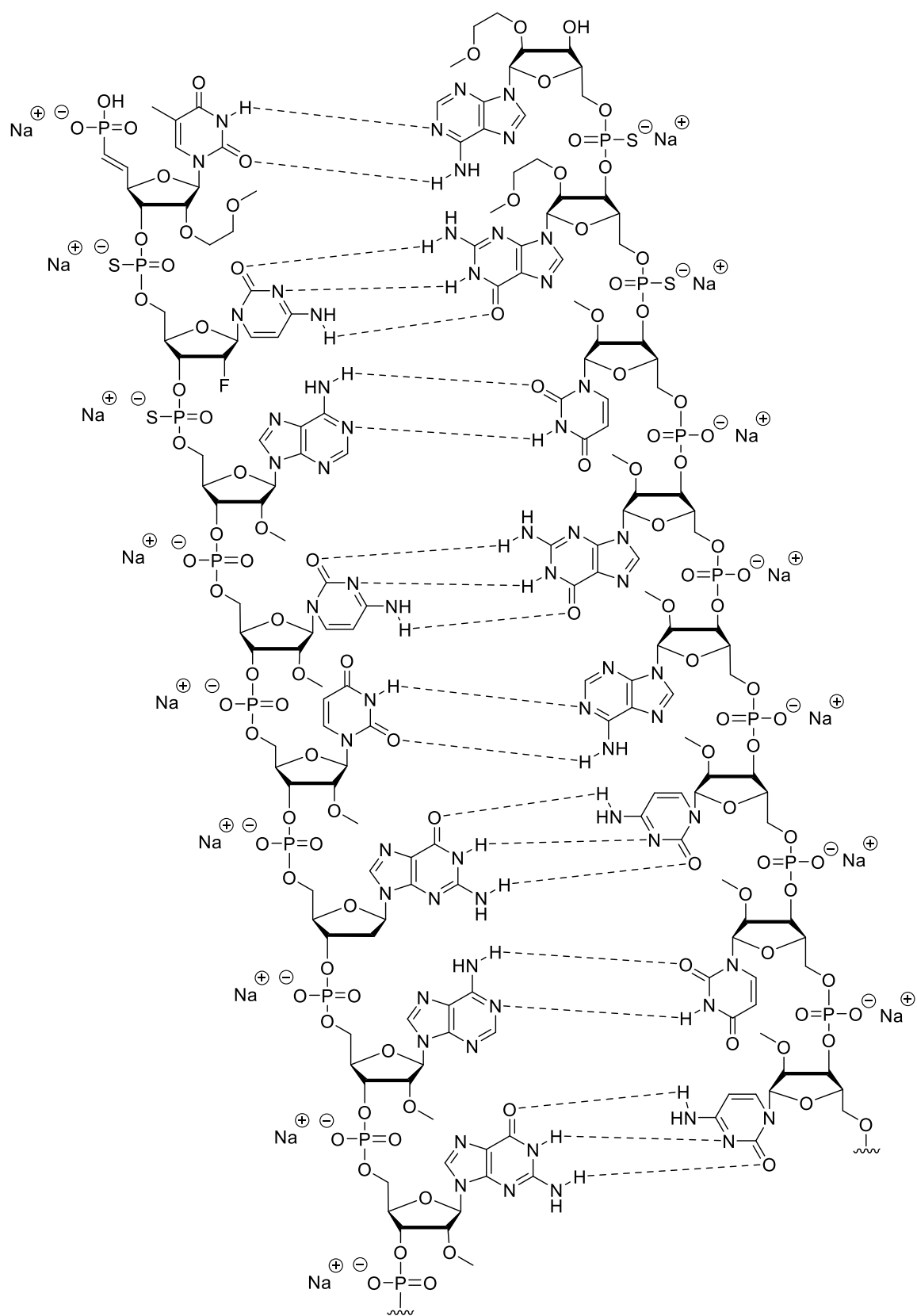


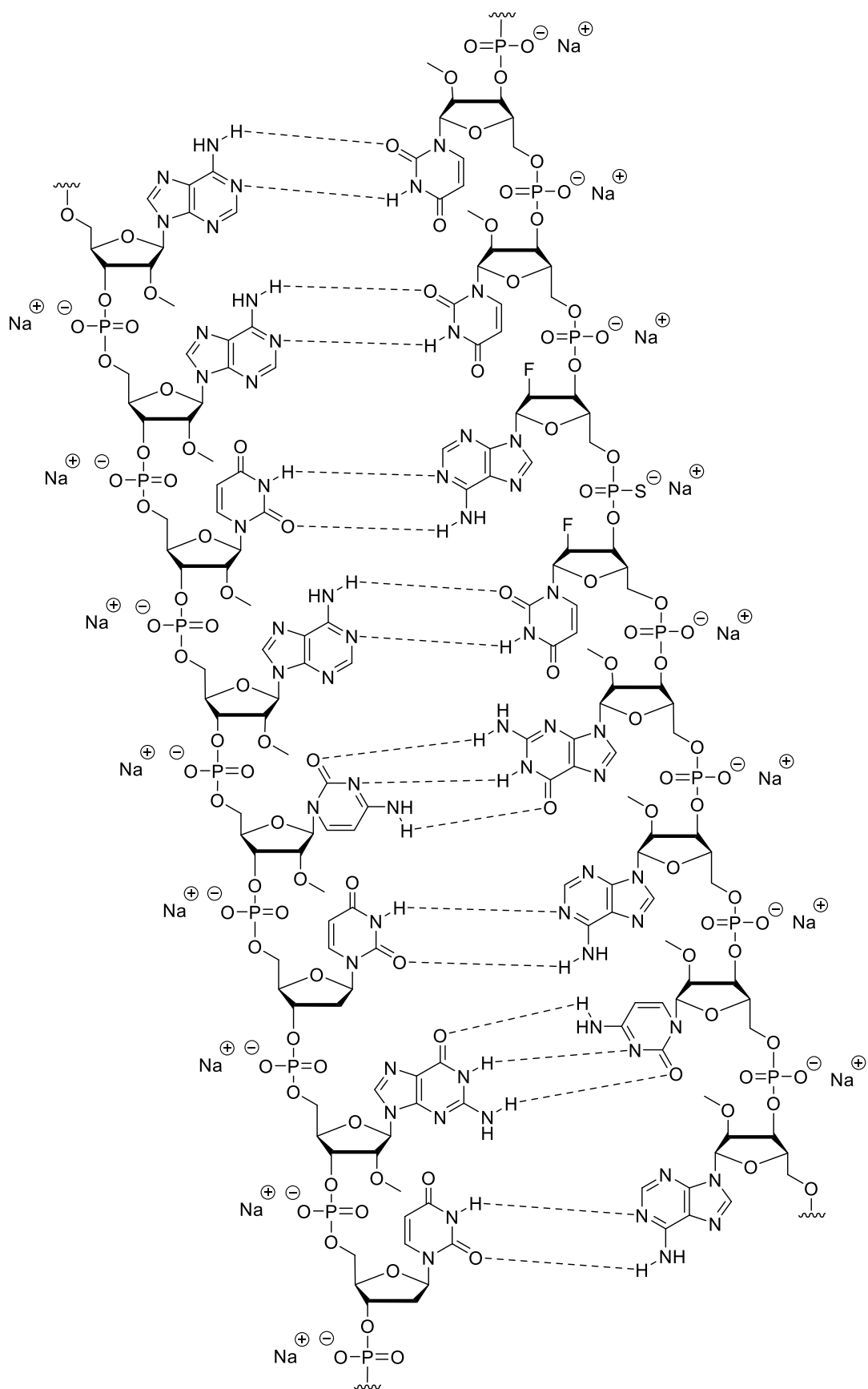
(SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 40), o un ion o sal de estos.

En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1757508 está en la
 5 forma de un anión o una sal de este, por ejemplo, el dúplex oligomérico puede estar

en la forma de una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1757508 es una sal de sodio o una sal de potasio.

- 5 La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1757508 en una solución sódica:





En determinadas modalidades, se proporcionan en este documento dúplex

5 oligoméricos que comprenden o consisten en un primer compuesto oligomérico que contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico

que contiene un segundo oligonucleótido modificado como sigue.

El primer oligonucleótido modificado es el Compuesto n.º 1744807, como se describe en el apartado f. anterior para el Compuesto n.º 1757508.

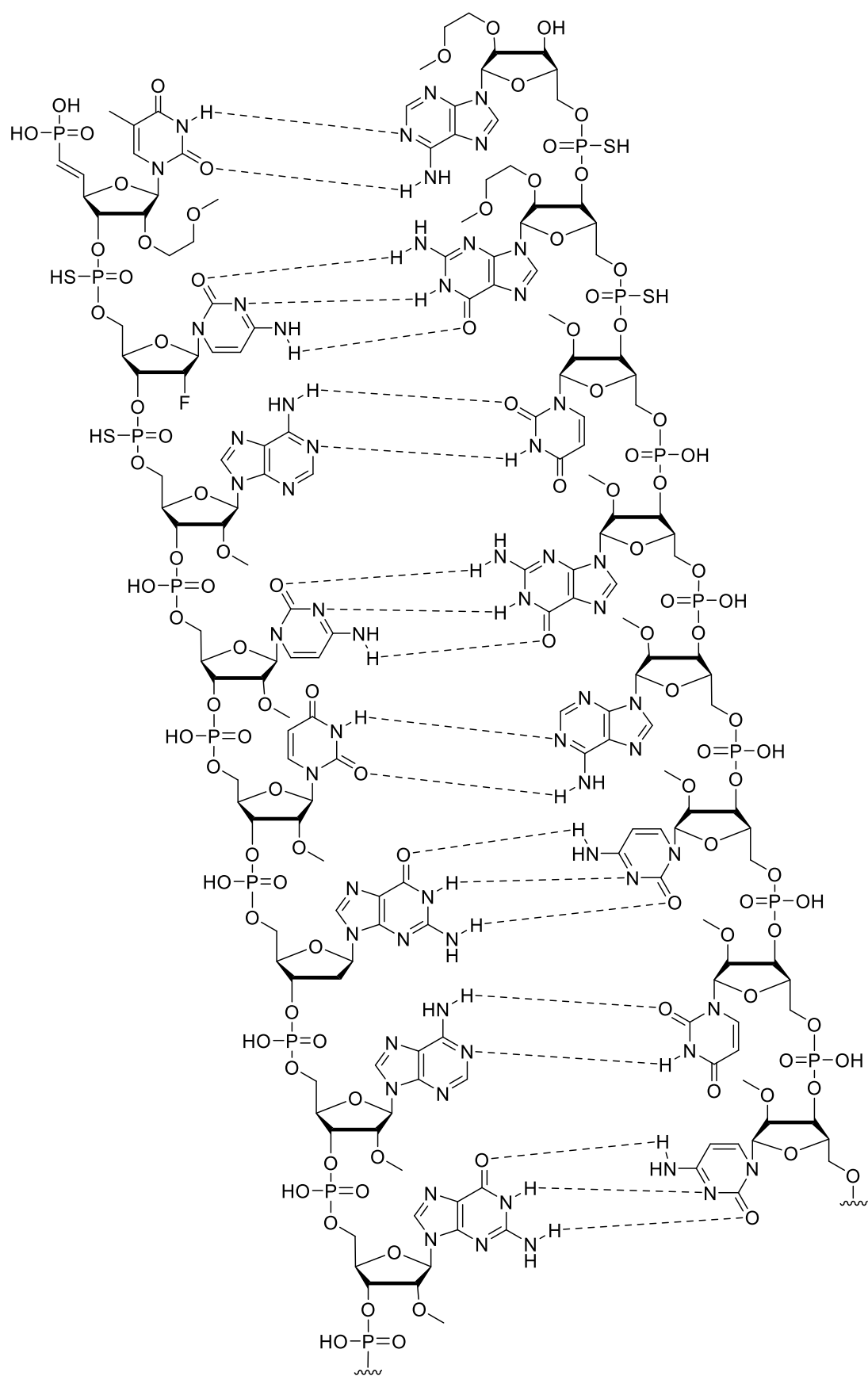
El segundo compuesto oligomérico tiene una secuencia de nucleobase de
 5 (de 5' a 3') AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno
 de los nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar
 modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende
 una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 3 a 9, y
 12 a 19 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en
 10 donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2., 2
 a 3, 10 a 11, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido
 fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3
 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a
 16, 16 a 17, 17 a 18 y 18 a 19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster.

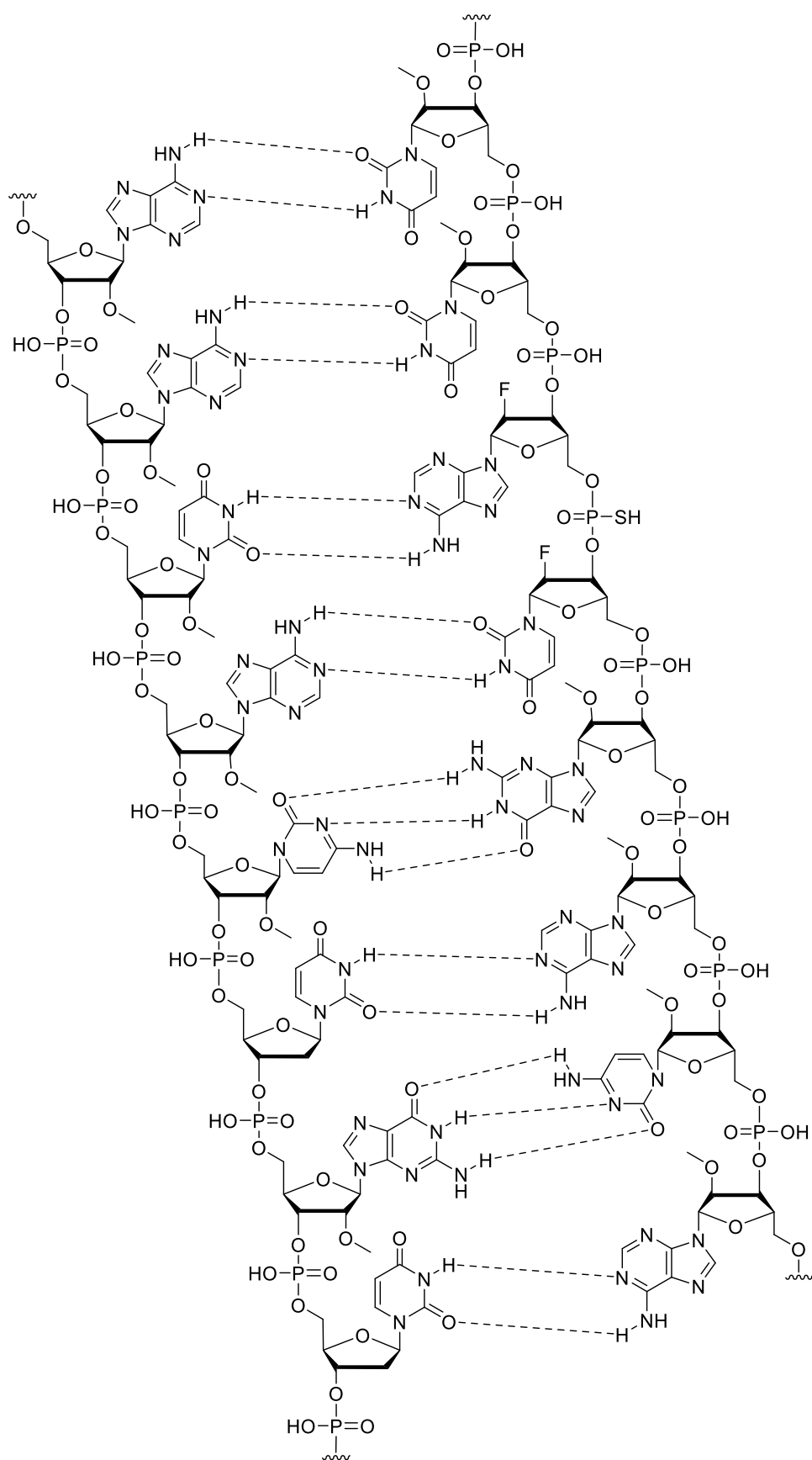
15 El segundo compuesto oligomérico se representa mediante la siguiente
 notación química:

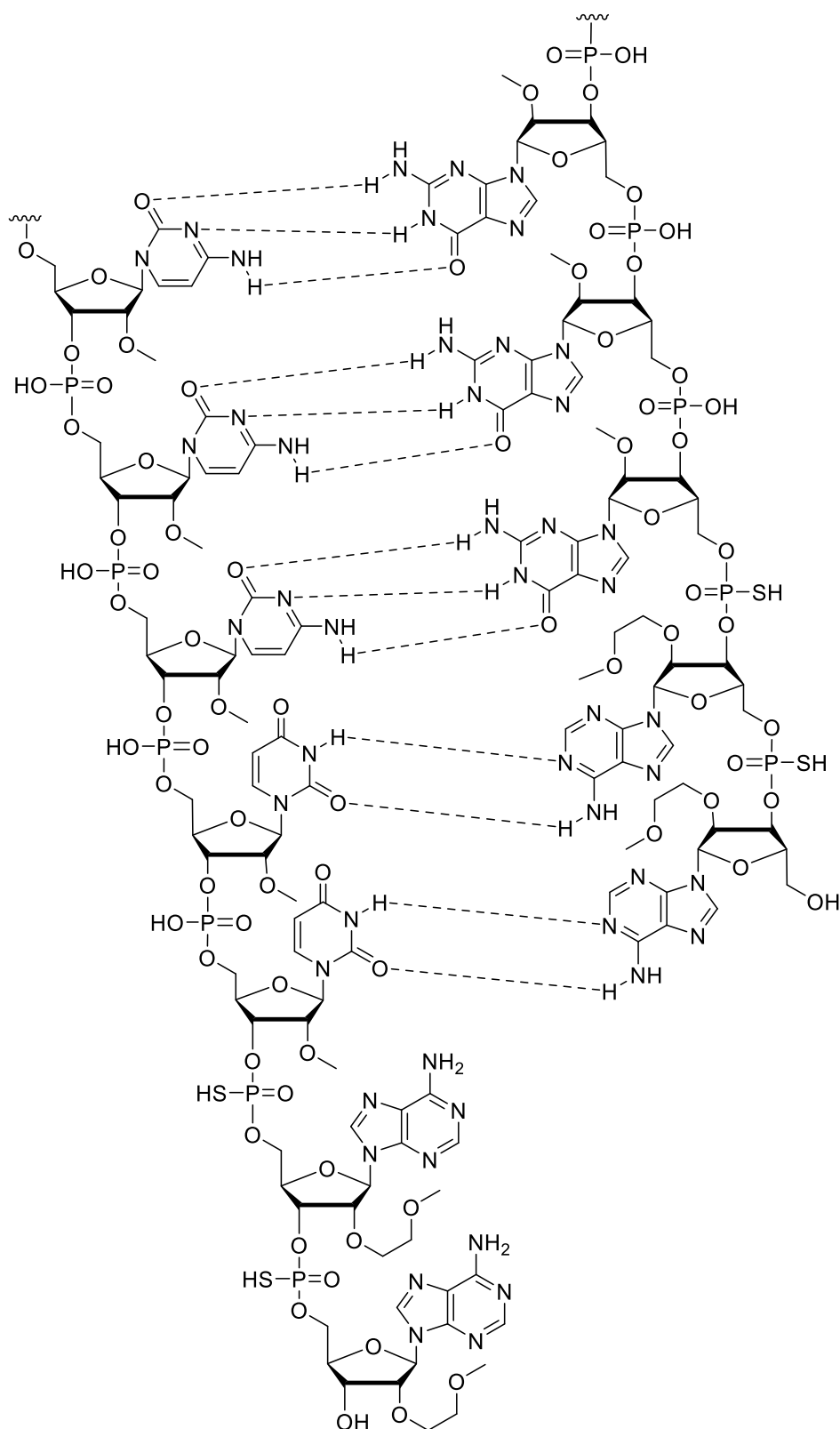
AesAesGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfsAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID NO: 80);
 en donde:

20 A = una nucleobase de adenina,
 C = una nucleobase de citosina,
 G = una nucleobase de guanina,
 T = una nucleobase de timina,
 U = una nucleobase de uracilo,
 e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
 25 f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
 y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
 o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y
 s = un enlace internucleósido fosforotioato.

30 En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico se representa
 mediante la siguiente estructura química:





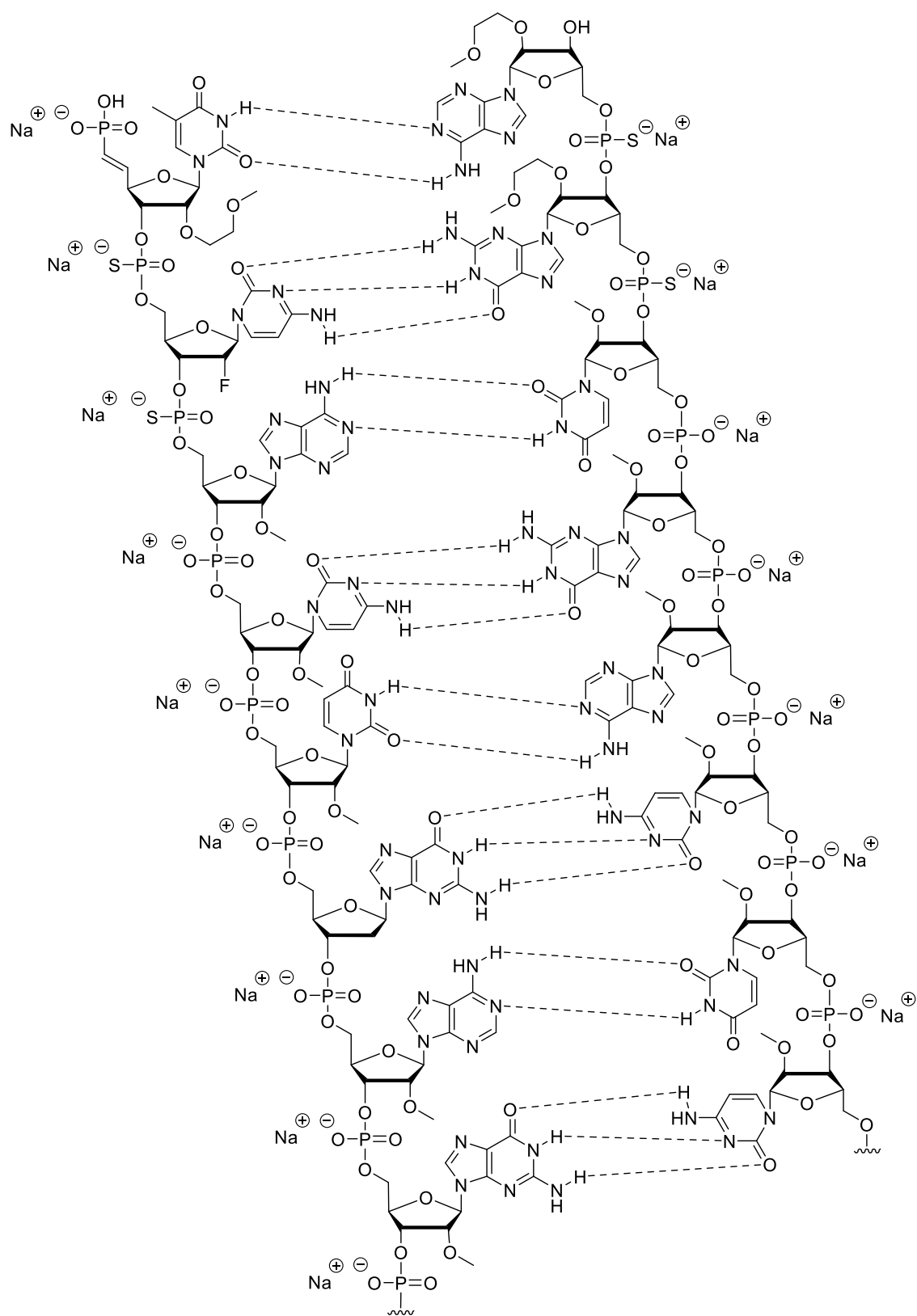


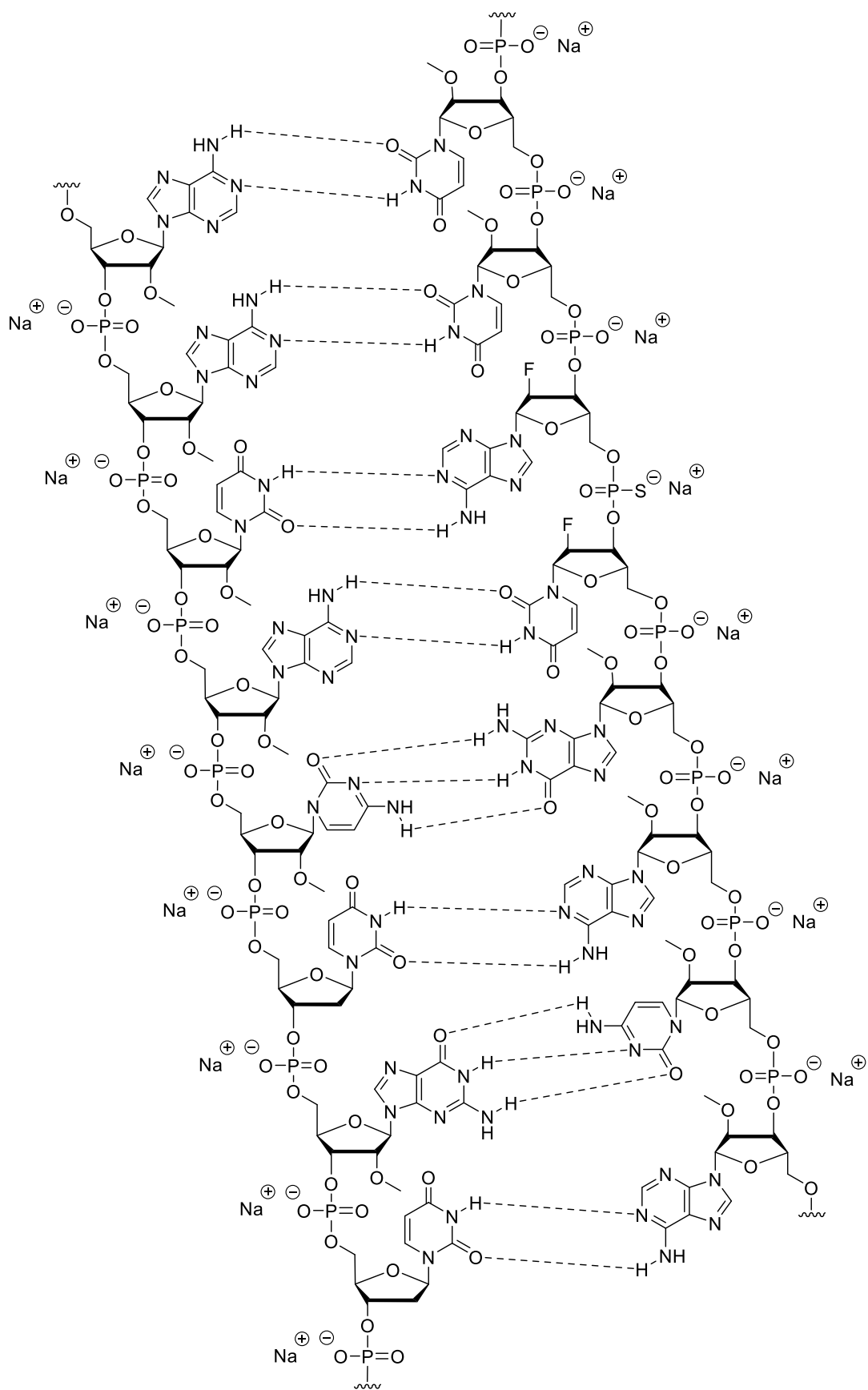
(SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 80), o un ion o sal de estos.

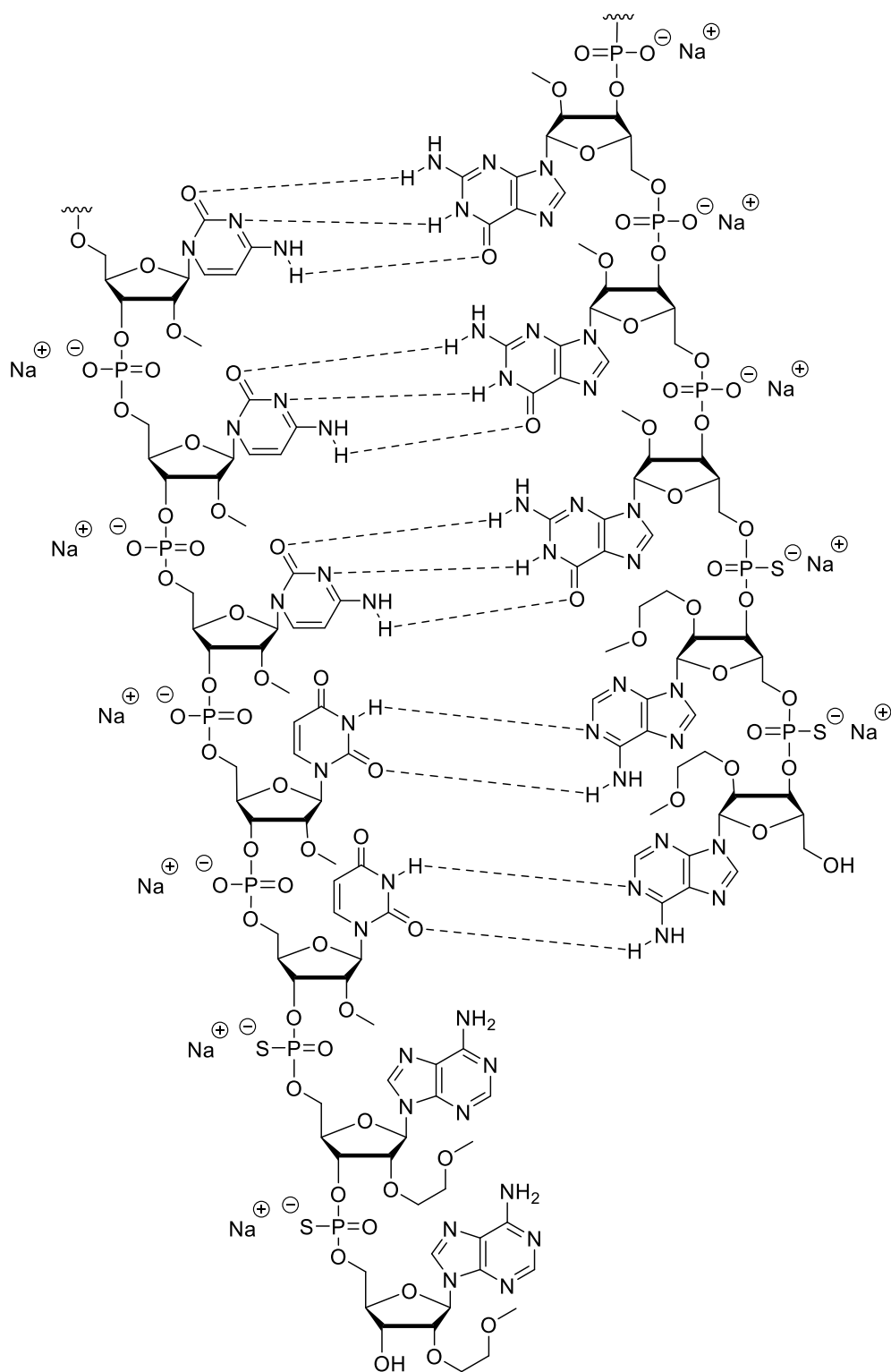
En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico está en forma de un

anión o una sal de este, por ejemplo, una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es una sal de sodio o una sal de potasio.

- 5 La siguiente estructura química representa un dúplex oligomérico de este tipo en solución sódica:







(SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 80).

g. Compuesto Núm. 1758193

Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1758193, que es un
 5 dúplex oligomérico que consiste en un primer compuesto oligomérico que contiene

un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que contiene un segundo oligonucleótido modificado unido a un grupo conjugado como sigue.

Primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1758193:

5 El primer oligonucleótido modificado del Compuesto n.º 1758193, que es el Compuesto n.º 1757481, tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') TCACUGAGAAUACTGTCCCUUAA (SEQ ID NO: 4), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 9, 22 y 23 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, el nucleósido 2 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, cada uno de los nucleósidos 3-5, 7, 8, 10-13, 15 y 17-21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, y cada uno de los nucleósidos 6, 14 y 16 (de 5' a 3') es un 2'-desoxinucleósido, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 6 a 7, 14 a 15, 16 a 17, 21 a 22, y 22 a 23 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 15 a 16, 17 a 18, 18 a 19, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está unido a una fracción de fosfonato de vinilo.

20 El primer compuesto oligomérico del Compuesto 1758193 se representa mediante la siguiente notación química: VP-

T_{es}C_{fs}A_{yo}C_{yo}U_{yo}G_{ds}A_{yo}G_{yo}A_{eo}A_{yo}U_{yo}A_{yo}C_{yo}T_{ds}G_{yo}T_{ds}C_{yo}C_{yo}C_{yo}U_{yo}U_{ys}A_{es}A_e
(SEQ ID NO: 31); en donde

25 A = una nucleobase de adenina,
C = una nucleobase de citosina,
G = una nucleobase de guanina,
T = una nucleobase de timina,
U = una nucleobase de uracilo,
d = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,
e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
30 f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
o = un enlace internucleósido fosfodiéster,
s = un enlace internucleósido de fosforotioato, y
VP = una fracción de 5' vinil fosfonato.

35 Segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1758193:

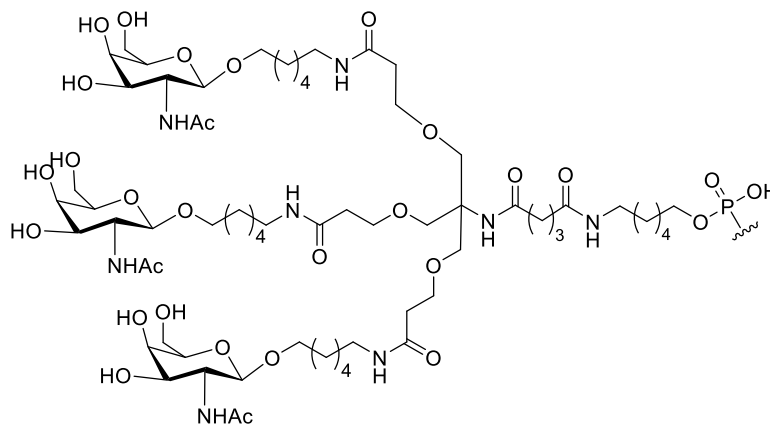
El segundo compuesto oligomérico del Compuesto No. 1758193, que es el Compuesto No. 1718715, tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 3-9, y 12-19 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 19 a 20 y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 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, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18, y 18 a 19

(de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está unido a través del 5'-OH del oligonucleótido a un grupo conjugado que comprende [THA-GalNAc].

5 El segundo compuesto oligomérico del Compuesto 1758193 se representa mediante la siguiente notación química: [THA-GalNAc]-

A_{es}A_{es}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fo}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{es}A_e

(SEQ ID NO: 39); en donde:



[THA-GalNAc] =

A = una nucleobase de adenina,

C = una nucleobase de citosina,

G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

U = una nucleobase de uracilo,

e = una fracción de azúcar 2'-MOE,

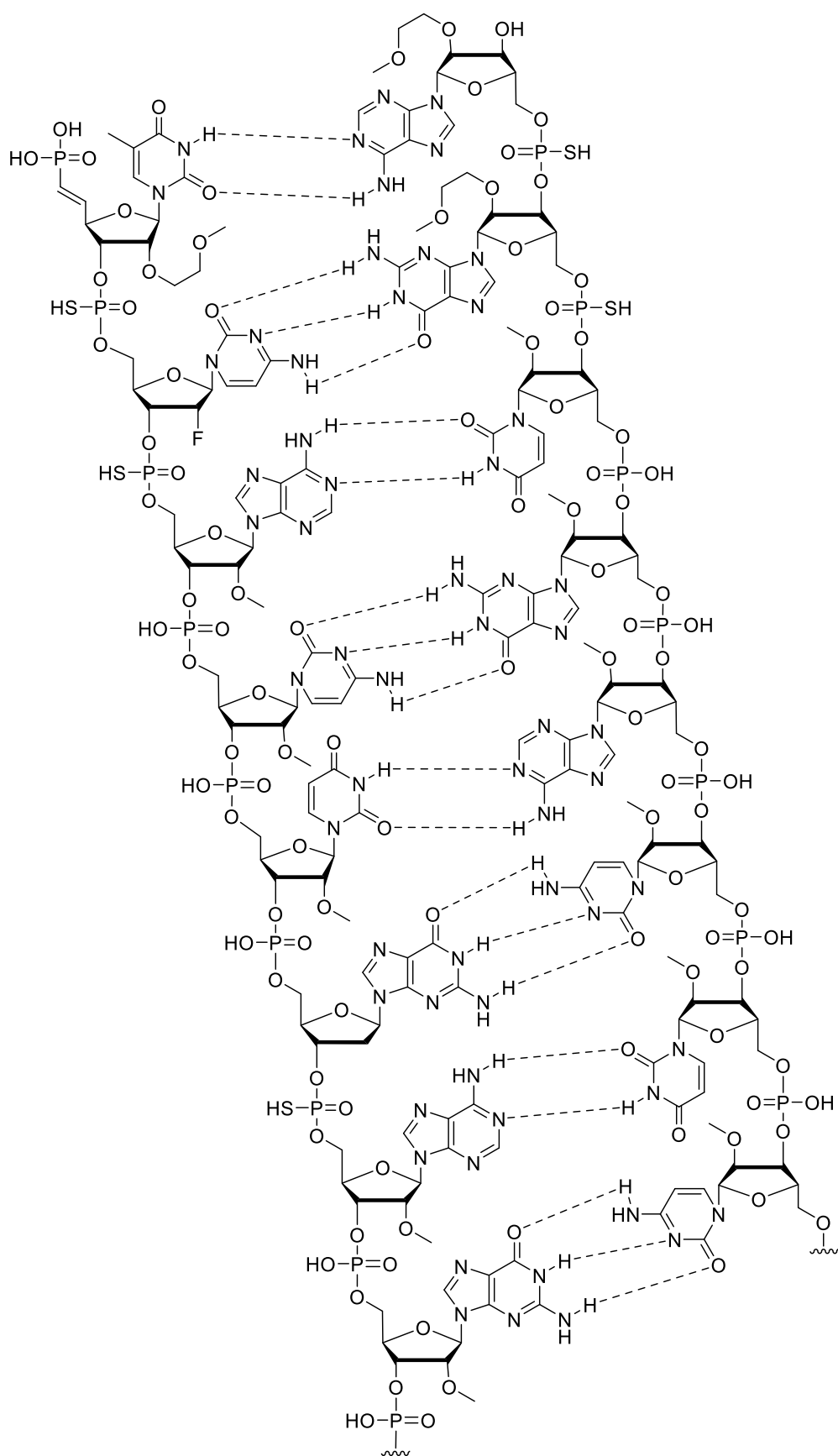
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,

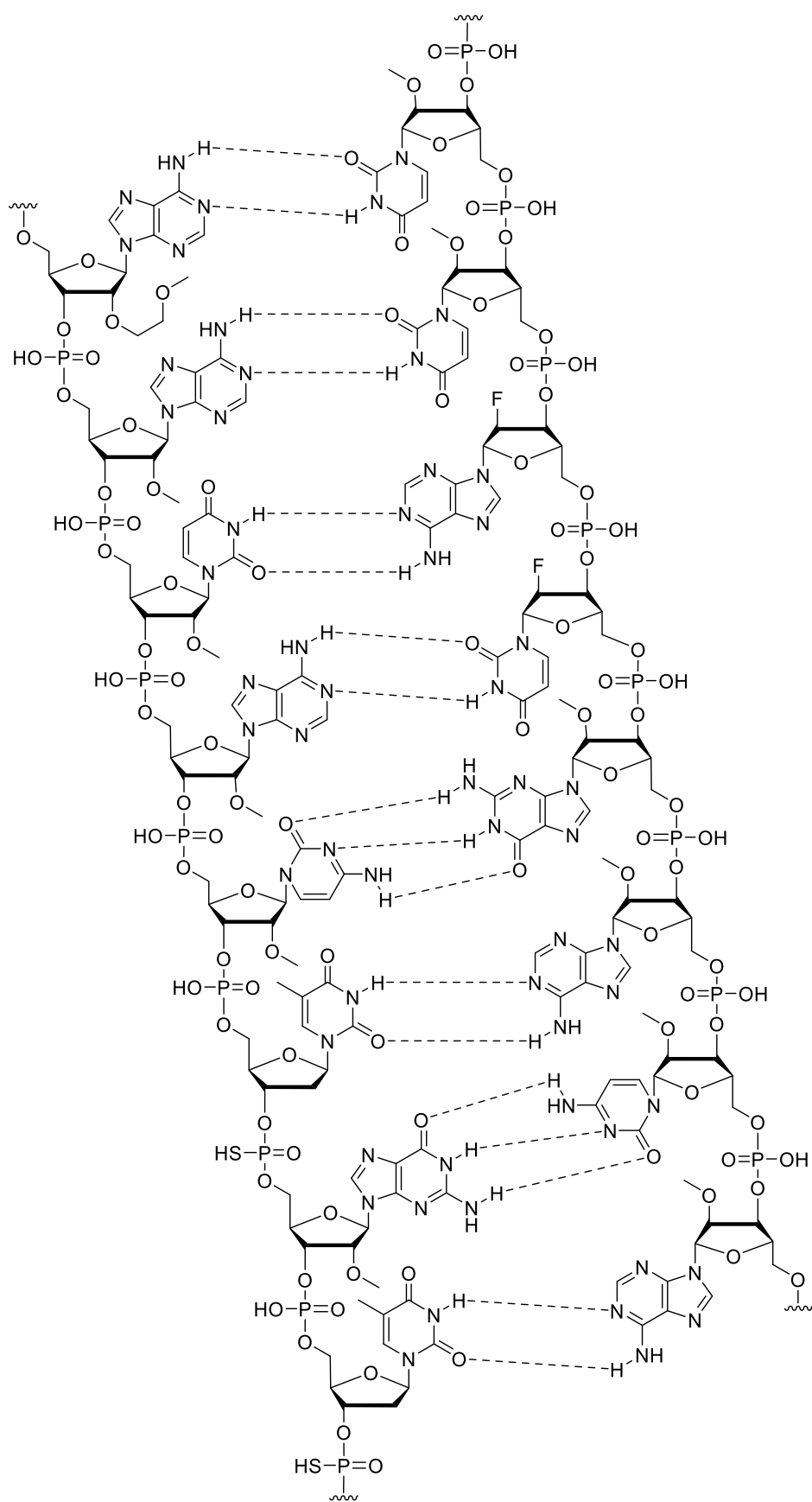
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,

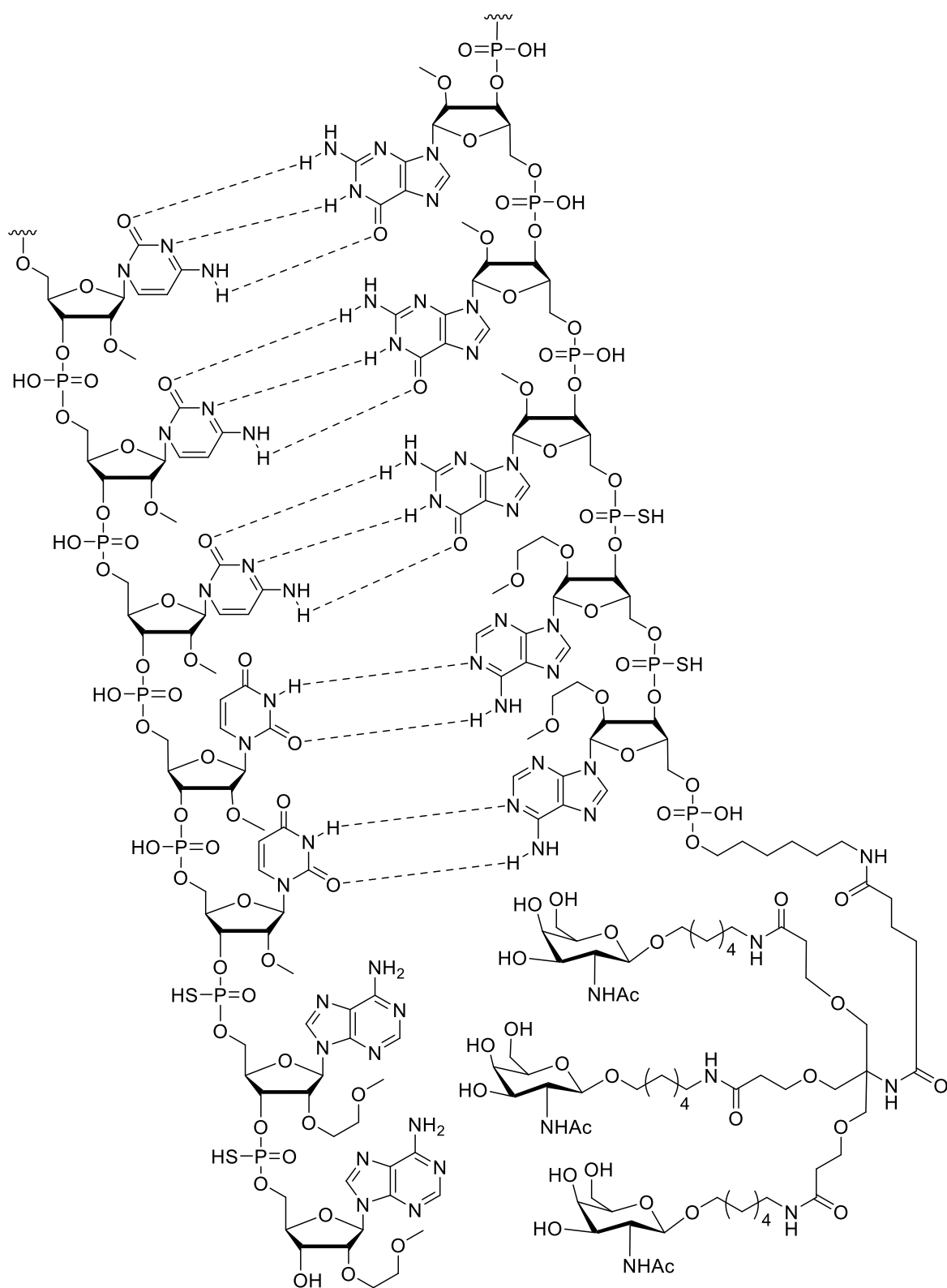
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

s = un enlace internucleósido fosforotioato.

La siguiente estructura química es una representación estructural del
Compuesto Núm. 1758193:





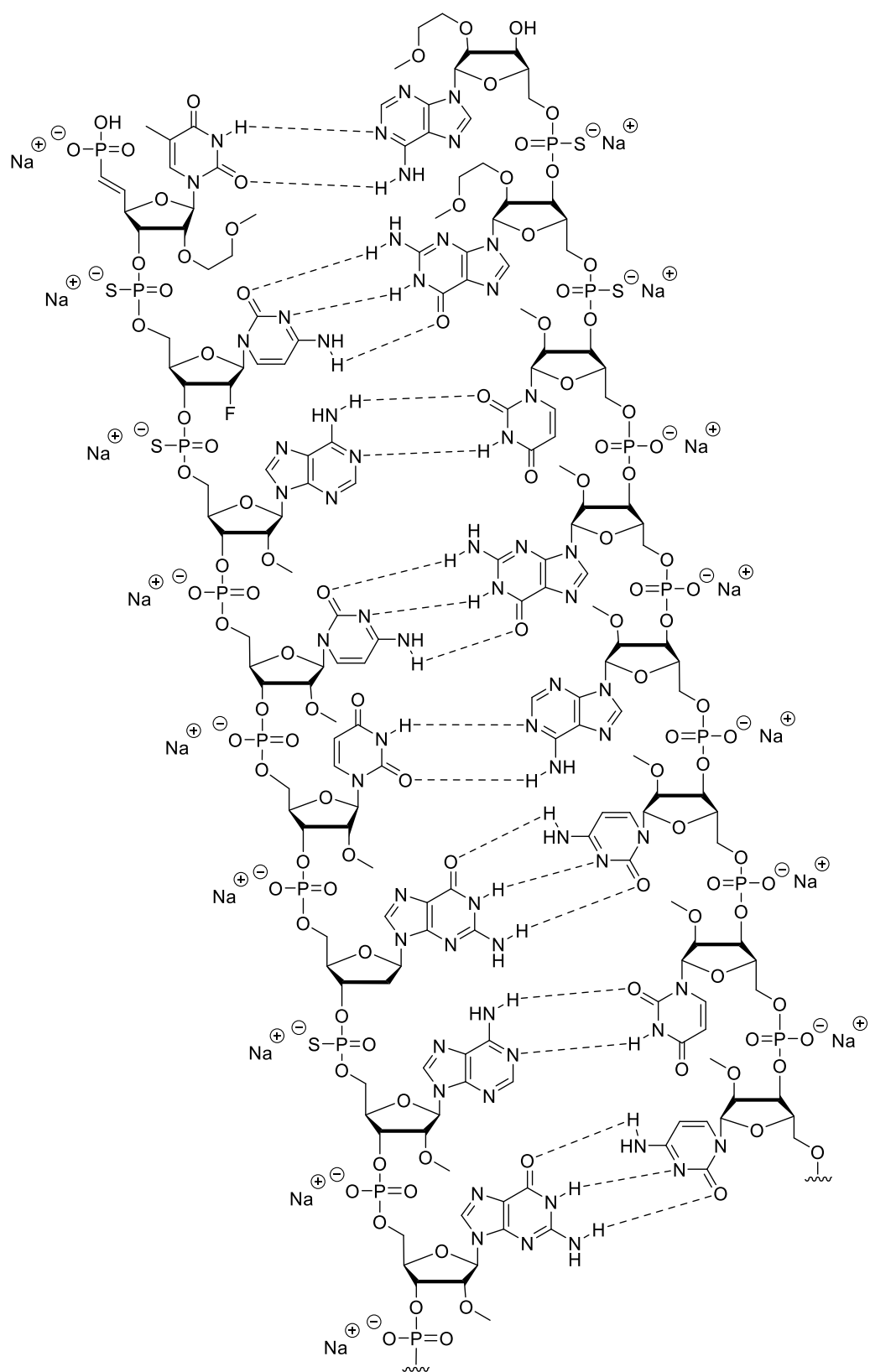


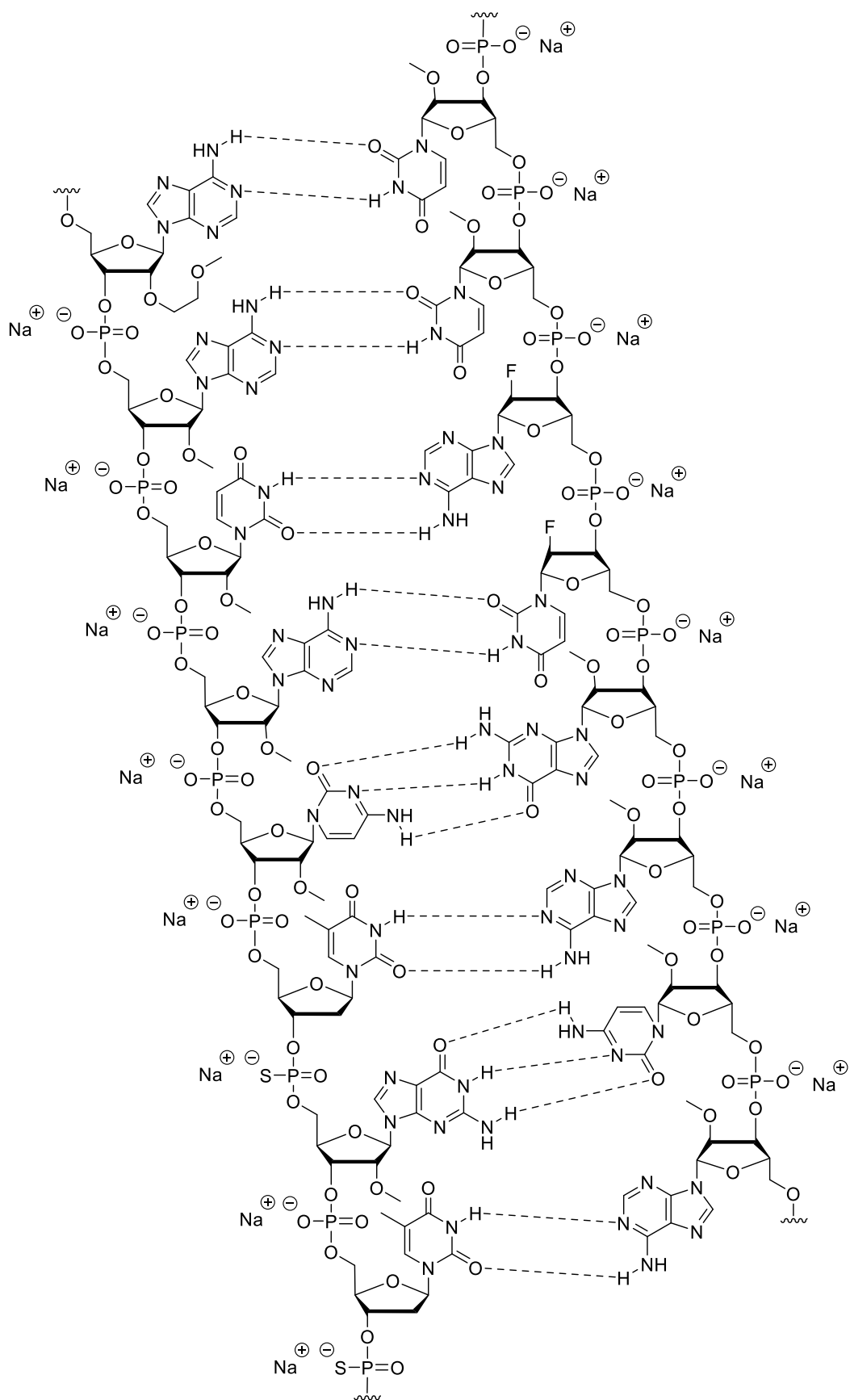
(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 39), o un ion o sal de estos.

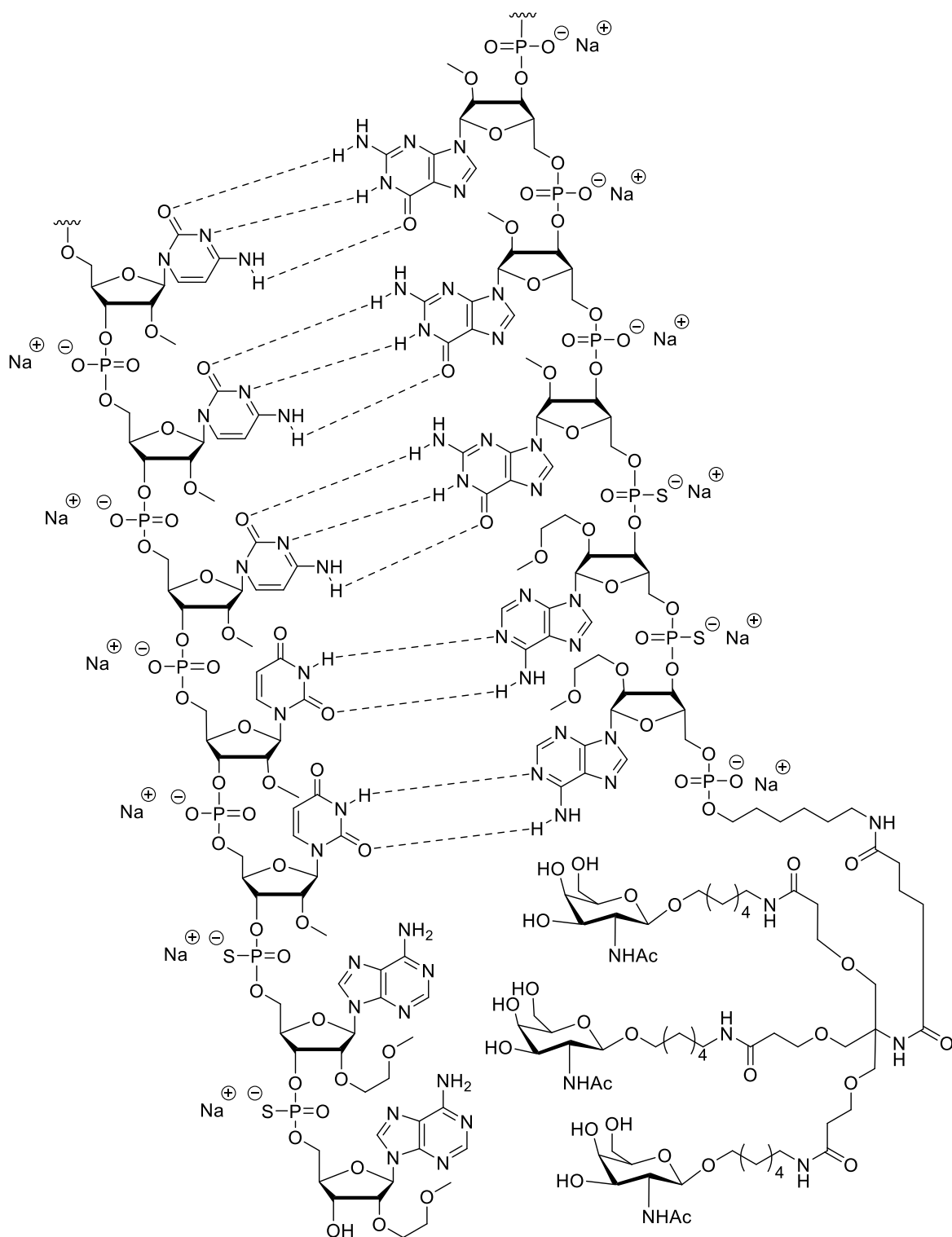
En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1758193 está en la

forma de un anión o una sal de este, por ejemplo, el dúplex oligomérico puede estar en la forma de una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1758193 es una sal de sodio o una sal de potasio.

- 5 La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1758193 en una solución sódica:







(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 39).

En determinadas modalidades, se proporcionan en este documento dúplex
oligoméricos que comprenden o consisten en un primer compuesto oligomérico que
5 contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico

que contiene un segundo oligonucleótido modificado como sigue.

El primer oligonucleótido modificado es el compuesto n° 1757481 (SEQ ID NO: 31), como se describe en el apartado g. anterior para el compuesto n° 1758193.

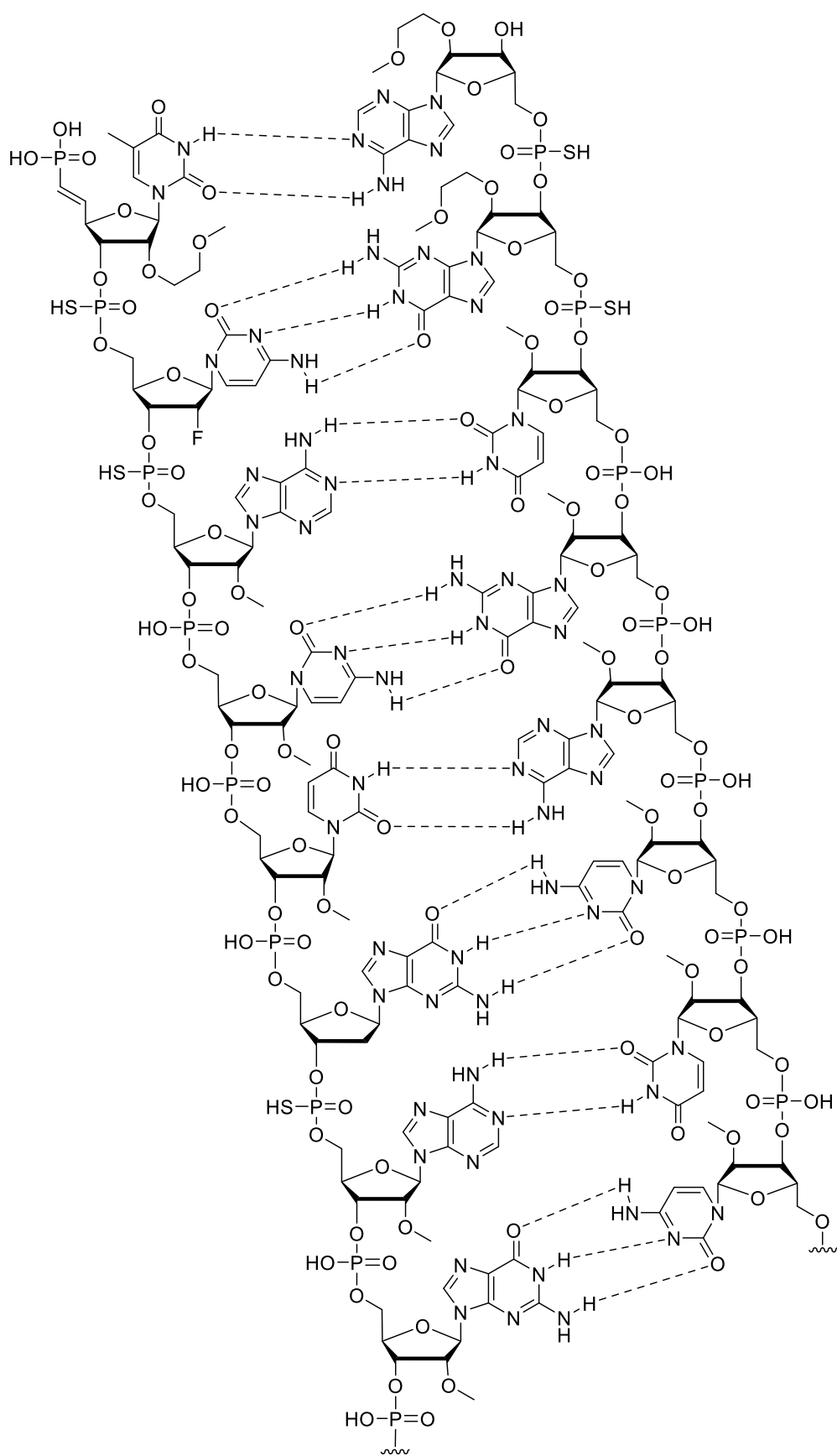
5 El segundo compuesto oligomérico tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, y cada uno de los
10 nucleósidos 3-9, y 12-19 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2., 2 a 3, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 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, 12 a 13, 13 a 14, 14 a
15 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18 y 18 a 19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster.

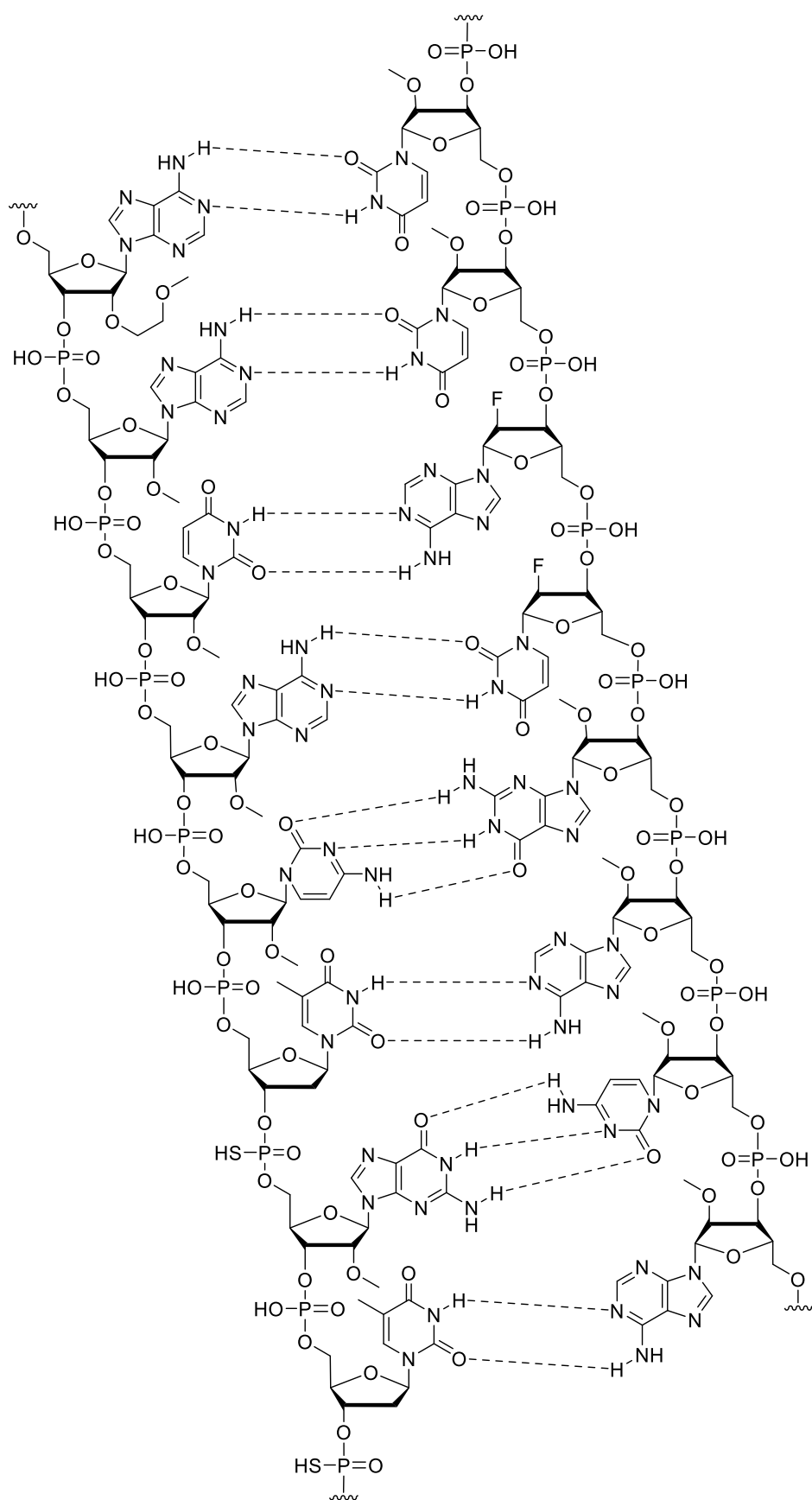
El segundo compuesto oligomérico se representa mediante la siguiente notación química:

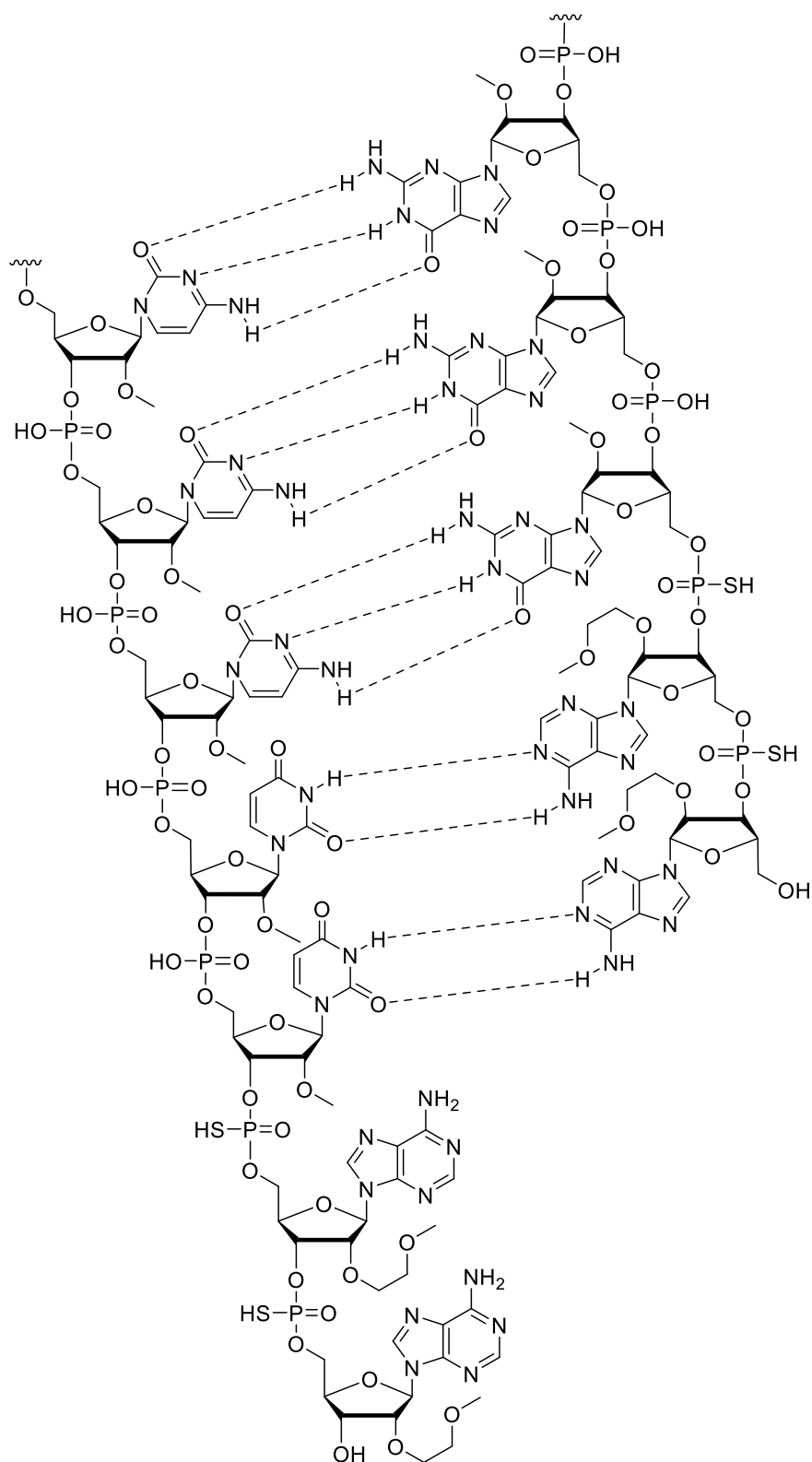
$A_{es}A_{es}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fo}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{es}A_e$ (SEQ ID NO: 79); en donde:

20 A = una nucleobase de adenina,
C = una nucleobase de citosina,
G = una nucleobase de guanina,
T = una nucleobase de timina,
U = una nucleobase de uracilo,
25 e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y
s = un enlace internucleósido fosforotioato.

30 En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico se representa mediante la siguiente estructura química:





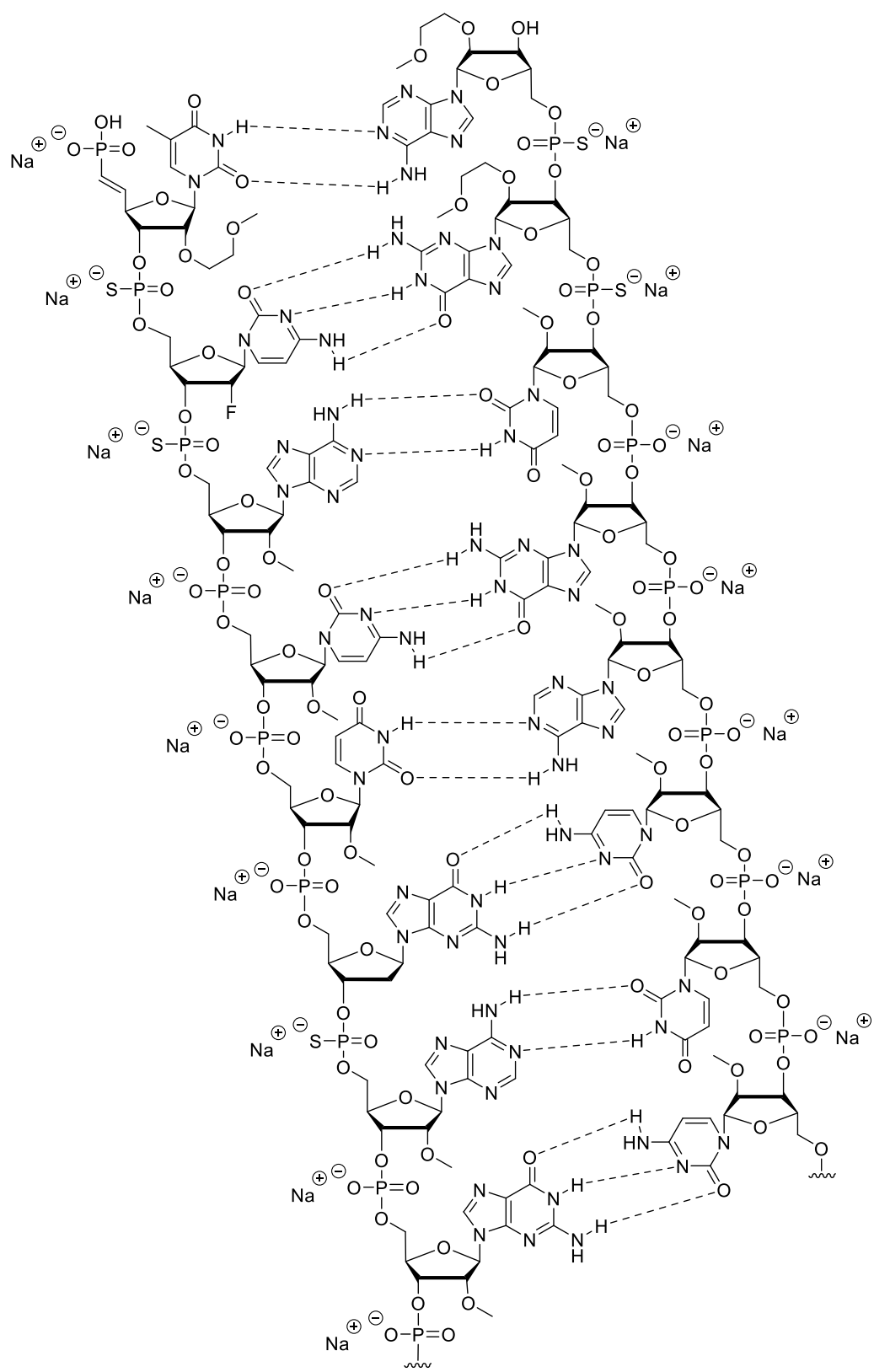


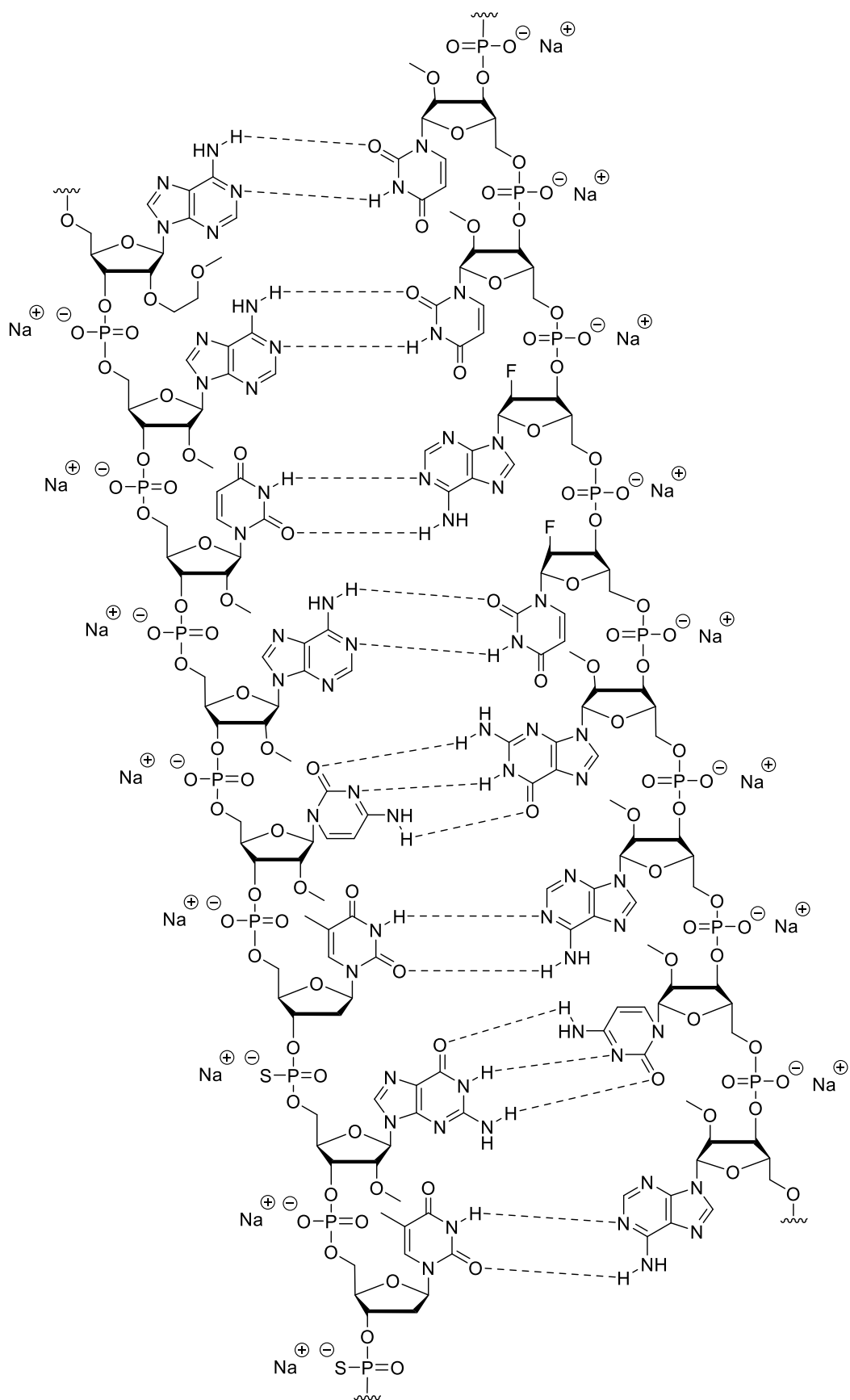
(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 79), o un ion o sal de estos.

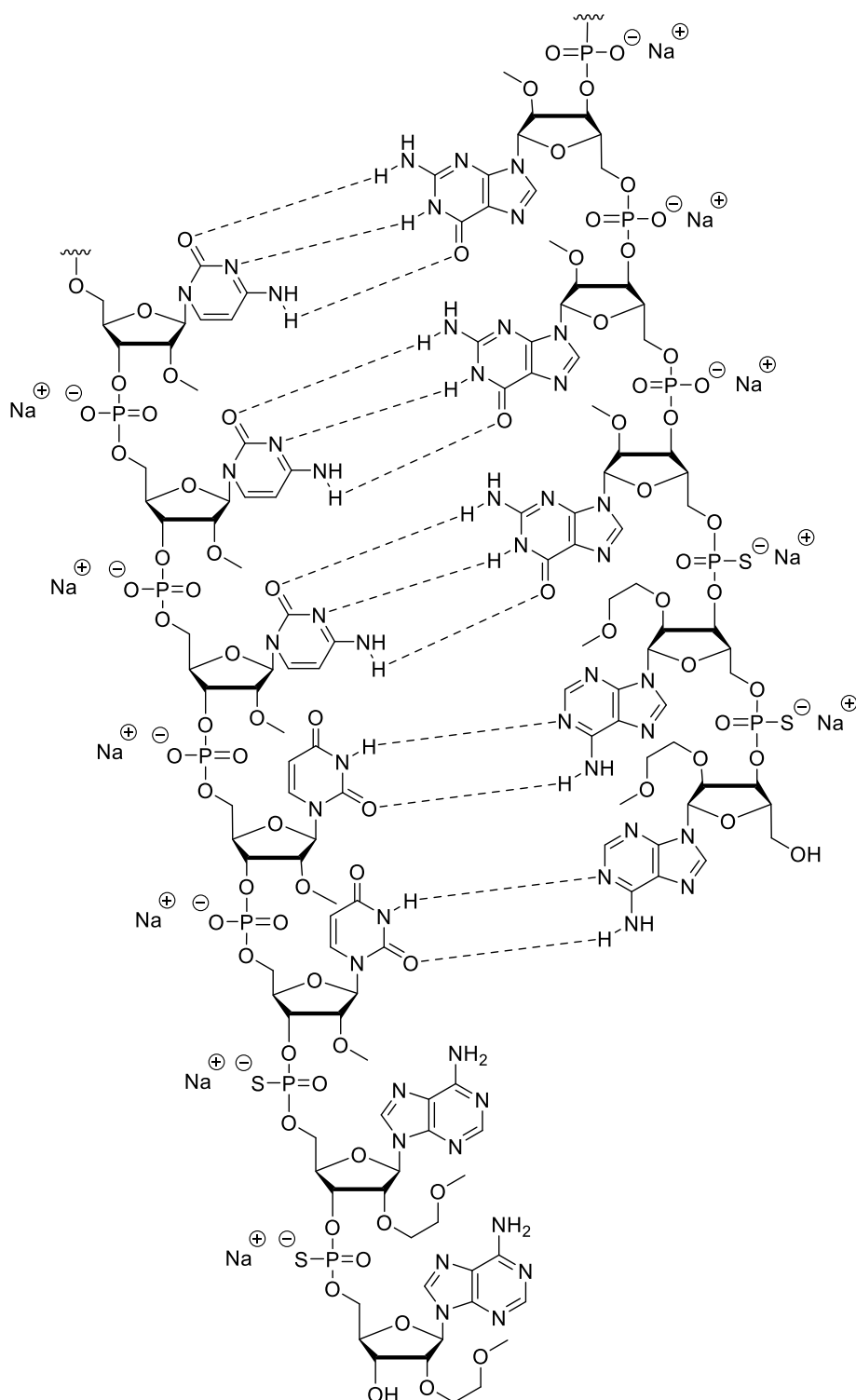
En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico está en forma de un anión o una sal de este, por ejemplo, una sal de sodio. En determinadas

modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es una sal de sodio o una sal de potasio.

- 5 La siguiente estructura química representa un dúplex oligomérico de este tipo en solución sódica:







(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 79).

h. Compuesto Núm. 1758231

- 5 Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1758231, que es un dúplex oligomérico que consiste en un primer compuesto oligomérico que contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que

contiene un segundo oligonucleótido modificado unido a un grupo conjugado como sigue.

Primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1758231:

El primer oligonucleótido modificado del Compuesto n.º 1758231, que es el
 5 Compuesto n.º 1757481, tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3')
 TCACUGAGAAUACTGTCCCUUAA (SEQ ID NO: 4), en donde cada uno de los
 nucleósidos 1, 9, 22 y 23 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada
 2'-MOE, el nucleósido 2 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada
 2'-fluoro, cada uno de los nucleósidos 3-5, 7, 8, 10-13, 15 y 17-21 (de 5' a 3')
 10 comprende una fracción de azúcar modificada con 2'-OMe, y cada uno de los
 nucleósidos 6, 14 y 16 (de 5' a 3') es un 2'-desoxinucleósido, en donde cada uno de
 los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 6 a 7, 14 a 15,
 16 a 17, 21 a 22, y 22 a 23 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y
 cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3 a 4, 4 a 5, 5 a
 15 6, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 15 a 16, 17 a 18, 18 a 19,
 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1
 (de 5' a 3') está unido a una fracción de fosfonato de vinilo.

El primer compuesto oligomérico del Compuesto 1758231 se representa
 mediante la siguiente notación química: VP-

20 $T_{es}C_{fs}A_{yo}C_{yo}U_{yo}G_{ds}A_{yo}G_{yo}A_{eo}A_{yo}U_{yo}A_{yo}C_{yo}T_{ds}G_{yo}T_{ds}C_{yo}C_{yo}C_{yo}U_{yo}U_{ys}A_{es}A_e$
 (SEQ ID NO: 31); en donde

A = una nucleobase de adenina,
 C = una nucleobase de citosina,
 G = una nucleobase de guanina,
 25 T = una nucleobase de timina,
 U = una nucleobase de uracilo,
 d = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo,
 e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
 f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
 30 y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
 o = un enlace internucleósido fosfodiéster,
 s = un enlace internucleósido de fosforotioato, y
 VP = una fracción de 5' vinil fosfonato.

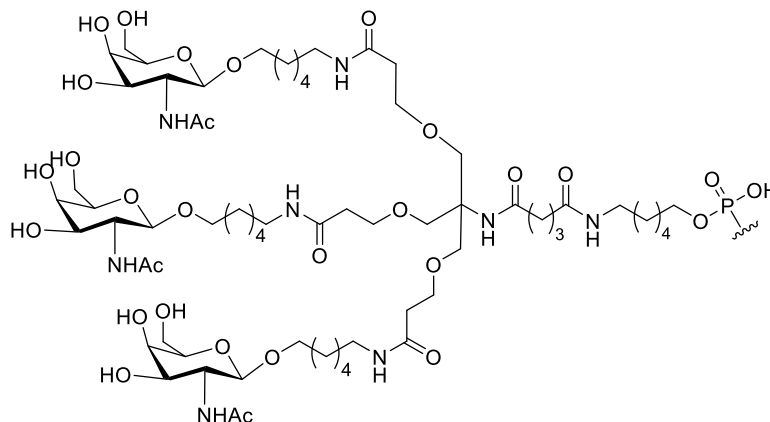
Segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1758231:

35 El segundo compuesto oligomérico del Compuesto No. 1758231, que es el
 Compuesto No. 1735443, tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3')
 AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los
 nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada
 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción
 40 de azúcar modificada 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 3-9, y 12-19 (de 5' a
 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de
 los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2, 2 a 3, 10 a 11, 19 a
 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de
 los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a
 45 8, 8 a 9, 9 a 10, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18, y 18 a
 19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster, y en donde el nucleósido 1 (de 5' a 3') está

unido está unido a través del 5'-OH del oligonucleótido a un grupo conjugado que comprende [THA-GalNAc].

El segundo compuesto oligomérico del Compuesto 1758231 se representa mediante la siguiente notación química: [THA-GalNAc]-

- 5 $A_{es}A_{es}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fs}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{es}A_e$
(SEQ ID NO: 40); en donde:



[THA-GalNAc] =

A = una nucleobase de adenina,

C = una nucleobase de citosina,

10 G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

U = una nucleobase de uracilo,

e = una fracción de azúcar 2'-MOE,

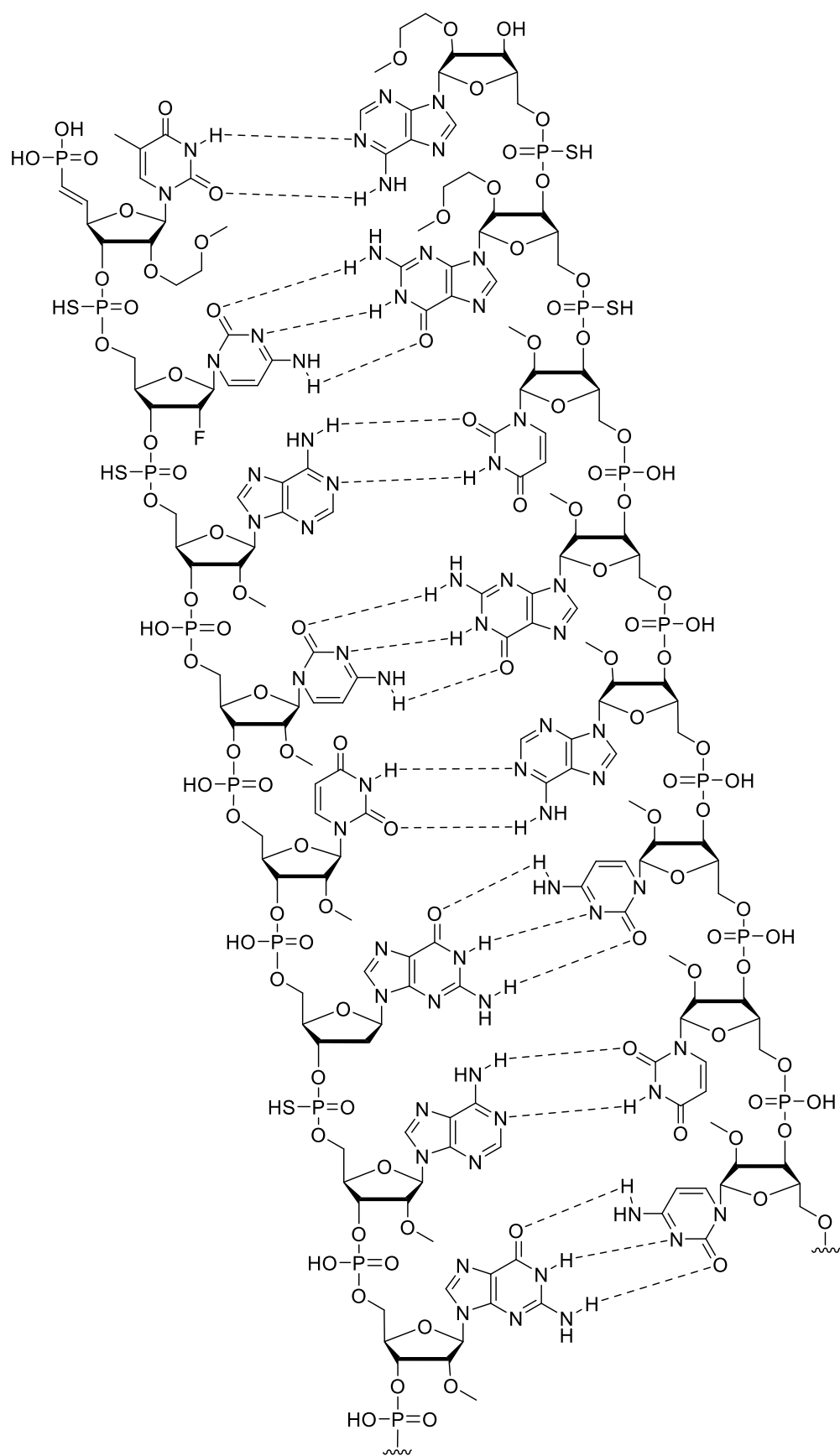
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,

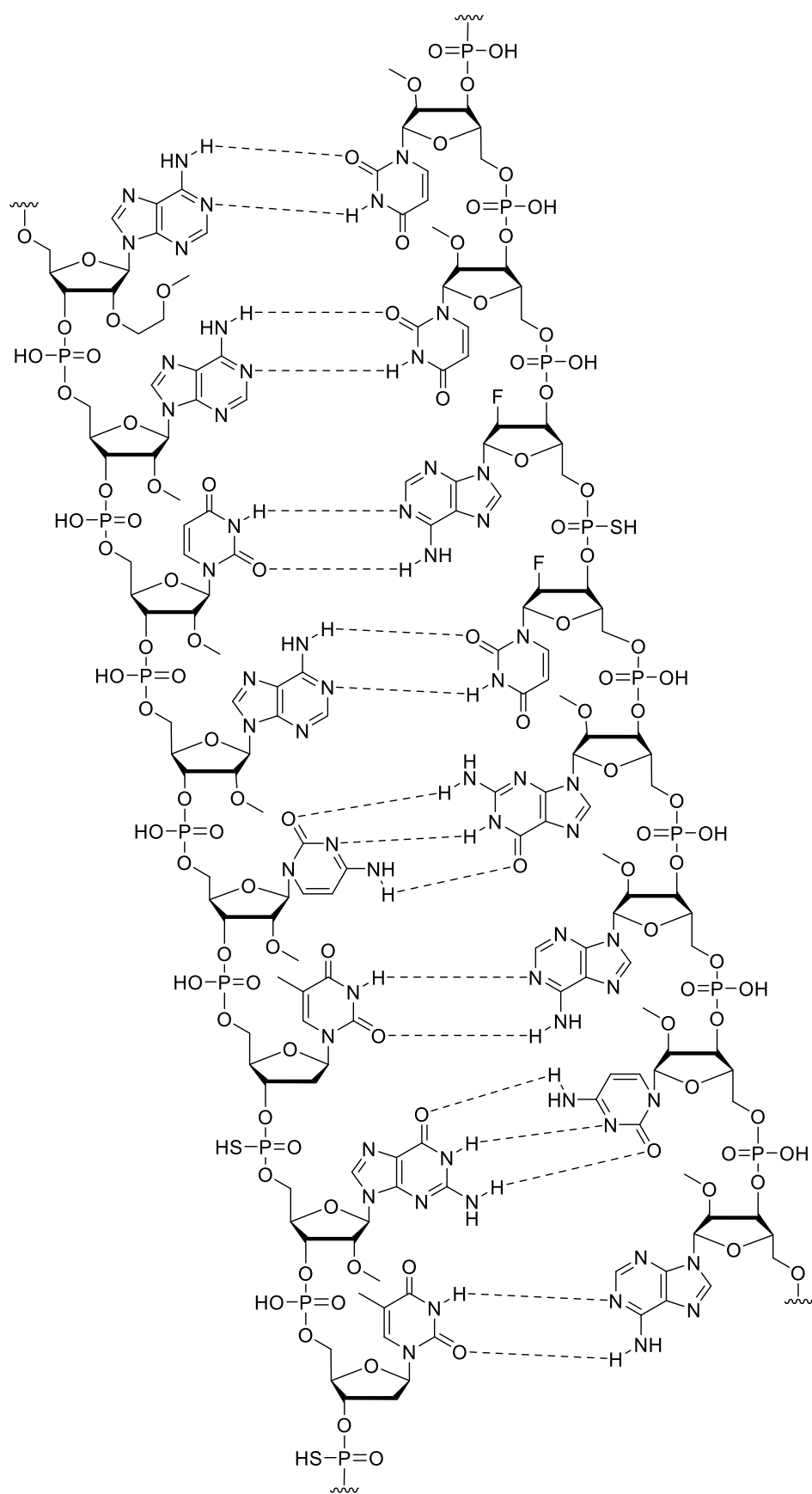
15 y = una fracción de azúcar 2'-OMe,

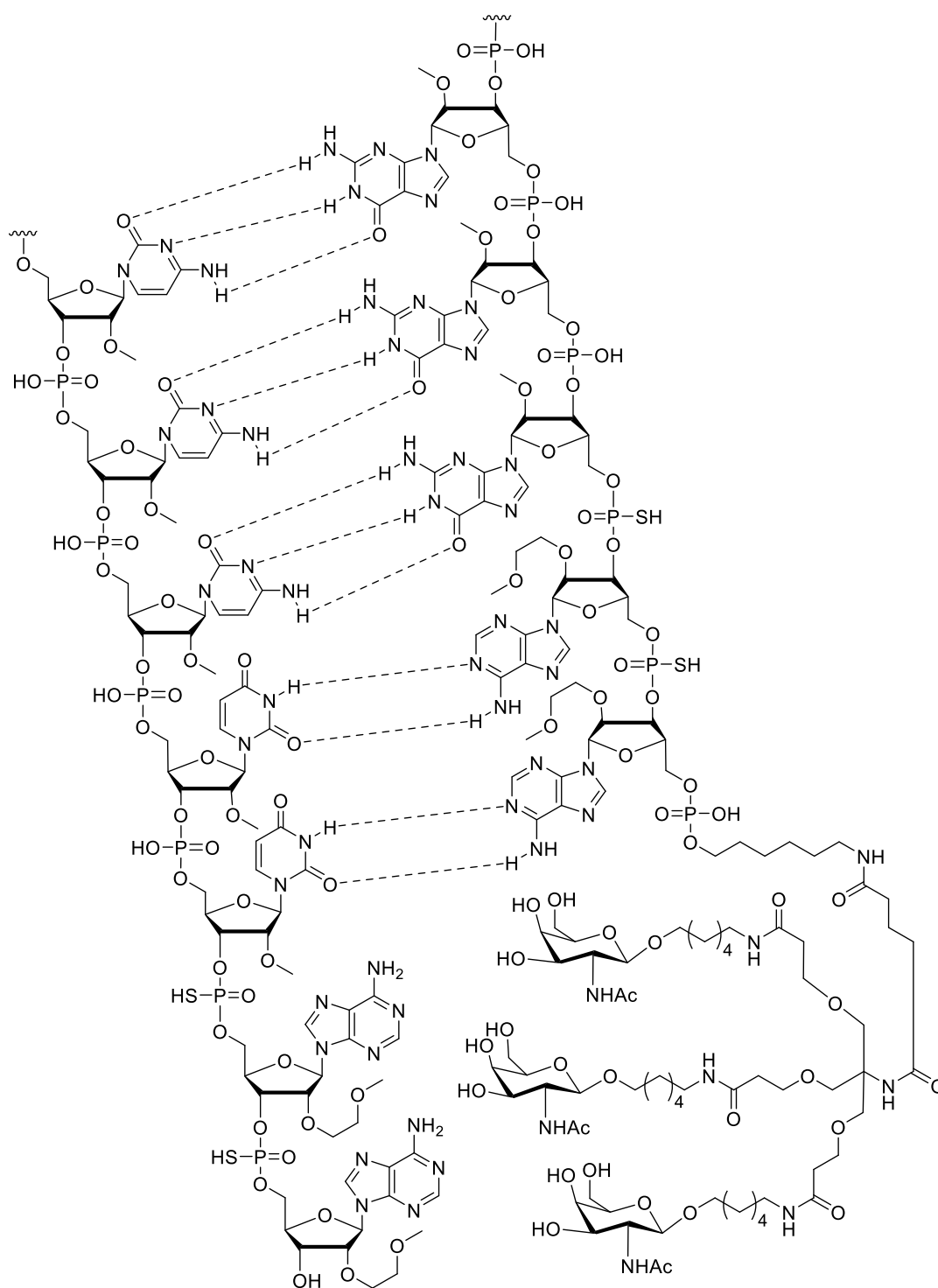
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

s = un enlace internucleósido fosforotioato.

La siguiente estructura química es una representación estructural del
Compuesto Núm. 1758231:



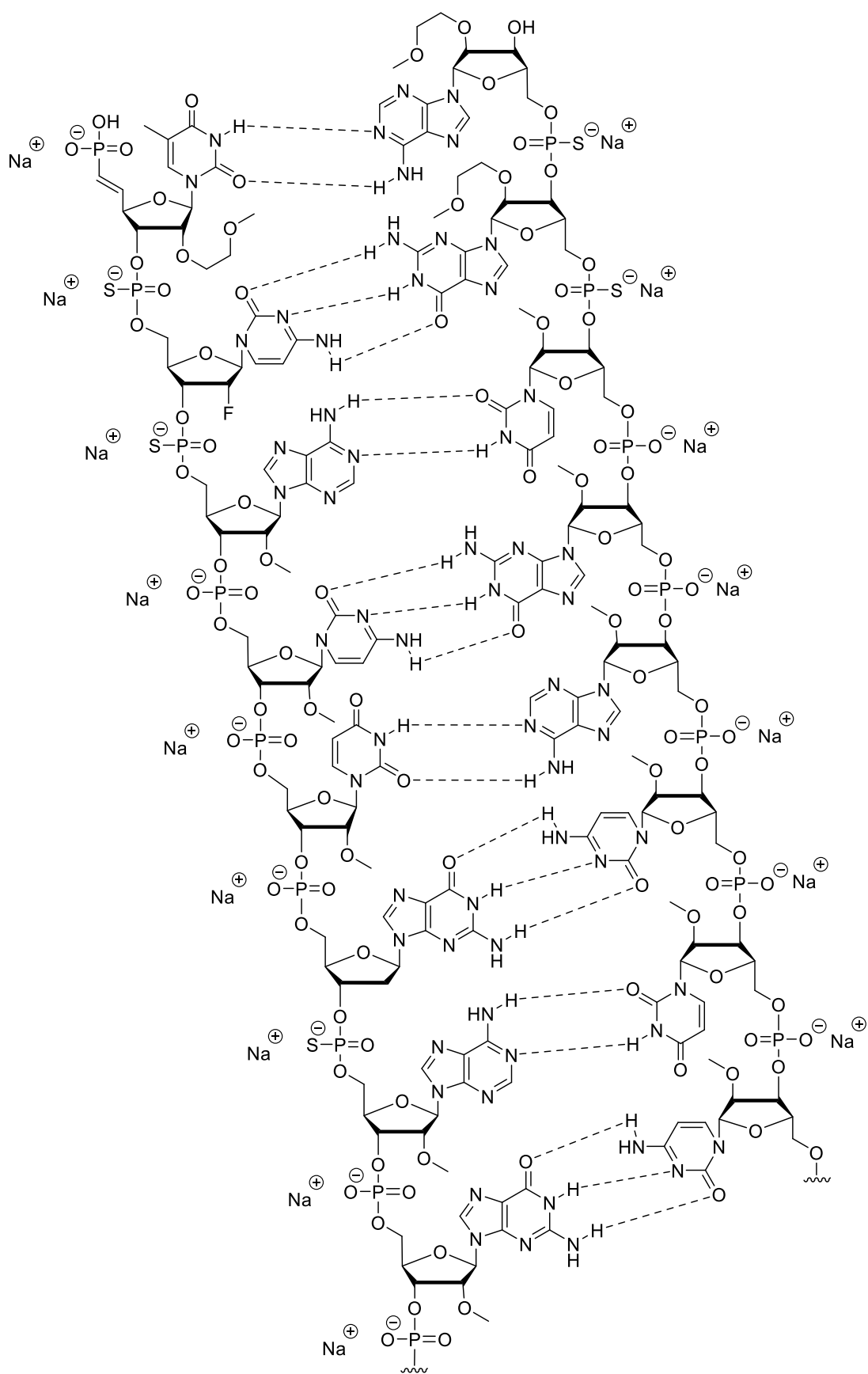


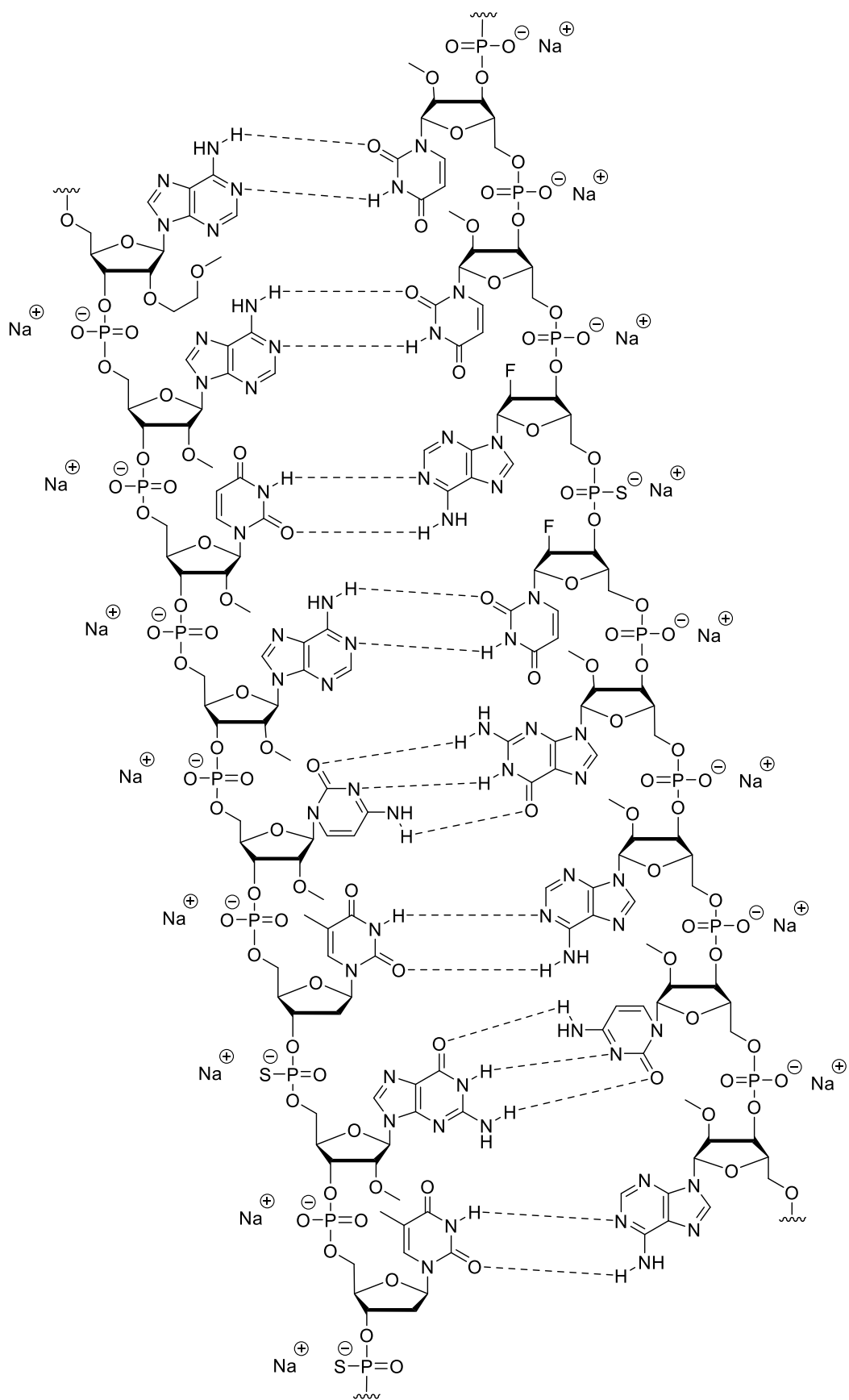


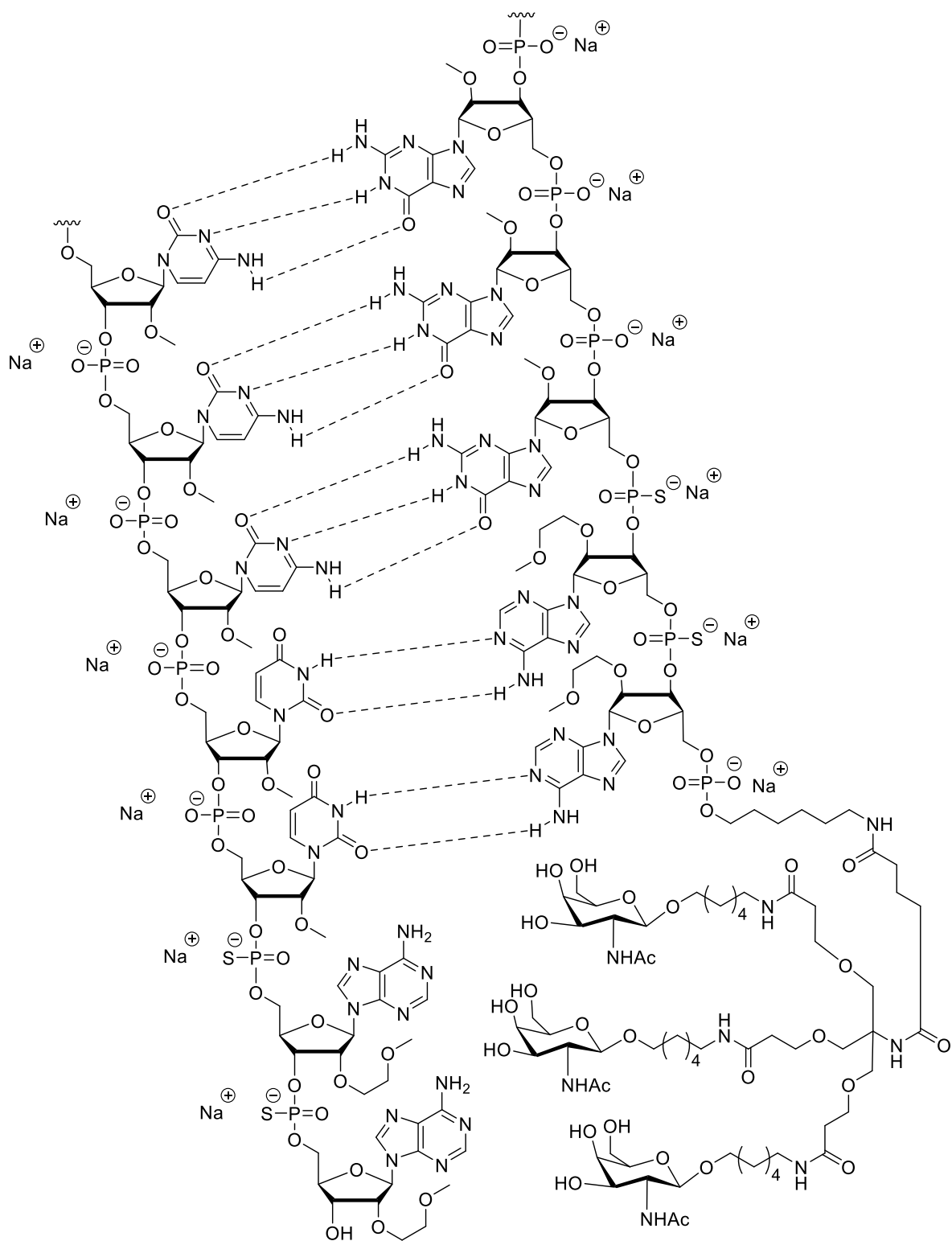
(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 40), o un ion o sal de estos.

- 5 En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1758231 está en la forma de un anión o una sal de este, por ejemplo, el dúplex oligomérico puede estar en la forma de una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1758231 es una sal de sodio o una sal de potasio.

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1758231 en una solución sódica:







(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 40).

oligoméricos que comprenden o consisten en un primer compuesto oligomérico que contiene un primer oligonucleótido modificado y un segundo compuesto oligomérico que contiene un segundo oligonucleótido modificado como sigue.

5 El primer oligonucleótido modificado es el Compuesto n.º 1757481, como se describe en el apartado h. anterior para el Compuesto n.º 1758231.

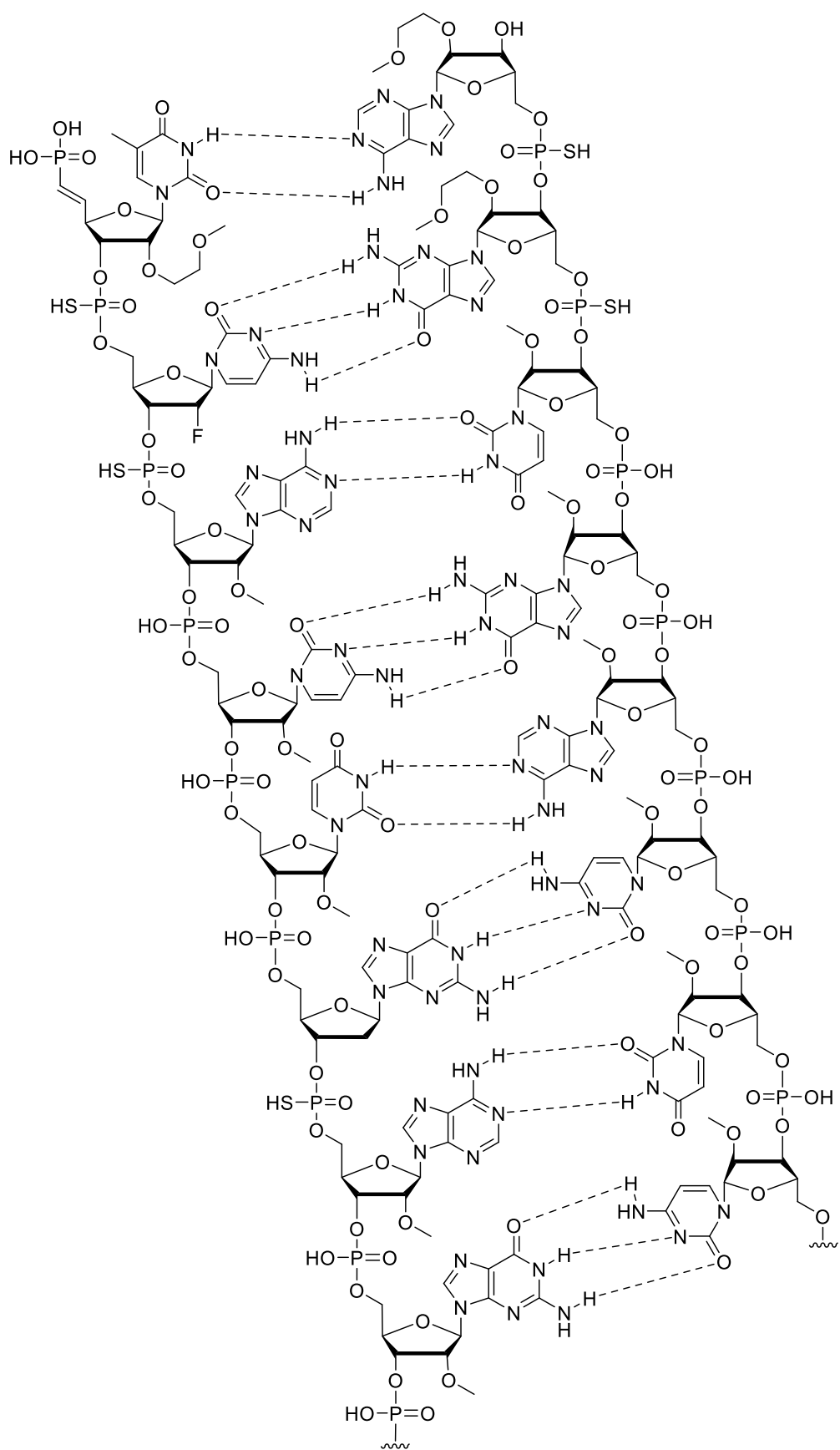
10 El segundo compuesto oligomérico tiene una secuencia de nucleobase de (de 5' a 3') AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6), en donde cada uno de los nucleósidos 1, 2, 20 y 21 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-MOE, cada uno de los nucleósidos 10 y 11 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-fluoro, y cada uno de los nucleósidos 3 a 9, y 12 a 19 (de 5' a 3') comprende una fracción de azúcar modificada 2'-OMe, en donde cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 1 a 2., 2 a 3, 10 a 11, 19 a 20, y 20 a 21 (de 5' a 3') es un enlace internucleósido fosforotioato y cada uno de los enlaces internucleósidos que unen los nucleósidos 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18 y 18 a 19 (de 5' a 3') es un enlace fosfodiéster.

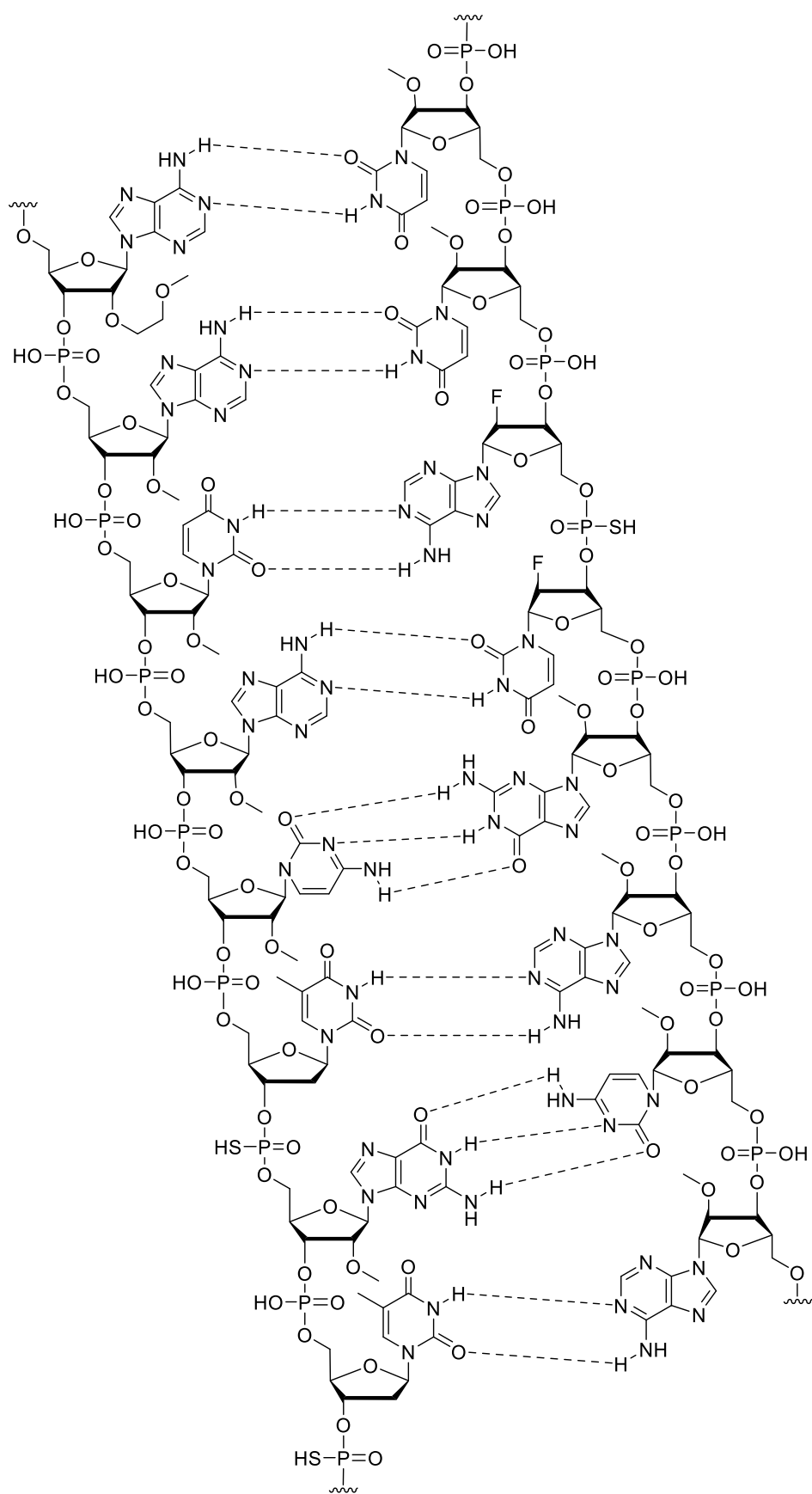
El segundo compuesto oligomérico se representa mediante la siguiente notación química:

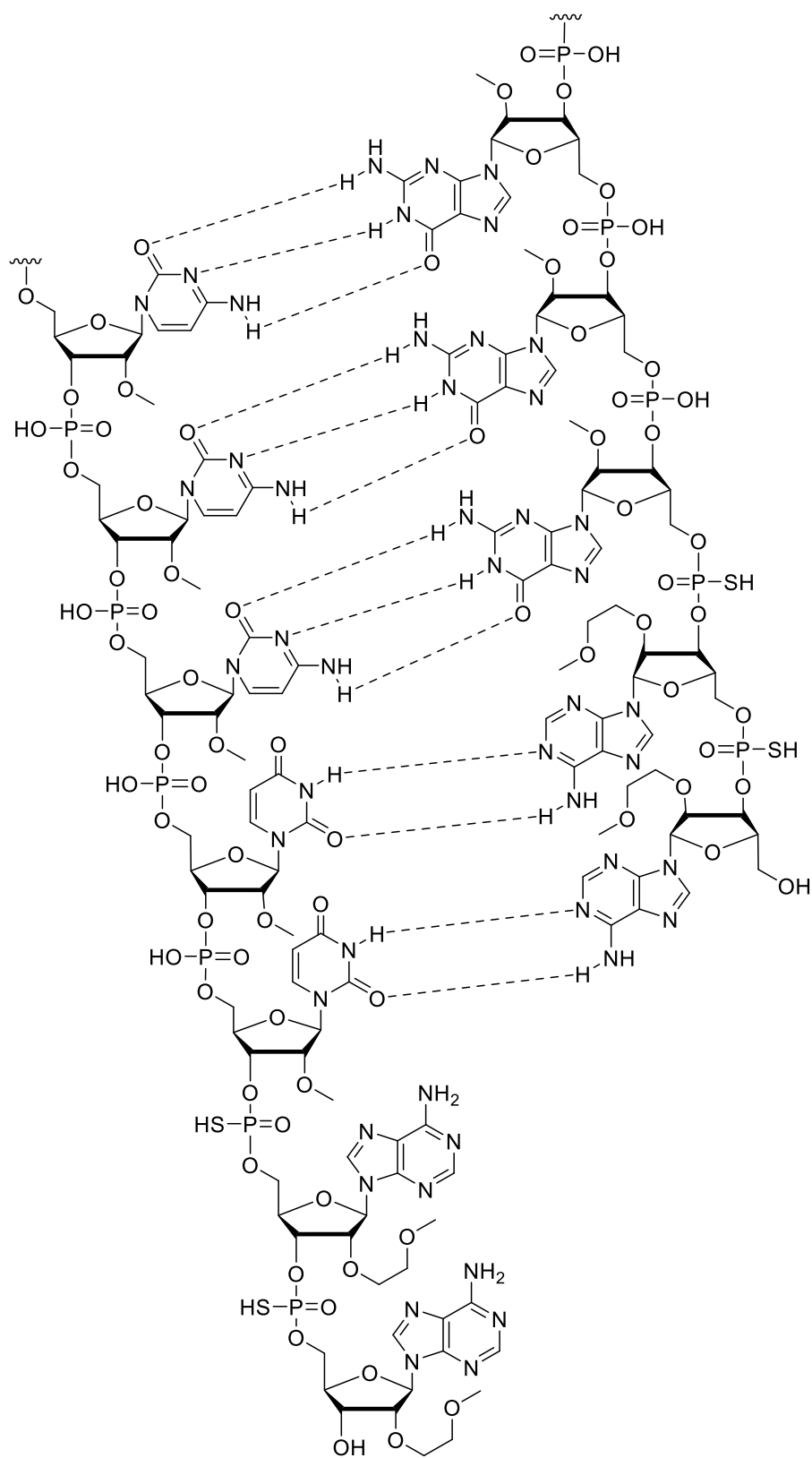
20 $A_{es}A_{es}G_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fs}A_{fo}U_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{ys}G_{es}A_e$ (SEQ ID NO: 80); en donde:

25 A = una nucleobase de adenina,
C = una nucleobase de citosina,
G = una nucleobase de guanina,
T = una nucleobase de timina,
U = una nucleobase de uracilo,
e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y
30 s = un enlace internucleósido fosforotioato.

En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico se representa mediante la siguiente estructura química:



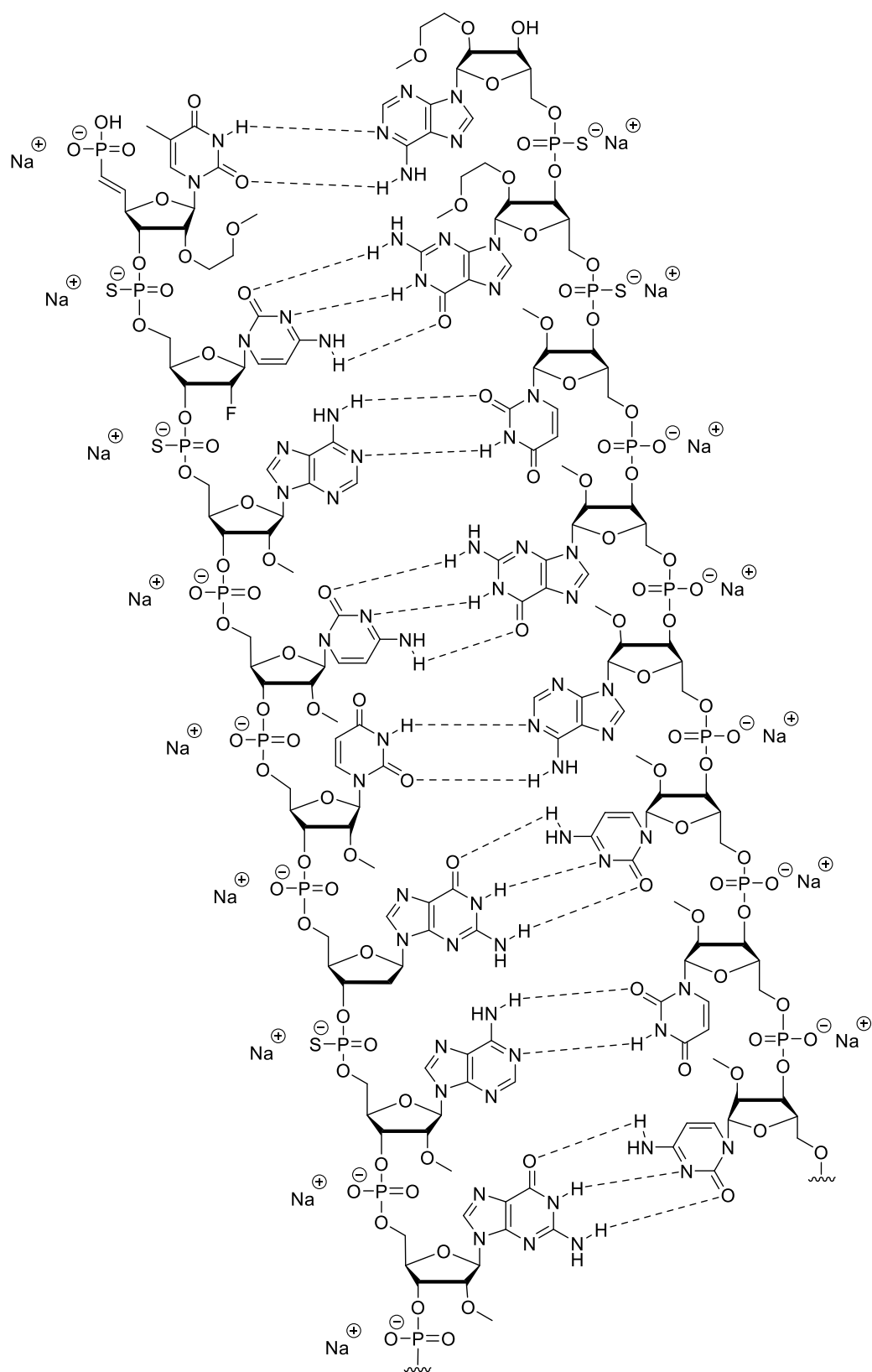


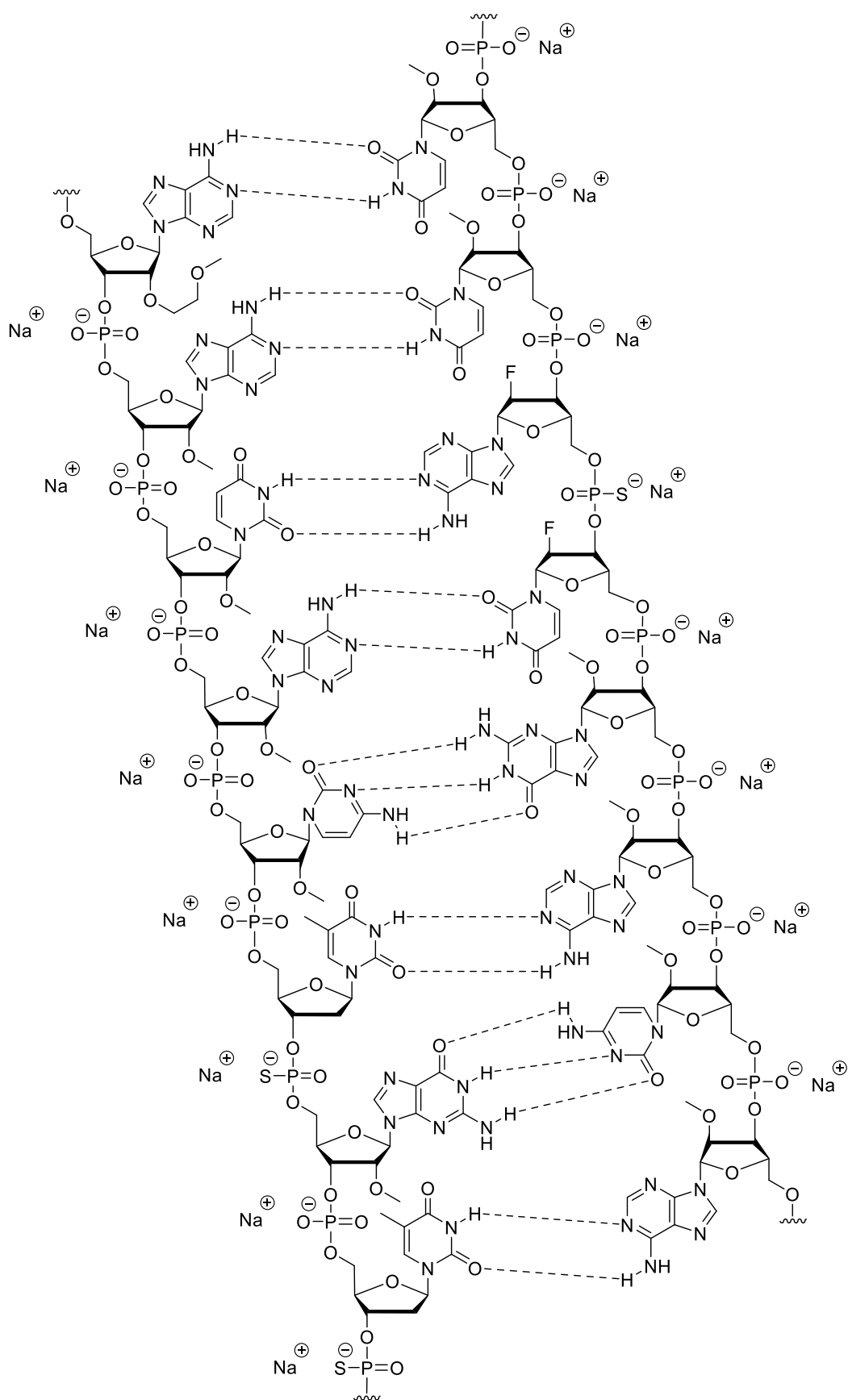


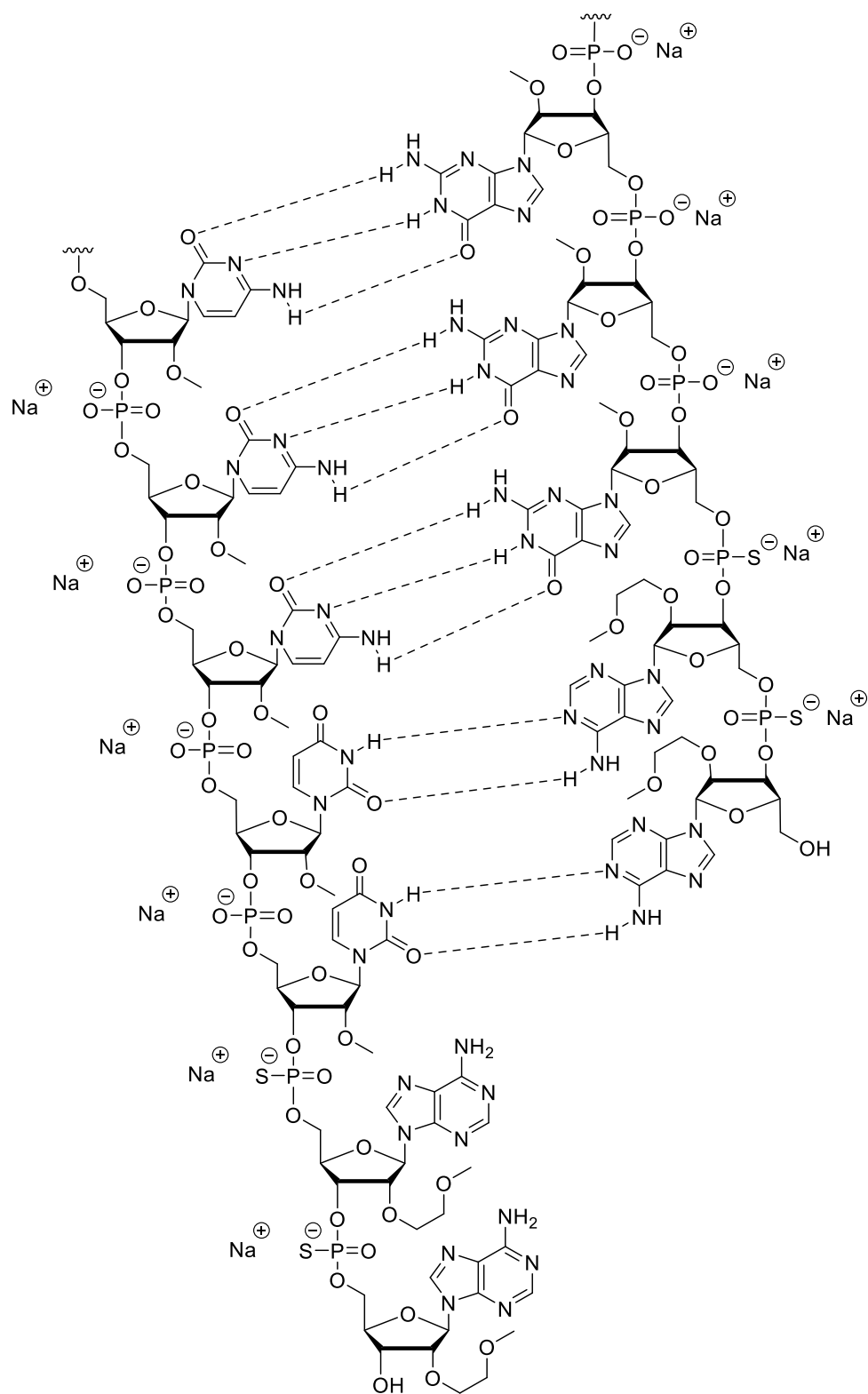
(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 80), o un ion o sal de estos.

- En determinadas modalidades, dicho dúplex oligomérico está en forma de un anión o una sal de este, por ejemplo, una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico es una sal de sodio o una sal de potasio.
- 5

La siguiente estructura química representa un dúplex oligomérico de este tipo en solución sódica:







(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 80).

Divulgación no limitativa e incorporación por referencia

Cada una de las publicaciones de patente y de la bibliografía enumeradas en la presente se incorpora por referencia en su totalidad.

5 Mientras que determinados compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente se han descrito con especificidad de acuerdo con determinadas modalidades, los siguientes ejemplos solo sirven para ilustrar los compuestos descritos en la presente y no pretenden limitarlos. Cada una de las
10 referencias, números de acceso de GenBank, identificadores ENSEMBL y similares que se citan en la presente solicitud se incorporan por referencia en la presente.

Aunque el listado de secuencias que acompaña a esta solicitud identifica cada secuencia como "ARN" o "ADN", en realidad, esas secuencias pueden
15 modificarse con cualquier combinación de modificaciones químicas. Un experto en la técnica apreciará fácilmente que tal designación como "ARN" o "ADN" para describir oligonucleótidos modificados es, en ciertos casos, arbitraria. Por ejemplo, un oligonucleótido que comprende un nucleósido con una fracción de azúcar 2'-OH y una base de timina podría describirse como un ADN con un azúcar modificado
20 (2'-OH en lugar de un 2'-H del ADN) o como un ARN con una base modificada (timina (uracilo metilado) en lugar de un uracilo del ARN). En consecuencia, las secuencias de ácidos nucleicos proporcionadas en este documento, incluidas, entre otras, a las del listado de secuencias, pretenden abarcar ácidos nucleicos que contienen cualquier combinación de ARN y/o ADN natural o modificado, incluidos,
25 entre otros, dichos ácidos nucleicos que tienen nucleobases modificadas. A modo de ejemplo adicional y sin limitación, un compuesto oligomérico que tiene la secuencia de nucleobases "ATCGATCG" abarca cualquier compuesto oligomérico que tiene tal secuencia de nucleobases, ya sea modificada o no modificada, que incluye, entre otros, tales compuestos que comprenden bases de ARN, tales como
30 los que tienen la secuencia "AUCGAUCG" y los que tienen algunas bases de ADN y algunas bases de ARN tales como "AUCGATCG" y compuestos oligoméricos que tienen otras nucleobases modificadas, tales como "AT^mCGAUCG", en donde ^mC indica una base de citosina que comprende un grupo metilo en la posición 5.

Ciertos compuestos descritos en este documento (por ejemplo,
35 oligonucleótidos modificados) tienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras configuraciones estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S), como α o β , como para anómeros de azúcar, o como (D) o (L), como para aminoácidos, etc. Los compuestos proporcionados en este documento
40 que se dibujan o describen como poseedores de determinadas configuraciones estereoisoméricas incluyen únicamente los compuestos indicados. Los compuestos proporcionados en este documento que se dibujan o describen con estereoquímica indefinida incluyen todos los isómeros posibles, incluidas sus formas estereoaleatorias y ópticamente puras, a menos que se especifique lo contrario. De
45 la misma manera, las formas tautoméricas de los compuestos en la presente también se incluyen a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique

lo contrario, se pretende que los compuestos descritos en la presente incluyan las formas de sal correspondientes.

Los compuestos descritos en la presente incluyen variaciones en las que uno o más átomos se sustituyen por un isótopo no radiactivo o por un isótopo radiactivo del elemento indicado. Por ejemplo, los compuestos en la presente que comprenden átomos de hidrógeno abarcan todas las sustituciones de deuterio posibles para cada uno de los átomos de hidrógeno ^1H . Las sustituciones isotópicas abarcadas por los compuestos en la presente 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 determinadas modalidades, las sustituciones isotópicas no radioactivas pueden otorgar nuevas propiedades en el agente oligomérico que son beneficiosas para el uso como una herramienta terapéutica o de investigación. En determinadas modalidades, las sustituciones isotópicas radioactivas pueden hacer que el compuesto sea apto para fines de investigación o diagnóstico tal como la obtención de imágenes.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran determinadas modalidades de la presente divulgación y no son limitativos. Además, cuando se proporcionan modalidades específicas, los inventores contemplaron la aplicación genérica de estas modalidades específicas. Por ejemplo, la divulgación de un oligonucleótido que tiene un motivo particular proporcionar soporte razonable para oligonucleótidos adicionales que tienen el mismo motivo o un motivo similar. Y, por ejemplo, cuando aparece una modificación de alta afinidad particular en una posición particular, otras modificaciones de alta afinidad en la misma posición se consideran adecuadas, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1: Diseño de agentes oligoméricos modificados dirigidos contra APOC3 humano

Los agentes oligoméricos que comprenden compuestos oligoméricos antisentido complementarios a un ácido nucleico APOC3 humano, y compuestos oligoméricos sentido complementarios a compuestos oligoméricos antisentido, así como dúplex oligoméricos que comprenden compuestos oligoméricos antisentido y sentido, se diseñaron como sigue.

DISEÑO DE COMPUESTOS OLIGOMÉRICOS ANTISENTIDO

Los compuestos oligoméricos antisentido de las Tablas 1-4 tienen 23 (Tablas 1, 2 y 3) o 21 (Tabla 4) nucleósidos de longitud; tienen un motivo de azúcar según se designa en la columna "Motivo de azúcar (5' a 3')", en donde cada "y" representa una fracción de azúcar ribo-2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar ribo-2'-F, cada "e" representa una fracción de azúcar ribo-2'-MOE, y cada "d" representa una fracción de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo, cada "k" representa una fracción de azúcar cEt, y cada "[FHNA]" representa una fracción de azúcar 3'-fluoro hexitol; y tienen un motivo de enlace internucleósido como se designa en la columna "Enlace internucleósido (5' a 3')", en donde cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster, cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato, cada "z" representa un enlace mesilo fosforamidato y cada "x" representa un enlace metoxipropilo fosfonato. Cada residuo de citosina es una citosina no metilada. Cada

compuesto oligomérico antisentido de la Tabla 1, 3 y 4 tiene una fracción de vinilfosfonato (VP-) en el extremo 5'. El compuesto oligomérico antisentido de la Tabla 2 tiene una fracción de fosfonato de metileno (mP-) en el extremo 5'.

- Cada compuesto oligomérico antisentido enumerado en las Tablas 1-4 es
- 5 complementario a SEQ ID NO: 1 (Núm de acceso de GENBANK: NM_000040.2), excepto por un único emparejamiento incorrecto en la posición 1 del extremo 5' del compuesto oligomérico antisentido de cada una de las Tablas 1-4; dos emparejamientos incorrectos adicionales en las posiciones 22 y 23 del extremo 3' de los compuestos oligoméricos antisentido de la Tabla 3; y dos emparejamientos
- 10 incorrectos adicionales en las posiciones 20 y 21 del extremo 3' de los compuestos oligoméricos antisentido de la Tabla 4. La secuencia de nucleobases TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU (SEQ ID NO:2) y TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTT (SEQ ID NO: 110) en las Tablas 1 y 2 tiene un sitio de inicio de 450 y un sitio de terminación de 471 en SEQ ID NO: 1. Las
- 15 secuencias de nucleobases TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA (SEQ ID NO: 3) y TCACUGAGAAUACUGUCCCTTAA (SEQ ID NO: 103) y TCACUGAGAAUACTGTCCCUUAA (SEQ ID NO: 4) de la Tabla 3 tienen un sitio de inicio de 452 y un sitio de terminación de 471 en la SED ID NO: 1. La secuencia de nucleobases TCACUGAGAAUACUGUCCCAA (SEQ ID NO:5) de la Tabla 4 tiene
- 20 un sitio de inicio de 454 y un sitio de terminación de 471 en SEQ ID NO: 1. "Sitio de inicio" es el nucleósido más 5'; y "sitio de terminación" indica el nucleósido más 3' al que el compuesto oligomérico antisentido es complementario en la secuencia de ácido nucleico diana SEQ ID NO: 1.

25 **Tabla 1: compuestos oligoméricos antisentido de 5' vinilfosfonato dirigidos a APOC3 humano**

N.º de compuesto	Secuencia de nucleobases (5' a 3')	Motivo de azúcar (5' a 3')	Enlazador internucleósido (5' a 3')	S ID
1692954	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU	efyyyfyyyyyyfyfyyyyyy	ss00000000000000000ss	1
1704067	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU	efyydyyyyyyyfyfyyyyyy	ss00000000000000000ss	
1707299	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU	efyydyyyyyyyfyfyyyyyy	ss000s0000000000000ss	
1712886	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU	efyydyyyyyyydyfyyyyyy	ss00000000000000000ss	1
1712887	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU	efyydyyyyyyydyfyyyyyy	ss000s0000000s0s000ss	1
1718686	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU	efyyyyyyyyyyfyfyyyyyy	ss00000000000000000ss	
1732454	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU	efyyfyeyyyfyfyyyyyy	ss00000000000000000ss	
1738136	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU	efyyfyeyyyfyfyyyyyy	ss00000000000000000ss	
1692965	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU	efyyfyyyyyyyfyfyyyyyy	zz00000000000000000zs	9
1692968	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU	efyyfyyyyyyy[FHNA]yfyyyyyy	ss00000000000000000ss	9
1707309	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU	efyydyyyyyyyfyfyyyyyy	sz000s0000000000000ss	9
1707311	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU	efyydyyyyyyyfyfyyyyyy	sz000s0000000z0z000ss	9
1718714	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTT	efyyyyyyyyyyfyfyyyyee	ss00000000000000000ss	1
1718722	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTT	efyyyyyyyyyyfyfyyyykk	ss00000000000000000ss	1

Tabla 2: compuestos oligoméricos antisentido de fosfonato metileno 5' dirigidos a APOC3 humana

N.º de compuesto	Secuencia de nucleobases (5' a 3')	Motivo de azúcar (5' a 3')	Enlazador internucleósido (5' a 3')	SEQ ID NO
1726615	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUUU	efyyyfyyyyyyfyfyyyyyy	ss000000000000000000ss	1

5 Tabla 3: compuestos oligoméricos antisentido de 5' vinilfosfonato dirigidos a APOC3 humano

N.º de compuesto	Secuencia de nucleobases (5' a 3')	Motivo de azúcar (5' a 3')	Enlazador internucleósido (5' a 3')	SEQ ID NO
1735442	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA	efyydyyyyyyyfyfyyyyee	ss000s00000000000000ss	1
1736491	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA	efyydyyyyyyydydyyyyee	ss000s00000000s0s000ss	2
1744806	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA	efyydyyyyyyyfyfyyyyee	ss000000000000000000ss	3
1744807	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA	efyydyyyyyyydydyyyyee	ss000000000000000000ss	4
1752160	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA	efyydyeyyyfyfyyyyee	ss000s00000000000000ss	5
1752677	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA	efyydyeyyydydyyyyee	ss000000000000000000ss	6
1752680	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA	efyydyeyyydydyyyyee	ss000000000000000000ss	7
1752688	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA	efyydyeyyyfyfyyyyee	ss000000000000000000ss	8
1753166	TCACUGAGAAUACTGTCCCUUAA	efyydyeyyydydyyyyee	ss000000000000000000ss	9
1753167	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA	efyydyeyyydydyyyyee	ss000s00000000s0s000ss	10
1753787	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUAA	efyydyeyyyfyfyyyyee	ss000000000000000000ss	11
1757481	TCACUGAGAAUACTGTCCCUUAA	efyydyeyyydydyyyyee	ss000s00000000s0s000ss	12
1736598	TCACUGAGAAUACUGUCCCTTAA	efyydyyyyyyyfyfydykee	ss000s00000000000000sss	13

Tabla 4: compuestos oligoméricos antisentido de 5' vinilfosfonato dirigidos a APOC3 humano

N.º de compues to	Secuencia de nucleobases (5' a 3')	Motivo de azúcar (5' a 3')	Enlaces internucleósidos (5' a 3')	SEQ ID NO
1669175	TCACUGAGAAUACUGUCCCAA	efyyfyyyyyyfyfyyee	ss0000000000000000ss	32
1724017	TCACUGAGAAUACUGUCCCAA	efyydyyyyyyyfyfyee	ss000s000000000000ss	33
1736515	TCACUGAGAAUACUGUCCCAA	efyydyyyyyyydydyee	ss000s00000000s0s0ss	34

10 DISEÑO DE COMPUESTOS OLIGOMÉRICOS SENTIDO

Los oligonucleótidos sentido de las Tablas 5-8 a continuación tienen cada uno 21 nucleósidos (Tablas 5 y 8), 19 nucleósidos (Tabla 6), o 22 nucleósidos (Tabla 7) de longitud, tienen un motivo de azúcar como se designa en la columna "Motivo de azúcar(5' a 3')", en donde cada "y" representa una fracción de azúcar ribo-2'-OMe,

15 cada "f" representa una fracción de azúcar ribo-2'-F, cada "e" representa una fracción de azúcar ribo-2'-MOE, cada "k" representa una fracción de azúcar cEt, y cada "[FHNA]" representa una fracción de azúcar 3'-fluoro hexitol y cada "d"

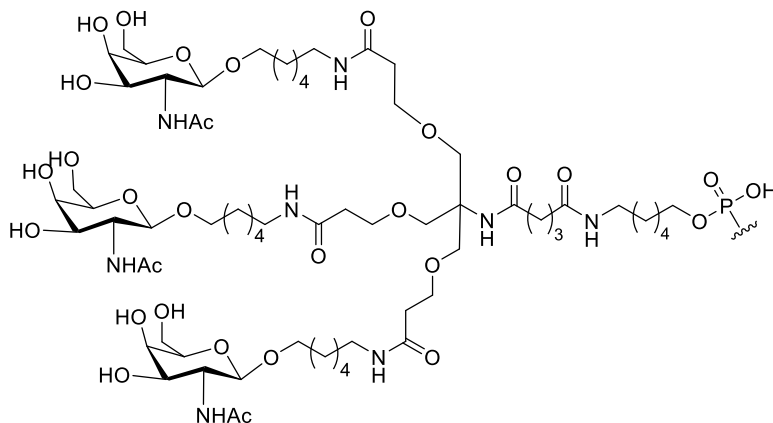
representa una fracción de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo; y tienen un motivo de enlace internucleósido como se designa en la columna "Enlace internucleósido (5' a 3')", en donde cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster, cada "z" representa un enlace internucleósido mesilo fosforamidato y cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato. Cada residuo de citosina no está metilado. La

5 secuencia de nucleobases AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 6) de los oligonucleótidos de las Tablas 5 y 8 es complementaria a un compuesto oligomérico antisentido, en donde los dos últimos nucleósidos 3' del compuesto oligomérico antisentido no están apareados con el compuesto oligomérico sentido, sino que son nucleósidos salientes. La secuencia de nucleobases

10 GGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 7) de los oligonucleótidos de la Tabla 6 es complementaria a un compuesto oligomérico antisentido, en donde los dos últimos nucleósidos 3' del compuesto oligomérico antisentido no están apareados con el compuesto oligomérico sentido, sino que son nucleósidos salientes. La

15 secuencia de nucleobases TAAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 8) de los oligonucleótidos de la Tabla 7 es complementaria a un compuesto oligomérico antisentido, en donde el último nucleósido 3' del compuesto oligomérico antisentido no está apareado con el compuesto oligomérico sentido, sino que es un nucleósido saliente. Cada compuesto oligomérico sentido en las Tablas 5-7 se conjuga con un

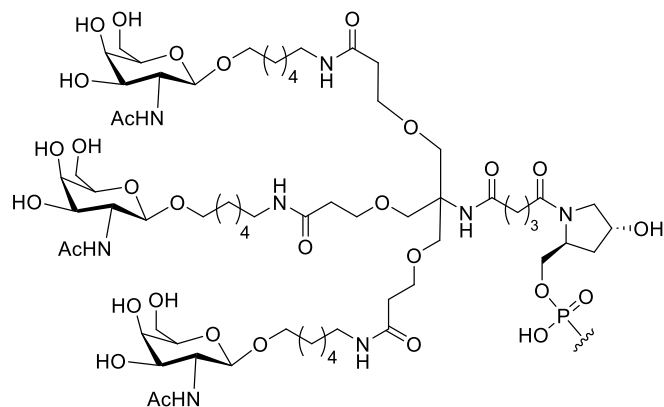
20 grupo conjugado THA-GalNAc unido al 5'-OH del oligonucleótido. La estructura del THA-GalNAc es:



THA-GalNAc

El compuesto oligomérico sentido de la Tabla 8 se conjuga con un grupo conjugado HPPO-GalNAc unido al 3'-OH del oligonucleótido. La estructura del HPPO-GalNAc

25 es:



HPPO-GalNAc

Tabla 5: compuestos oligoméricos sentido conjugados con 5' GalNAc

N.º de compuesto	Secuencia de nucleobases (5' a 3')	Motivo de azúcar (5' a 3')	Enlaz internucle 3
1692955	AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	yyyyyyfyffffyyyyyyyyyy	SS00000000
1704068	AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	yyyyyyyyyyffyyyyyyyyyy	SS00000000
1704093	AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	yyyyyyfyfyfyfyfyfyfyfy	SS00000000
1707308	AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	yyyyyyyyyyffyyyyyyyyyy	SS0000000S
1718715	AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	eeeyyyyyyyffyyyyyyyyyy	SS00000000
1735443	AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	eeeyyyyyyyffyyyyyyyyyy	SS0000000S
1736494	AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	eeeyyyyyyyffyyyyyyyyyy	SS000000S0
1692969	AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	yyyyyy[FHNA]yff[FHNA]yyyyyyyyyy	SS00000000
1737376	AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	yyyyyyykdkyyyyyyyyyy	SS00000000
1729192	AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	yyyyyyyyyyyyyyyyyyyyyy	SS00000000
1707310	AAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	yyyyyyyyyyffyyyyyyyyyy	SS0000000Z

Tabla 6: compuestos oligoméricos sentido conjugados con 5' GalNAc

N.º de compue sto	Secuencia de nucleobases (5' a 3')	Motivo de azúcar (5' a 3')	Enlazador internucleósido (5' a 3')	SEQ ID NO
1669177	GGGACAGUAUUCUCA GUGA	yyyyyyfyffffyyyyyyyyyy	SS0000000000000000 SS	42
1723880	GGGACAGUAUUCUCA GUGA	yyyyyyfyfyfyfyfyfyfyfy	SS0000000000000000 SS	43
1723881	GGGACAGUAUUCUCA GUGA	yyyyyyfyfyfyfyfyfyfyfy	SS0000000000000000 SS	44
1723882	GGGACAGUAUUCUCA GUGA	yyyyyyfyfyfyfyfyfyfyfy	SS0000000000000000 SS	45
1735459	GGGACAGUAUUCUCA GUGA	eeeyyyyyyyffyyyyyye e	SS0000000S000000 SS	46
1737317	GGGACAGUAUUCUCA GUGA	eeeyyyyyyyffyyyyyye e	SS000000S0000000 SS	47

Tabla 7: compuestos oligoméricos sentido conjugados con 5' GalNAc

N.º de compuesto	Secuencia de nucleobases (5' a 3')	Motivo de azúcar (5' a 3')	Enlazador internucleósido (5' a 3')	SEQ ID NO
1706978	TAAGGGACAGUAUUC UCAGUGA	dyyyyyyfyffyyyyyy yy	oss00000000000000 000ss	48

Tabla 8: Conjugado compuesto oligomérico sentido conjugado con GalNAc 3'

N.º de compuesto	Secuencia (5' a 3')	Motivo de azúcar (5' a 3')	Enlazador internucleósido (5' a 3')	SEQ ID NO
1706985	AAGGGACAGUAUUCU CAGUGA	yyyyyyfyffyyyyyy y	ss00000000000000 ooss	49

5

DISEÑO DE DÚPLEX OLIGOMÉRICOS

Los compuestos dúplex oligoméricos preparados con el compuesto oligomérico antisentido y el correspondiente compuesto oligomérico sentido se enumeran en la Tabla 9.

10

Tabla 9: Dúplex oligoméricos dirigidos al APOC3 humano

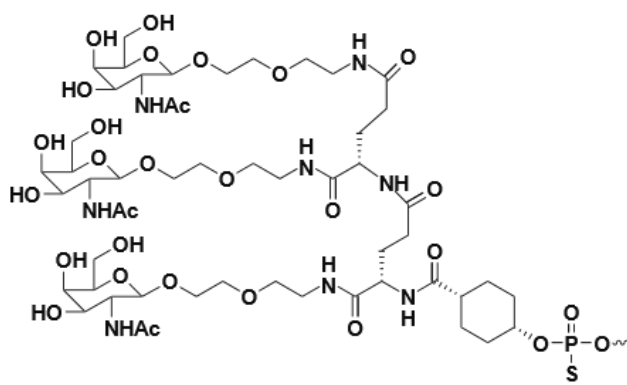
Número de compuesto	Compuesto antisentido Núm.	Compuesto sentido Núm.
1692958	1692954	1692955
1692964	1669175	1669177
1704071	1704067	1704068
1704096	1704067	1704093
1714226	1692954	1706978
1714229	1692954	1706985
1714244	1707299	1704068
1714253	1707299	1707308
1714259	1707299	1707310
1717167	1712886	1704068
1717170	1712887	1704068
1718689	1718686	1704068
1718692	1718686	1707308
1722860	1718686	1718715
1723889	1669175	1723880
1723892	1669175	1723881
1723895	1669175	1723882
1731577	1726615	1692955
1732457	1732454	1692955
1735455	1735442	1735443
1735463	1724017	1735459
1738342	1736491	1735443

1738345	1736515	1735459
1738348	1735442	1736494
1738354	1736515	1737317
1743461	1732454	1735443
1743464	1738136	1692955
1743470	1738136	1735443
1744810	1744806	1718715
1754076	1752688	1692955
1754466	1752688	1718715
1754787	1752688	1735443
1754958	1752160	1692955
1754961	1752160	1718715
1754964	1752160	1735443
1754970	1753166	1692955
1754973	1753166	1718715
1754976	1753166	1735443
1755057	1752677	1718715
1755060	1752680	1718715
1755063	1753167	1718715
1755066	1752677	1735443
1755069	1752680	1735443
1755072	1753167	1735443
1755096	1753787	1718715
1755099	1753787	1735443
1757505	1744806	1735443
1757508	1744807	1735443
1758193	1757481	1718715
1758231	1757481	1735443
1692972	1692965	1692955
1692981	1692968	1692955
1692984	1692954	1692969
1706916	1692968	1692969
1718718	1718714	1718715
1718721	1718714	1704068
1718728	1718722	1704068
1743442	1736598	1692955
1743450	1736598	1735443
1743453	1692954	1737376
1714256	1707309	1707308
1714262	1707311	1707308
1714265	1707311	1707310
1731581	1692954	1729192

Ejemplo 2: Efecto de dúplex oligoméricos dirigidos a APOC3 humana en ratones transgénicos de APOC3

Se utilizaron ratones transgénicos de APOC3 para determinar los efectos de una dosis única de compuestos dúplex oligoméricos sobre la APOC3 humana. El modelo de ratón transgénico de APOC3 se describió previamente en Reaven GM, Mondon CE, Chen YD, Breslow JL. Los ratones hipertrigliceridémicos transgénicos para el gen de la apolipoproteína C-III humana no son resistentes a la insulina ni hiperinsulinémicos. J Lipid Res. 1994 Mayo;35(5):820-4. (PMID: 8071604). Los ratones transgénicos de APOC3 se dividieron en grupos de 3-4 ratones cada uno. Cada ratón recibió una única inyección subcutánea del compuesto dúplex oligomérico en una dosis de 1 mg/kg. Un grupo de 3 ratones recibió una única inyección subcutánea de PBS y sirvió como grupo de control. En las Tablas 10-25 se presentan los resultados de otros estudios realizados en las mismas condiciones.

El compuesto núm. 1738179, preparado como compuesto de comparación, es un sustituto estructural y de actividad del AD05876 previamente divulgado, descrito en el documento WO2019/051402. El compuesto 1738179 comprende la secuencia y la química descritas anteriormente para AD05876, con un conjugado GalNAc diferente. El compuesto 1738179 descrito en la nomenclatura utilizada para los compuestos proporcionados en el presente documento es el siguiente: el oligonucleótido antisentido del compuesto 1738179 tiene una secuencia (de 5' a 3'): UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO: 9); unv motivo de azúcar (de 5' a 3'): yfyfyfyyyyfyfyfyfyfy, en donde cada "y" representa una fracción de azúcar ribo-2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar ribo-2'-F; y un motivo de enlace internucleósido (de 5' a 3'): sssoooooooooooooooooooo; en donde cada "s" representa un enlazador internucleósido fosforotioato, y cada "o" representa un enlazador internucleósido fosfodiéster. El oligonucleótido sentido del compuesto 1738179 tiene la secuencia (de 5' a 3'): ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO: 10), en donde "I" representa inosina; el motivo de azúcar (de 5' a 3'): yyyyyyyffyyyyyyyyyy, en donde cada "y" representa una fracción de azúcar ribo-2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar ribo-2'-F; y el motivo de enlace internucleósido (de 5' a 3'): oooooooooooooooooooooo; en donde cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster. El oligonucleótido sentido del Compuesto N° 1738179 contiene una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo abásica invertida en el extremo 5' y en el extremo 3', conectada con un enlace internucleósido fosforotioato. El compuesto 1738179 incluye un fosforotioato de GalNAc₃ trivalente, THA-GalNAc, conjugado con el extremo 5' del oligonucleótido sentido, como se describe en el presente documento para otros compuestos; y en comparación con el compuesto AD05876 descrito anteriormente, en donde el GalNAc '(NAG37)s' trivalente está conjugado con el extremo 5' del oligonucleótido sentido, cuya estructura es:



(NAG37). La actividad del compuesto preparado 1738179 se comparó con los resultados publicados en la literatura para AD05876 y resultó ser equivalente. Véase Wong, So.C., et al., National Lipid Association 2019 Scientific Sessions Poster Abstract ID# 324, 15 de mayo de 2019; y el documento WO2019/051402.

Para evaluar los efectos de los compuestos dúplex oligoméricos sobre los niveles de la proteína ApoCIII y los niveles de triglicéridos (TRIG), se recogió plasma sanguíneo en varios puntos temporales según se indicó, y se analizó utilizando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY). Los niveles de proteína ApoCIII se detectaron utilizando un kit de ensayo ApoCIII de Randox (Catálogo #LP3865). Los resultados de ratones individuales se promediaron para cada grupo de ratones y se presentan como porcentaje de proteína ApoCIII y porcentaje de TRIG en relación con la cantidad de proteína ApoCIII y la cantidad de TRIG inicial (es decir, se calculó el resultado en el punto temporal como % inicial para cada animal y, a continuación, se reflejó el promedio del grupo como % inicial). "N.C." se refiere a valores que no se han calculado.

Tabla 10: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos sobre la proteína ApoCIII y los niveles de triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína ApoCIII en plasma (% inicial)	TRIG plasmático (% inicial)
PBS			
	8	110	107
	15	107	93
	29	108	86
	43	108	80
	57	102	86
	71	85	78
	85	86	81
1738179			
	8	7	11
	15	9	12

	29	22	22
	43	57	49
	57	87	75
	71	71	77
	85	69	61
1692958	8	8	9
	15	6	8
	29	5	8
	43	13	11
	57	23	16
	71	24	19
	85	30	22

‡ indica menos de 4 muestras disponibles

Tabla 11: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG plasmático (% inicial)
PBS			
	8	92	78
	15	108	94
	29	74	73
	43	78	68
	57	47	73
	85	96	71
1692958			
	8	25	19
	15	26	18
	29	16	19
	43	25	32
	57	22	36
	85	121	130
1692964			
	8	17	16
	15	26	21
	29	24	28
	43	29	29
	57	16	34
	85	60	50
1714226			

	8	21	17
	15	19	16
	29	19	19
	43	28	29
	57	20	36
	85	83	63
1714229			
	8	27	25
	15	26	24
	29	31	32
	43	32	27
	57	34	64
	85	N.C.	N.C.
1704071			
	8	18	9
	15	26	24
	29	21	29
	43	40	42
	57	41	71
	85	N.C.	N.C.
1714244			
	8	36	29
	15	28	22
	29	36	39
	43	41	45
	57	36	85
	85	N.C.	N.C.
1714253			
	8	21	21
	15	22	16
	29	25	26
	43	23	26
	57	24	48
	85	120	94
1714259			
	8	38	30
	15	32	28
	29	35	32
	43	44	42
	57	34	57
	85	141‡	136‡

‡ indica menos de 3 muestras disponibles

Tabla 12: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG plasmático (% inicial)
PBS			
	8	73	128
	29	117	100
	43	119	111
	57	123	117
	85	119	109
1692958			
	8	14	16
	29	8	12
	43	20	19
	57	25	28
	85	49	45
1704096			
	8	65	57
	29	37	35
	43	50	41
	57	56	60
	85	81	83
1717167			
	8	16	13
	29	4	10
	43	19	10
	57	21	21
	85	49	37
1717170			
	8	20	15
	29	14	16
	43	39	18
	57	31	24
	85	83	66

‡ indica menos de 3 muestras disponibles

Tabla 13: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG plasmático (% inicial)
PBS			
	15	87	73
	29	90	87
	57	90	88
	85	76	73
1692958			
	15	15	12
	29	18	15
	57	30	22
	85	60	45
1718689			
	15	17	13
	29	20	16
	57	28	27
	85	59‡	53‡
1718692			
	15	16	12
	29	23	15
	57	51	37
	85	59	43
1722860			
	15	2	10
	29	9	14
	57	28‡	26‡
	85	65‡	58‡

5

‡ indica menos de 3 muestras disponibles

Tabla 14: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG plasmático (% inicial)
PBS			
	15	77	108

	29	83	130
	57	81	152
	85	74	103
1692958			
	15	3	7
	29	7	9
	57	22	23
	85	49	52
1692964			
	15	11	17
	29	23	28
	57	33	50
	85	48	65
1723889			
	15	11	18
	29	23	18
	57	29	42
	85	49	56
1723892			
	15	26	30
	29	32	55
	57	54	73
	85	N.C.	N.C.
1723895			
	15	27	24
	29	27	33
	57	40	48
	85	49	51
1731577			
	15	6	8
	29	10	11
	57	24	25
	85	47	46

‡ indica menos de 3 muestras disponibles

Tabla 15: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG en plasma (% inicial)
PBS			
	11	87‡	88‡

	29	112‡	112‡
	57	93‡	131‡
	85	80‡	141‡
1692958			
	11	10	12
	29	9	11
	57	27	29
	85	47	60
1692964			
	11	17	19
	29	19	21
	57	34	37
	85	54	79
1735455			
	11	18	22
	29	24	20
	57	49	62
	85	N.C.	N.C.
1735463			
	11	38	44
	29	N.C.	N.C.
	57	N.C.	N.C.
	85	N.C.	N.C.
1738342			
	11	4	7
	29	10	8
	57	29	21
	85	49	57
1738345			
	11	15	15
	29	24	20
	57	34	31
	85	41	40
1738348			
	11	16	17
	29	34	23
	57	57	69
	85	N.C.	N.C.
1738354			
	11	12	12
	29	20	12

	57	25	24
	85	32	32

‡ indica menos de 3 muestras disponibles

Tabla 16: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG plasmático (% inicial)
PBS			
	15	81	94
	29	83	80
	57	56	65
	85	63	89
1692958			
	15	6	11
	29	11	13
	57	23	33
	85	34	43
1732457			
	15	12	16
	29	17	17
	57	27	27
	85	62	87
1743461			
	15	12	13
	29	12	14
	57	21	22
	85	35	36
1743464			
	15	12	13
	29	13	11
	57	18	17
	85	33‡	33‡
1743470			
	15	13	9
	29	14	11
	57	29	29
	85	40	43

‡ indica menos de 3 muestras disponibles

Tabla 17: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG en plasma (% inicial)
PBS			
	15	95	152
	29	128	177
	57	105	133
	85	104	106
1692958			
	15	9	11
	29	10	18
	57	31	29
	85	52	41
1754076			
	15	15	22
	29	23	29
	57	N.C.	N.C.
	85	N.C.	N.C.
1754466			
	15	18	28
	29	25	40
	57	N.C.	N.C.
	85	N.C.	N.C.
1754787			
	15	23	22
	29	38	36
	57	N.C.	N.C.
	85	N.C.	N.C.
1754958			
	15	20	23
	29	22	21
	57	N.C.	N.C.
	85	N.C.	N.C.
1754961			
	15	11	11
	29	26	26
	57	40	34

	85	66	55
1754964			
	15	30	36
	29	50	52
	57	N.C.	N.C.
	85	N.C.	N.C.
1754970			
	15	8‡	15‡
	29	6‡	18‡
	57	43‡	44‡
	85	78‡	77‡
1754973			
	15	10‡	15‡
	29	16‡	23‡
	57	43‡	42‡
	85	61‡	67‡
1754976			
	15	9	11
	29	10‡	13‡
	57	30‡	23‡
	85	37‡	19‡
1755057			
	15	12	14
	29	19	27
	57	50	59
	85	80	84
1755066			
	15	13	16
	29	18	26
	57	29	39
	85	46	48
1755060			
	15	10	11
	29	9	13
	57	41	41
	85	61	70
1755063			
	15	4	20
	29	6	25
	57	24	46
	85	41	65
1755069			

	15	7	15
	29	9	18
	57	30	40
	85	64	104
1755072			
	15	8	9
	29	14‡	15‡
	57	47‡	46‡
	85	78‡	75‡
1755096			
	15	38‡	53‡
	29	56‡	74‡
	57	N.C.	N.C.
	85	N.C.	N.C.
1755099			
	15	34	44
	29	58	102
	57	N.C.	N.C.
	85	N.C.	N.C.

‡ indica menos de 3 muestras disponibles

Tabla 18: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG en plasma (% inicial)
PBS	15	112	108
	29	110	115
	57	118	111
	85	126	115
1692958	15	5	8
	29	7	6
	57	20	16
	85	44	27
1735455	15	10	8
	29	21	17
	57	22	15
	85	35‡	19‡
1757505	15	14	10
	29	20‡	14‡

	57	32‡	21‡
	85	66‡	36‡
1757508	15	2	4
	29	9	7
	57	19‡	15‡
	85	37‡	25‡

‡ indica menos de 3 muestras disponibles

Tabla 19: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG en plasma (% inicial)
PBS			
	15	91	74
	29	93	71
	57	86	54
	85	69	53
1692958			
	15	5‡	8‡
	29	5‡	7‡
	57	13‡	11‡
	85	48‡	31‡
1744810			
	15	8	7
	29	14	9
	57	24	12
	85	55	29
1757505			
	15	12‡	9‡
	29	18‡	11‡
	57	28‡	17‡
	85	48‡	25‡
1758193			
	15	7	8
	29	8	8
	57	25	16
	85	44	24
1758231			
	15	5	7
	29	8	7

	57	17	10
	85	39	22

‡ indica menos de 3 muestras disponibles

Tabla 20: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína ApoCIII (% inicial)	TRIG (% inicial)
PBS	15	106	83
	36	112	100
	57	97	89
	85	106	119
1738179	15	22	10
	36	71	54
	57	78‡	65‡
	85	87‡	71‡
1758231	15	10	6
	36	22	13
	57	25	20
	85	37	29

5

‡ indica menos de 4 muestras disponibles

Tabla 21: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG en plasma (% inicial)
PBS	7	110	107
	14	107	93
	28	108	86
	42	108	80
	56	102	86
	70	85	78
	84	86	81
	105	70	63
	154	66	40
1692981	7	10	12
	14	6	8

	28	8	10
	42	20‡	21‡
	56	33‡	25‡
	70	40‡	36‡
	84	58‡	48‡
	105	46‡	52‡
	154	75‡	71‡
1692984	7	19	24
	14	8	9
	28	9	12
	42	19	21
	56	31‡	29‡
	70	37‡	39‡
	84	53‡	47‡
	105	45‡	56‡
	154	52‡	46‡
1706916	7	15	15
	14	8	9
	28	8	11
	42	17	18
	56	34	29
	70	42	34
	84	56	37
	105	42	43
	154	63	49
1738179	7	7	10
	14	9	12
	28	22	21
	42	57	49
	56	87	75
	70	71	77
	84	68	61
	105	58	61
	154	55	39
1692972	7	20	20
	14	16	18
	28	21‡	21‡
	42	41‡	38‡
	56	48‡	46‡
	70	54‡	57‡
	84	50‡	36‡

	105	54‡	55‡
	154	60‡	63‡

‡ indica menos de 4 muestras disponibles

Tabla 22: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG en plasma (% inicial)
PBS	14	87	73
	28	90	87
	56	90	88
	84	76	73
1718718	14	41	32
	28	41	38
	56	55	51
	84	54	54
1718721	14	29	22
	28	38	30
	56	53	39
	84	67	48
1718728	14	43	44
	28	48	53
	56	N.C.	N.C.
	84	N.C.	N.C.
1722860	14	2	10
	28	9	14
	56	28‡	26‡
	84	65‡	57‡

‡ indica menos de 3 muestras disponibles

5

Tabla 23: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG en plasma (% inicial)
PBS	7	92	78
	14	108	94
	28	74	73
	42	78	68

	56	47	73
1714256	7	22	15
	14	23	14
	28	29	25
	42	37	36
	56	31	51
1714262	7	24	19
	14	32	17
	28	26	28
	42	25	19
	56	16	29
1714265	7	47	44
	14	42	39
	28	61	80
	42	82	102
	56	N.C.	N.C.

Tabla 24: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG en plasma (% inicial)
PBS	14	77	108
	28	83	130
1731581	14	56	74
	28	51	69

5 **Tabla 25:** Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Punto de tiempo (días)	Proteína APOC3 en plasma (% inicial)	TRIG en plasma (% inicial)
PBS	13	105	91
1743442	13	21	20
1743450	13	83	31
1743453	13	116	96

Cada uno de los compuestos dúplex oligoméricos proporcionados mostró una reducción de la proteína ApoCIII plasmática, así como de los triglicéridos séricos, en comparación con el tratamiento de control. Muchos compuestos

10

proporcionados mantienen la reducción de ApoCIII y triglicéridos durante más tiempo que el compuesto 1738179, un sustituto del inhibidor de APOC3 AD05876 conocido anteriormente.

Ejemplo 3: Efecto de dúplex oligoméricos dirigidos a APOC3 humana en ratones transgénicos de APOC3

Los ratones transgénicos de APOC3 (descritos anteriormente en el Ej. 2) se utilizaron para determinar los efectos de varias dosis de los compuestos dúplex oligoméricos sobre la APOC3 humana. los ratones transgénicos de APOC3 se dividieron en grupos de 3 ratones cada uno. Cada ratón recibió una única inyección subcutánea del compuesto dúplex oligomérico a las dosis indicadas. Un grupo de 3 ratones recibió una única inyección subcutánea de PBS y sirvió como grupo de control.

Para evaluar el efecto de los compuestos dúplex oligoméricos sobre los niveles de APOC3 y los niveles de triglicéridos (TRIG), se recogió plasma sanguíneo en varios puntos temporales según se indicó y se analizó utilizando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY). Los niveles de proteína ApoCIII se detectaron utilizando un kit de ensayo APOC3 de Randox (Catálogo #LP3865) o un kit APOC3 de Kamiya Biomedical (KAI-006). Los resultados de ratones individuales se promediaron para cada grupo de ratones y se presentan como porcentaje de proteína ApoCIII y porcentaje de TRIG en relación con la cantidad de proteína ApoCIII y la cantidad de TRIG inicial (es decir, se calculó el resultado en el punto temporal como % inicial para cada animal y, a continuación, se reflejó el promedio del grupo como % inicial). "N.C." se refiere a valores que no se han calculado.

Tabla 26: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de APOC3 y triglicéridos

N.º de compuesto	Dosis (mg/kg)	Punto de tiempo (días)	Proteína ApoCIII (% inicial)	TRIG (% inicial)
PBS	-			
		8	80	87
		15	84	91
		22	88	103
		29	80	91
		43	82	87
		57	77	85
		71	90	98
		99	70	86
		120	66	81
1692958	0,11			
		8	63	61
		15	48	39
		22	48	58

		29	67	54
		43	N.C.	N.C.
		57	N.C.	N.C.
		71	N.C.	N.C.
		99	N.C.	N.C.
		120	N.C.	N.C.
	0,33			
		8	32	32
		15	22	17
		22	35	35
		29	37	35
		43	44	43
		57	75	75
		71	96	100
		99	N.C.	N.C.
		120	N.C.	N.C.
	1			
		8	10	9
		15	9	11
		22	12	13
		29	15	12
		43	18	14
		57	21	17
		71	30	22
		99	42	45
		120	42	44
	9			
		8	3	6
		15	2	3
		22	2	5
		29	3	5
		43	3	4
		57	5	7
		71	10	11
		99	16	16
		120	16	16
1692964	0,11			
		8	77	63
		15	67	52
		22	51	48
		29	80	59

		43	N.C.	N.C.
		57	N.C.	N.C.
		71	N.C.	N.C.
		99	N.C.	N.C.
		120	N.C.	N.C.
	0,33			
		8	47	54
		15	36	40
		22	43	51
		29	53	60
		43	61	72
		57	67	77
		71	90	132
		99	N.C.	N.C.
		120	N.C.	N.C.
	1			
		8	23	24
		15	13	13
		22	14	16
		29	17	15
		43	25	16
		57	23	19
		71	27	22
		99	25	22
		120	34	38
1717167	0,11			
		8	86	96
		15	74	85
		22	74	75
		29	98	91
		43	N.C.	N.C.
		57	N.C.	N.C.
		71	N.C.	N.C.
		99	N.C.	N.C.
		120	N.C.	N.C.
	0,33			
		8	36	33
		15	28	28
		22	37	37
		29	41	37
		43	53	47

		57	62	60
		71	85	80
		99	N.C.	N.C.
		120	N.C.	N.C.
	1			
		8	20	24
		15	9	9
		22	15	14
		29	13	14
		43	24	21
		57	29	27
		71	38	40
		99	45	55
		120	55	72
1717170	0,11			
		8	88	103
		15	89	89
		22	85	83
		29	104	107
		43	N.C.	N.C.
		57	N.C.	N.C.
		71	N.C.	N.C.
		99	N.C.	N.C.
		120	N.C.	N.C.
	0,33			
		8	62	62
		15	46	37
		22	50	57
		29	59	48
		43	66	67
		57	75	85
		71	91	108
		99	N.C.	N.C.
		120	N.C.	N.C.
	1			
		8	13	13
		15	9	10
		22	8	12
		29	14	13
		43	22	18
		57	30	28

		71	35	36
		99	47	50
		120	54	68
1722860	0,11			
		8	81	78
		15	66	59
		22	88	91
		29	90	102
		43	N.C.	N.C.
		57	N.C.	N.C.
		71	N.C.	N.C.
		99	N.C.	N.C.
		120	N.C.	N.C.
	0,33			
		8	28	25
		15	24	18
		22	32	33
		29	35	30
		43	53	51
		57	53	44
		71	79	88
		99	N.C.	N.C.
		120	N.C.	N.C.
	1			
		8	13	14
		15	8	9
		22	16	13
		29	13	12
		43	19	12
		57	20	20
		71	33	38
		99	46	54
		120	59	81
1731577	0,11			
		8	71	71
		15	67	70
		22	79	92
		29	80	78
		43	N.C.	N.C.
		57	N.C.	N.C.
		71	N.C.	N.C.

		99	N.C.	N.C.
		120	N.C.	N.C.
	0,33			
		8	41	38
		15	35	34
		22	43	50
		29	60	53
		43	65	69
		57	85	95
		71	103	139
		99	N.C.	N.C.
		120	N.C.	N.C.
	1			
		8	15	17
		15	13	12
		22	22	13
		29	19	13
		43	31	28
		57	41	43
		71	54	53
		99	71	97
		120	67	85

‡ indica menos de 3 muestras disponibles

Tabla 27: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos en los niveles de ApoCIII y triglicéridos

N.º de compuesto	Dosis (mg/kg)	Punto de tiempo (días)	Proteína ApoCIII (% inicial)	TRIG (% inicial)
PBS				
		8	162	137
		15	134	112
		29	115	122
		64	77	72
		85	85	88
1692958	1			
		8	17	14
		15	15	14
		29	19	20
		64	32	33
		85	46	42

	2			
		8	12	9
		15	10	9
		29	8	10
		64	21	23
		85	28	28
	3			
		8	7	8
		15	9	8
		29	6	7
		64	18	20
		85	28	25
	9			
		8	4	3
		15	5	4
		29	3	5
		64	10	11
		85	20	15
1735455	1			
		8	25	19
		15	20	16
		29	32	17
		64	52‡	55‡
		85	64‡	64‡
	2			
		8	9	9
		15	11	11
		29	18	15
		64	58	66
		85	72	67
	3			
		8	10	8
		15	10	8
		29	18	14
		64	38	32
		85	42	32
1738342	1			
		8	17	14
		15	15	12
		29	22	16
		64	39	29

	2	85	66	58
		8	10	9
		15	13	10
		29	10	11
		64	26	25
		85	37	29
	3			
		8	6	4
		15	6	4
		29	6	5
		64	17	11
		85	29	20
1743461	1			
		8	14	10
		15	14	12
		29	18	16
		64	44	46
		85	63	62
	2			
		8	5	6
		15	9	7
		29	5	6
		64	17	14
		85	29	22
	3			
		8	4	6
		15	6‡	4‡
		29	6‡	10‡
		64	22‡	22‡
		85	46‡	55‡
1743470	1			
		8	18	13
		15	8	7
		29	16	13
		64	32	33
		85	43	38
	2			
		8	13	11
		15	11	11
		29	10	10

		64	25	27
		85	39	39
	3			
		8	6	4
		15	5	7
		29	7	8
		64	16‡	13‡
		85	42‡	45‡

‡ indica menos de 3 muestras disponibles

Cada uno de los compuestos dúplex oligoméricos probados demostró una reducción dependiente de la dosis en la proteína ApoCIII de plasma, así como de los triglicéridos séricos, en comparación con el tratamiento de control. Muchos compuestos mantienen la reducción de la proteína ApoCIII y de los triglicéridos durante 85 días.

Ejemplo 4: Efecto de dúplex oligoméricos dirigidos a APOC3 humana en ratones transgénicos de APOC3

Se utilizaron ratones transgénicos de APOC3 (descritos en el Ej. 2 anterior) para determinar los efectos de los compuestos dúplex oligoméricos sobre APOC3 humana. los ratones transgénicos de APOC3 se dividieron en grupos de 3 ratones cada uno. Cada ratón recibió una única inyección subcutánea del compuesto dúplex oligomérico en varias dosis como se indicó.. Un grupo de 4 ratones recibió una única inyección subcutánea de PBS, sirvió como grupo de control.

Una semana después del tratamiento, los ratones fueron sacrificados. Para evaluar el efecto de los compuestos dúplex oligoméricos sobre los niveles de APOC3 y los niveles de triglicéridos (TRIG), se recogió plasma sanguíneo y se analizó utilizando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY). Los niveles de proteína ApoCIII se analizaron con un kit de ensayo ApoCIII de Randox (Catálogo #LP3865) o con un kit ApoCIII de Kamiya Biomedical (Catálogo #KAI-006). Los resultados de los ratones individuales se promediaron para cada grupo de ratones y se presentan como porcentaje de proteína ApoCIII y porcentaje de TRIG en relación con la cantidad de APOC3 y la cantidad de TRIG inicial (es decir, se calculó el resultado en el punto temporal como % inicial para cada animal y, a continuación, se reflejó el promedio del grupo como % inicial). Ladosis media efectiva máxima (ED₅₀) de cada dúplex oligomérico se calculó utilizando el software GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, San Diego, CA) y se presenta en µg/kg.

También se extrajo ARN de hígado de ratón de los animales para el análisis por RTPCR en tiempo real de la expresión del ARN de APOC3. Para medir los niveles de ARN de APOC3 humana se utilizó el conjunto cebador-sonda de APOC3 humana RTS1392 (secuencia directa TCAGCTTCATGCAGGGTTACAT (SEQ ID NO: 90) secuencia inversa ACGCTGCTCAGTGCATCCT (SEQ ID NO: 91); secuencia de sonda AAGCACGCCACCAAGACCGCC, (SEQ ID NO: 92). Los niveles de ARN de APOC3 se normalizaron con respecto al contenido total de ARN, medido mediante RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de

ARN de APOC3, en relación con la cantidad de ARN de APOC3 en los animales tratados con PBS (% de control).

Tabla 28: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos sobre la APOC3 humana

N.º de compuesto	Dosis (mg/kg)	Proteína ApoCIII en plasma (% inicial)	TRIG en plasma (% inicial)	APOC3 hepática ARN (% control)
1692958	0,03	5	15	27
	0,1	2	7	16
	0,3	1	3	16
	0,9	1	6	9
1755069	0,004	56	70	75
	0,012	31	35	52
	0,035	23	29	45
	0,106	3	7	30
1755072	0,005	32	32	60
	0,015	9	12	34
	0,046	11‡	11‡	38‡
	0,139	2	7	19
1758231	0,006	27	29	46
	0,018	9	12	32
	0,055	9	10	37
	0,166	3	6	21

‡ indica menos de 3 muestras disponibles

- 5 Cada uno de los compuestos dúplex oligoméricos probados sugirió una reducción dependiente de la dosis de la proteína ApoCIII en plasma, así como de los triglicéridos, en comparación con el tratamiento de control. La reevaluación de este experimento a la luz de estudios adicionales que mostraron resultados coherentes en todas las réplicas identificó discrepancias en las dosis, lo que redujo la confianza
- 10 en sus resultados. No obstante, la tendencia de reducción dependiente de la dosis en la proteína ApoCIII y la reducción de los triglicéridos fue coherente con otros experimentos realizados en réplicas y descritos en el presente documento.

Ejemplo 5: Efecto de dúplex oligoméricos dirigidos a APOC3 humana en ratones transgénicos de APOC3

- 15 Los ratones transgénicos de APOC3 (descritos anteriormente en el Ej. 2) se utilizaron para determinar los efectos de los compuestos dúplex oligoméricos sobre la APOC3 humana. los ratones transgénicos de APOC3 se dividieron en grupos de 3 ratones cada uno. Cada ratón recibió una única inyección subcutánea del compuesto dúplex oligomérico a las dosis indicadas. Un grupo de 4 ratones recibió
- 20 una única inyección subcutánea de PBS, sirvió como grupo de control.

Dos semanas después del tratamiento, los ratones fueron sacrificados. Para evaluar el efecto de los compuestos dúplex oligoméricos sobre los niveles de APOC3 y en los niveles de triglicéridos (TRIG), se recogió plasma sanguíneo y se analizó utilizando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus

AU400c, Melville, NY). Los niveles de proteína ApoCIII se analizaron con un kit de ensayo ApoCIII de Randox (Catálogo #LP3865) o un kit APOC3 de Kamiya Biomedical (Catálogo #KAI-006). Los resultados de los ratones individuales se promediaron para cada grupo de ratones y se presentan como porcentaje de APOC3 y porcentaje de TRIG en relación con la cantidad de APOCIII y la cantidad de TRIG inicial (es decir, se calculó el resultado en el punto temporal como % inicial para cada animal y, a continuación, se reflejó el promedio del grupo como % inicial).

También se extrajo ARN de hígado de ratón para el análisis por RTPCR en tiempo real de la expresión del ARN de APOC3. Se utilizó un conjunto de cebadores-sonda de APOC3 humana RTS1392 (descrito anteriormente en el Ej. 4) para medir los niveles de ARN de APOC3 humana. Los niveles de ARN de APOC3 se normalizaron con respecto al contenido total de ARN, medido mediante RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de ARN de APOC3, en relación con la cantidad de APOC3 en los animales tratados con PBS (% de control).

Tabla 29: Efecto de los compuestos dúplex oligoméricos sobre la APOC3 humana

N.º de compuesto	Dosis (mg/kg)	Proteína ApoCIII (% inicial)		TRIG (% inicial)		ARN de APOC3 (% control)	
		Plasma	ED50 (mg/kg)	Plasma	ED50 (mg/kg)	Hígado	ED50 (mg/kg)
1738179	0,01	83	0,35	122	0,35	99	1,1
	0,03	110		136		100	
	0,1	81±		102±		95±	
	0,3	54		54		113	
	1,0	22		17		71	
1692958	0,1	37	0,06	49	0,10	74	0,28
	0,3	18		24		55	
	1,0	4		8		32	
1755072	0,01	86	0,07	101	0,09	97	0,33
	0,03	58		65		92	
	0,1	51		51		86	
	0,3	20		20		57	
	1,0	3		4		27	
1758231	0,01	87	0,12	102	0,15	75	0,17
	0,03	96		125		82	
	0,1	59		64		75	
	0,3	18		20		46	
	1,0	4		6		19	

± indica menos de 3 muestras disponibles

Cada uno de los compuestos dúplex oligoméricos probados demostró una reducción dependiente de la dosis de la proteína ApoCIII en plasma, así como de

los triglicéridos, en comparación con el tratamiento de control. También se demostró una reducción dependiente de la dosis en el ARN de APOC3 hepático, y la ED50 de los compuestos fue similar en todos los métodos de evaluación.

Ejemplo 6: Inhibición dependiente de la dosis del ARN de APOC3 humana en hepatocitos humanos primarios

Los compuestos dúplex oligoméricos dirigidos a un ARN de APOC3 humana seleccionado de los ejemplos anteriores se sometieron a ensayo para comprobar sus efectos sobre el ARN de APOC3 *in vitro*. Los hepatocitos humanos primarios (BioIVT, #M0095-P, Crioconservado masculino, Lot ZFW, 95% de viabilidad) cultivados a una densidad de 30.000 células por pocillo fueron tratados con el compuesto dúplex oligomérico por captación libre en un rango de concentraciones. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 96 horas con la concentración indicada, se aisló el ARN total de las células y se midieron los niveles de ARN de APOC3 mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real. Un conjunto de cebadores-sonda de APOC3 humana RTS1392 (descrito en el Ej. 4) se utilizó para medir los niveles de ARN como se describió anteriormente. Los niveles de ARN de APOC3 se normalizaron con respecto al GADPH humano, que se amplificó utilizando el conjunto cebador-sonda humano RTS104 (secuencia directa GAAGGTGAAGGTCGGAGTC (SEQ ID NO: 93); secuencia inversa GAAGATGGTGATGGGATTTC (SEQ ID NO: 94); secuencia de sonda CAAGCTTCCCGTTCTCAGCC (SEQ ID NO: 95). La reducción resultante del ARN de APOC3 se presenta como porcentaje de ARN de APOC3, en relación con la cantidad de ARN de APOC3 en las células de control no tratadas (% de UTC). La concentración inhibitoria media máxima (IC₅₀) de cada compuesto dúplex oligomérico se calculó utilizando el software GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, San Diego, CA). Los resultados se presentan en la Tabla 30.

Tabla 30: Efecto del compuesto dúplex oligomérico sobre el ARN APOC3 en hepatocitos humanos primarios

N.º de compuestos	ARN de APOC3 (% de UTC)										IC ₅₀ (pM)
	500 0 nM	100 0 nM	20 0 nM	40 nM	8 nM	1,6 nM	0,3 2 nM	0,06 4 nM	0,012 8 nM	0,0025 6 nM	
1754976	5	6	5	7	10	16	32	45	100	101	82
1758231	6	6	7	8	10	13	20	35	61	106	28
1755069	5	8	10	13	17	23	43	74	87	91	214
1744810	6	7	13	16	18	25	46	78	75	100	242
1755063	5	7	8	11	11	15	33	66	83	98	119
1757505	5	9	11	15	18	23	40	76	106	81	235
1757508	4	6	7	10	14	21	40	60	85	118	147
1758193	5	6	7	8	8	13	23	44	66	93	38
1692958	5	5	8	10	12	12	22	39	60	83	25
1738179	6	7	10	10	13	15	27	59	116	115	107

Cada uno de los compuestos dúplex oligoméricos probados demostró una reducción dependiente de la dosis en el ARN de ApoC3 celular en comparación con el control no tratado.

Ejemplo 7: Inhibición dependiente de la dosis del ARN de APOC3 humana en hepatocitos de cynomolgus primarios

Los compuestos dúplex oligoméricos dirigidos a un ARN de APOC3 humana seleccionado de los ejemplos anteriores se sometieron a ensayo para comprobar sus efectos sobre el ARN de APOC3 *in vitro*. Los hepatocitos de cynomolgus primarios (Sekisui, #PPCH2000, Lote 2110098) cultivados en medio E de William se cultivaron a una densidad de 200.000 células por pocillo y se trataron con el compuesto dúplex oligomérico por captación libre en un rango de concentraciones. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 72 horas con la concentración indicada, se aisló el ARN total de las células y se midieron los niveles de ARN de APOC3 mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real. Un conjunto de cebadores-sonda de APOC3 humana RTS1392 (descrito en el Ej. 4) se utilizó para medir los niveles de ARN como se describió anteriormente. Los niveles de ARN de APOC3 se normalizaron con respecto al contenido total de ARN, medido mediante RIBOGREEN®. La reducción del ARN de APOC3 se presenta como porcentaje de ARN de APOC3, en relación con la cantidad de ARN de APOC3 en las células de control no tratadas (% de UTC). La concentración inhibitoria media máxima (IC₅₀) de cada compuesto dúplex oligomérico se calculó utilizando el software GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, San Diego, CA). Los resultados se presentan en la Tabla 31.

Tabla 31: Efecto del compuesto dúplex oligomérico sobre el ARN APOC3 en hepatocitos de cynomolgus primarios

N.º de compues to	ARN de APOC3 (% de UTC)										IC ₅₀ (nM)
	500 0 nM	100 0 nM	20 0 nM	40 nM	8 nM	1,6 nM	0,3 2 nM	0,06 4 nM	0,012 8 nM	0,0025 6 nM	
1754976	9	10	14	22	48	87	113	114	117	126	9,87
1758231	10	13	14	21	43	66	117	130	120	129	6,71
1755069	13	14	16	25	44	95	114	106	116	102	10,3 5
1744810	9	11	17	23	45	89	106	114	120	124	9,59
1755063	9	7	10	15	33	58	110	106	103	112	3,72
1757505	8	9	8	22	38	62	90	124	101	99	4,70
1692958	8	7	8	12	24	55	81	91	94	89	2,03
1755072	9	12	16	24	58	102	96	109	100	96	13,9 7
1757508	7	8	9	15	28	62	88	98	93	91	3,07
1758193	9	10	11	15	33	73	100	90	98	90	4,80
1738179	9	8	11	20	30	87	104	110	116	97	5,35

Cada uno de los compuestos dúplex oligoméricos probados demostró una reducción dependiente de la dosis en el ARN de ApoC3 celular en comparación con el control no tratado.

Ejemplo 8: Selectividad de dúplex oligoméricos dirigidos a APOC3 en hepatocitos humanos primarios

Los efectos fuera del objetivo de los dúplex oligoméricos dirigidos a un ARN de APOC3 humana seleccionada de los ejemplos anteriores se probaron en hepatocitos humanos primarios. Los hepatocitos humanos primarios (BioIVT, #M0095-P, Criopreservados Masculinos, Lote ZFW, 95% de viabilidad) cultivados a una densidad de 30.000 células por pocillo fueron tratados con el compuesto dúplex oligomérico seleccionado de entre 1754976, 1758231, 1755069, 1744810, 1755063, 1757505, 1757508, 1758193, 1692958, y 1738179 por captación libre a 5000 nM, 1000 nM, 200 nM, 40 nM, 8 nM, 1,6 nM, 0,32 nM, 0,064 nM, 0,0128 nM y 0,00256 nM. Tras un periodo de tratamiento de aproximadamente 96 horas, se aisló el ARN total de las células y se sometió a un análisis DGE (expresión génica digital) para el perfilado del transcriptoma en el extremo 3' utilizando el Kit de preparación de bibliotecas QuantSeq 3' mRNA-Seq FWD para Illumina en la plataforma de secuenciación Illumina. El análisis DGE generó 2 millones de lecturas únicas mapeadas, con datos de expresión para 9.496 unigenes. El silenciamiento se midió como un experimento de respuesta a la concentración y se determinaron los IC₅₀ para los genes que respondían a la concentración y demostraban el silenciamiento. La reducción del ARNm en el objetivo (APOC3) se comparó con el IC₅₀ de todos los genes sensibles a la concentración que demostraron silenciamiento. El número de genes fuera del objetivo expresados diferencialmente detectados con cada tratamiento dúplex oligomérico se identificó como respondedores críticos (IC₅₀ fuera de objetivo dentro de 10x de IC₅₀ en el objetivo y al menos 50% de reducción) o respondedores (al menos 50% de reducción). Tratamiento con cualquiera de los compuestos núm. 1754976, 1758231, 1755069, 1744810, 1755063, 1757505, 1757508, 1758193, 1692958, y 1738179 no dieron lugar a genes expresados diferencialmente con IC₅₀ dentro de 10x del IC₅₀ de APOC3 en el objetivo. Para los compuestos núm. 1754976, 1758231, 1755069, 1744810, 1755063, 1757505, 1757508, 1758193, y 1738179 hubo de 1 a 15 genes expresados diferencialmente que demostraron una reducción de al menos el 50% fuera del objetivo. El tratamiento con el compuesto 1692958 dio lugar a 34 genes expresados diferencialmente que demostraron una reducción de al menos el 50%. Tratamiento con cualquiera de los compuestos núm. 1758231, 1755069, 1744810, 1757505, 1757508, o 1758193 no dieron lugar a ningún gen expresado diferencialmente con IC₅₀ dentro de 100x del IC₅₀ de APOC3 en el objetivo, mientras que los compuestos núm. 1754976, 1755063, 1738179 dieron lugar al menos a un gen expresado diferencialmente con IC₅₀ dentro de 100x del IC₅₀ de APOC3 en el objetivo.

Ejemplo 9: Efecto de compuestos dúplex oligoméricos dirigidos a APOC3 humana en primates no humanos

Los primates no humanos (monos *Macaca fascicularis* de NafuVanny (pueblo de Tam Phuoc, ciudad de Bien Hoa, provincia de Dong Nai, Vietnam)) fueron tratados con el compuesto dúplex oligomérico 1758231 o 1738179. Los protocolos fueron aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales (IACUC) del Centro de Ensayos. Antes del estudio, los monos *cynomolgus* de 2-4 años y 2-4 kg de peso se mantuvieron en cuarentena durante la cual se observó diariamente el estado general de salud de los animales. Durante el periodo de estudio, se observó a los monos en busca de signos de enfermedad o malestar. Cualquier animal que

muestre signos de debilidad o toxicidad graves, en particular si la muerte parece inminente, será eutanasiado por razones humanitarias lo antes posible, previa consulta con el veterinario.

5 Dos grupos de 4 monos asignados al azar (2 machos y 2 hembras) fueron
 10 inyectados por vía subcutánea con 1758231 o 1738179. A cada mono se le
 administró una dosis cada 4 semanas, el Día 1 y el Día 28, de 4 mg/kg o 50 mg/kg
 de 1758231 o 1738179, según lo indicado. A un grupo de control (2 monos machos
 y 2 hembras) se le inyectó solución salina de forma similar. La eutanasia
 programada de los animales se realizó el día 31, aproximadamente 72 horas
 15 después de la última dosis. Se extrajo ARN del hígado para el análisis por PCR en
 tiempo real de la expresión de ARNm de APOC3. El ARN de APOC3 se analizó
 utilizando el conjunto cebador-sonda RTS1392, y los niveles de ARN de APOC3 se
 normalizaron con respecto al ARN total medido mediante RIBOGREEN®. El ARN
 de APOC3 también se analizó utilizando el conjunto cebador-sonda
 20 Mf02794312_m1 (Thermo Fisher), que tenía una mejor correspondencia con la
 secuencia de mono, y los niveles de ARN de APOC3 normalizados con el ARN total
 se cuantificaron utilizando RIBOGREEN®. Los resultados se presentan en la Tabla
 32 como porcentaje de ARN de APOC3 en relación con la cantidad de ARN de
 APOC3 en los animales de control, (% de control).

Tabla 32: Inhibición de APOC3 de Cynomolgus en comparación con el control salino

N.º de compuesto	Sexo del sujeto	Dosis (mg/kg)	ARN de APOC3 (% de control) RTS1392	ARN de APOC3 (% de control) Mf02794312_m1
Salina	Masculino	-	103 %	132
	Masculino		97 %	68
	Femenino		84 %	77
	Femenino		116 %	123
1758231	Masculino	4	12 %	18
	Masculino		5 %	5
	Femenino		28 %	28
	Femenino		32 %	31
	Masculino	50	4 %	4
	Masculino		5 %	8
	Femenino		8 %	12
	Femenino		7 %	14
1738179	Masculino	4	8 %	7
	Masculino		11 %	9
	Femenino		34 %	21
	Femenino		26 %	31