

REIVINDICACIONES

1. Un dúplex oligomérico que comprende un primer compuesto oligomérico y un segundo compuesto oligomérico, en donde:
(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 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
(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 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.
2. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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 reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde al menos un nucleósido modificado y no más de cuatro nucleósidos modificados del segundo oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F.
4. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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.
5. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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 flúor.
6. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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 un flúor o un sustituto de azúcar que comprende un flúor.

7. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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:

- 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 decimosesto nucleósido contando desde el extremo 5', o
- iv. el segundo, sexto, decimocuarto y decimosesto nucleósido contando desde el 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.

8. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicaciones 1-8, en donde uno o más nucleósidos del primer oligonucleótido modificado es un 2'-desoxinucleósido.

10. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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 decimosesto nucleósido contando desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado.

11. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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 decimosesto contando desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado.

12. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicaciones 12, en donde el uno o más 2'-desoxinucleósidos es el sexto, decimocuarto y/o decimosesto nucleósido contando desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado.

14. El dúplex oligomérico de la reivindicación 13, en donde solo un nucleósido o solo tres nucleósidos del primer oligonucleótido modificado son 2'-desoxinucleósidos.

15. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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 reivindicación 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 reivindicación 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 reivindicación 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 reivindicación 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 reivindicaciones 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 reivindicación 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 reivindicaciones 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 reivindicación 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 reivindicación 22 o de la reivindicación 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 reivindicación 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 reivindicaciones 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 reivindicación 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 reivindicación 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 reivindicación 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 reivindicaciones 1-29, en donde el primer compuesto oligomérico comprende un grupo fosfato estabilizado unido al nucleósido 5'-terminal.

31. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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 reivindicaciones 1-31, en donde el primer compuesto oligomérico comprende al menos un enlace internucleósido modificado.

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

34. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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 reivindicación 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 reivindicación 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.

37. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

38. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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, 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.

39. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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 decimoctavo nucleósido

contando desde el extremo 5' de los enlaces internucleósidos del primer compuesto oligomérico.

40. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

41. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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.

42. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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.

43. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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.

44. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicaciones 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.

47. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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.

48. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

49. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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 reivindicaciones 44-49, en donde la fracción de azúcar modificada que comprende un flúor es una fracción de azúcar 2'-fluoro.

51. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-50, en donde uno o más de los nucleósidos del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-OMe.

52. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

53. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

54. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

55. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

56. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicación 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.

58. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

59. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

60. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

61. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-60, en donde el segundo compuesto oligomérico comprende al menos un enlace internucleósido modificado.

62. El dúplex oligomérico de la reivindicación 61, en donde al menos un enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato.

63. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

64. El dúplex oligomérico de la reivindicación 61, en donde cada enlace internucleósido del segundo compuesto oligomérico se selecciona independientemente de un enlace internucleósido fosfodiéster y un enlace internucleósido fosforotioato.

65. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

66. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

67. El dúplex oligomérico de la reivindicación 64, en donde los enlaces internucleósido 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 reivindicaciones 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 reivindicación 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 reivindicaciones 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 reivindicaciones 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 reivindicaciones 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 reivindicaciones 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 reivindicaciones 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 reivindicaciones 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 reivindicaciones 1-75, en donde el dúplex comprende un grupo conjugado que comprende una fracción conjugada y un enlace conjugado.

77. El dúplex oligomérico de la reivindicación 76, en donde el grupo conjugado comprende una fracción dirigida a la célula.

78. El dúplex oligomérico de la reivindicación 77, en donde el grupo conjugado comprende una fracción dirigida a células hepáticas.

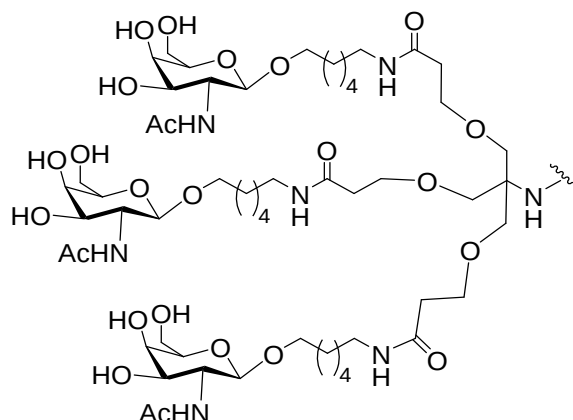
79. El dúplex oligomérico de la reivindicación 78, en donde el dúplex comprende una fracción conjugada que se une al receptor de asialoglicoproteína (ASGPR).

80. El dúplex oligomérico de la reivindicación 79, en donde la fracción conjugada se selecciona de una fracción GalNAc.

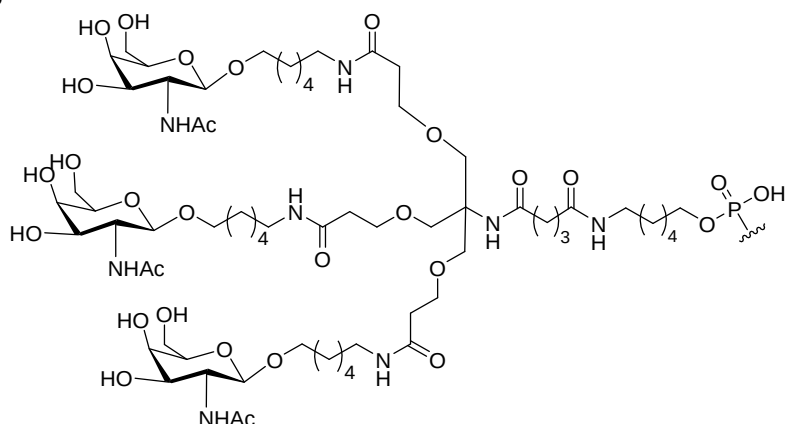
81. El dúplex oligomérico de la reivindicación 80, en donde la fracción conjugada GalNAc se selecciona de la Tabla A.

82. El dúplex oligomérico de la reivindicación 80, en donde el grupo conjugado consiste en un ligando de GalNAc y un enlazador conjugado.

83. El dúplex oligomérico de la reivindicación 80, en donde el ligando de GalNAc tiene la estructura:

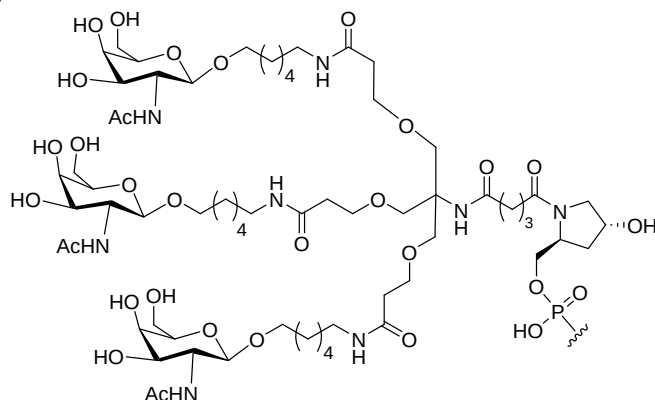


84. El dúplex oligomérico de la reivindicación 83, en donde el grupo conjugado tiene la estructura:



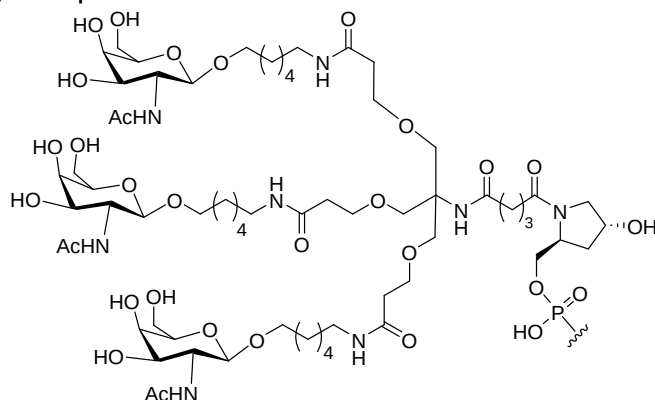
o un ion o una sal de este, en donde el enlazador conjugado está conectado covalentemente a un oligonucleótido.

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



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 reivindicaciones 76-85, en donde el segundo compuesto oligomérico comprende el grupo conjugado, conjugado directamente con el segundo oligonucleótido modificado.



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

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

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
UysUy (SEQ ID NO: 11),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
UysUy (SEQ ID NO: 12),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
UysUy (SEQ ID NO: 13),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUy
sUysUy (SEQ ID NO: 14),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCyoUyoUys
UysUy (SEQ ID NO: 15),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGyoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUyoCyoCyoCyoUyoUys
UysUy (SEQ ID NO: 16),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
UysUy (SEQ ID NO: 17),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAeoAeoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
UysUy (SEQ ID NO: 18),

mP-

TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
UysUy (SEQ ID NO: 19),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
AesAe (SEQ ID NO: 20),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCyoUyoUys
AesAe (SEQ ID NO: 21),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
AesAe (SEQ ID NO: 22),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUy
sAesAe (SEQ ID NO: 23),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
AesAe (SEQ ID NO: 24),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 25),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAeoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 26),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 27),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoTdoGyoTdoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 28),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 29),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAeoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 30),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoTdsGyoTdsCyoCyoCyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 31),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCysAesAe (SEQ ID NO: 32),

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCysAesAe (SEQ ID NO: 33), y

VP-

TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCysAesAe (SEQ ID NO: 34),

TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 51),

TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 52),

TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 53),

TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 54),

TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 55),

TesCfsAyoCyoUyoGyoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUyoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 56),

TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 57),

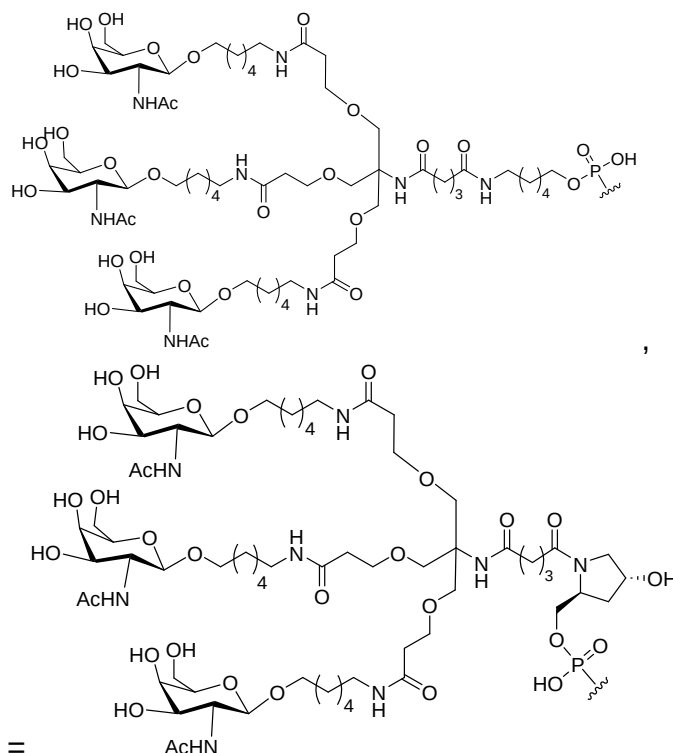
TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAeoAeoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUysUysUy (SEQ ID NO: 58),

TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
 UysUy (SEQ ID NO: 59),
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 60),
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 61),
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 62),
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUy
 sAesAe (SEQ ID NO: 63),
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 64),
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUy
 sAesAe (SEQ ID NO: 65),
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAeoUyoAyoCyoUdoGyoUdoCyoCyoCyoUyoUy
 sAesAe (SEQ ID NO: 66),
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 67),
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoTdoGyoTdoCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 68),
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoCyoUyoUy
 sAesAe (SEQ ID NO: 69),
 TesCfsAyoCyoUyoGdoAyoGyoAeoAeoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 70),
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAeoAyoUyoAyoCyoTdsGyoTdsCyoCyoCyoUyoUys
 AesAe (SEQ ID NO: 71),
 TesCfsAyoCyoUyoGfoAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCysAesAe
 (SEQ ID NO: 72),
 TesCfsAyoCyoUyoGdsAyoGyoAyoAyoUyoAyoCyoUfoGyoUfoCyoCyoCysAesAe
 (SEQ ID NO: 73), y
 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-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,
 s = un enlace internucleósido de fosforotioato,
 VP = una fracción de 5' vinil fosfonato, y
 mP = fosfonato de metileno.

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

THA-GalNAc-
AysAysGyoGyoGyoAyoCfoAyoGfoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy
(SEQ ID NO: 35),
THA-GalNAc-
AysAysGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy
(SEQ ID NO: 36),
THA-GalNAc-
AysAysGyoGyoGyoAyoCyoAfoGyoUfoAyoUfoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy
(SEQ ID NO: 37),
THA-GalNAc-
AysAysGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfsAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy
(SEQ ID NO: 38),
THA-GalNAc-
AesAesGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe
(SEQ ID NO: 39),
THA-GalNAc-
AesAesGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfsAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe
(SEQ ID NO: 40),
THA-GalNAc-
AesAesGyoGyoGyoAyoCyoAyoGfsUfoAyoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe
(SEQ ID NO: 41),
THA-GalNAc-
GysGysGyoAyoCyoAyoGfoUyoAfoUfoUfoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID
NO: 42),
THA-GalNAc-
GysGysGyoAyoCyoAyoGfoUyoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID
NO: 43),
THA-GalNAc-
GysGysGyoAyoCyoAyoGyoUfoAyoUfoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID
NO: 44),
THA-GalNAc-
GysGysGyoAyoCyoAyoGyoUyoAfoUyoUfoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID
NO: 45),
THA-GalNAc-
GesGesGyoAyoCyoAyoGyoUyoAyoUfsUfoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID
NO: 46),
THA-GalNAc-
GesGesGyoAyoCyoAyoGyoUyoAfsUfoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID
NO: 47),
THA-GalNAc-
TdoAysAysGyoGyoGyoAyoCfoAyoGfoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGys
Ay (SEQ ID NO: 48), y
AysAysGyoGyoGyoAyoCfoAyoGfoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy-
HPPO-GalNAc (SEQ ID NO: 49); en donde:



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-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, y
- s = un enlace internucleósido fosforotioato.

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

AysAysGyoGyoGyoAyoCfoAyoGfoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 75),

AysAysGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 76),

AysAysGyoGyoGyoAyoCyoAfoGyoUfoAyoUfoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 77),

AysAysGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfsAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID NO: 78),

AesAesGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID NO: 79),

AesAesGyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoUfsAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID NO: 80),

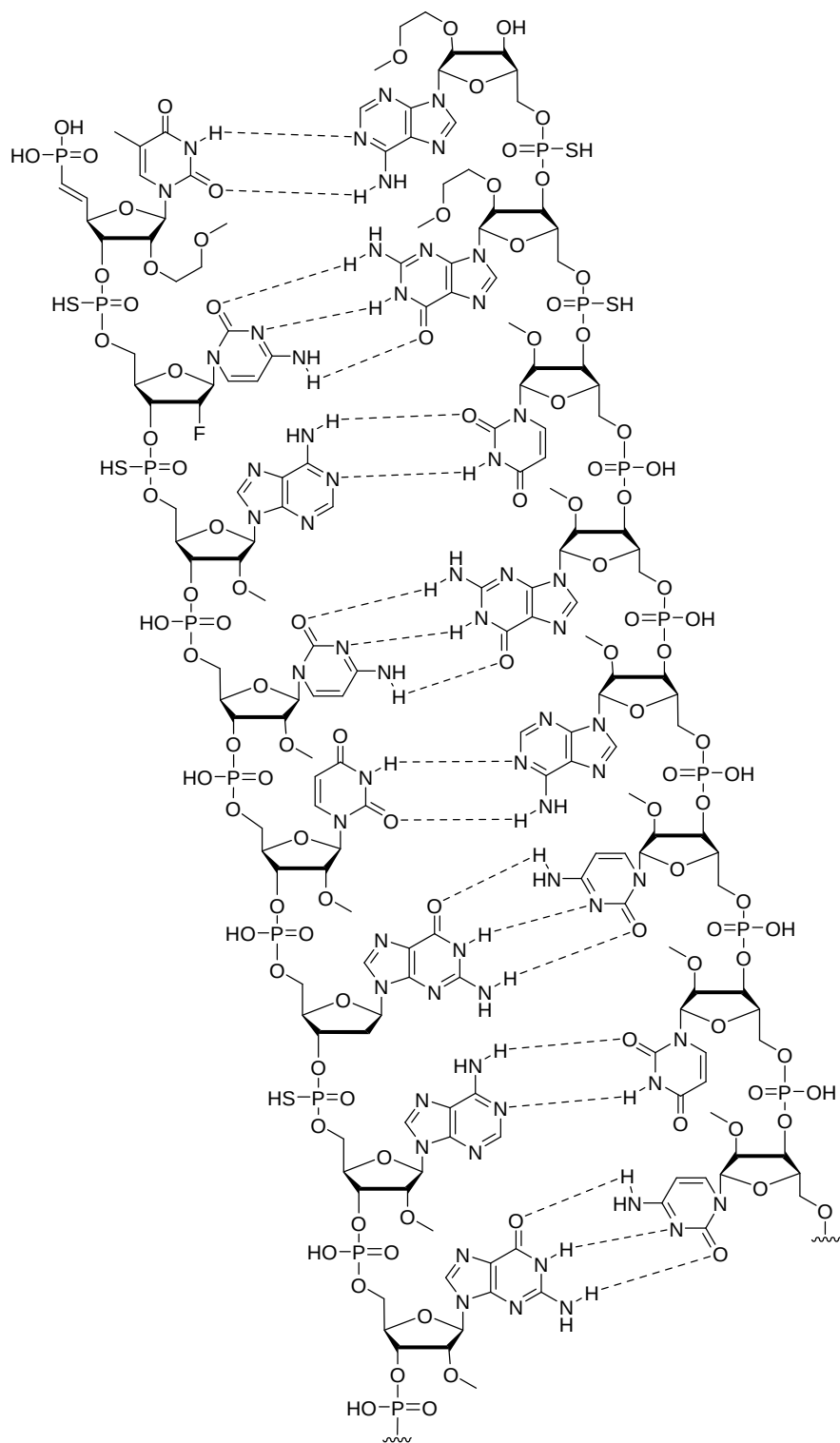
AesAesGyoGyoGyoAyoCyoAyoGfsUfoAyoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe
 (SEQ ID NO: 81),
 GysGysGyoAyoCyoAyoGfoUyoAfoUfoUfoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID
 NO: 82),
 GysGysGyoAyoCyoAyoGfoUyoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID
 NO: 83),
 GysGysGyoAyoCyoAyoGyoUfoAyoUfoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID
 NO: 84),
 GysGysGyoAyoCyoAyoGyoUyoAfoUyoUfoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy (SEQ ID
 NO: 85),
 GesGesGyoAyoCyoAyoGyoUyoAyoUfsUfoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID
 NO: 86),
 GesGesGyoAyoCyoAyoGyoUyoAfsUfoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGesAe (SEQ ID
 NO: 87),
 TdoAysAysGyoGyoGyoAyoCfoAyoGfoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGys
 Ay (SEQ ID NO: 88), y
 AysAysGyoGyoGyoAyoCfoAyoGfoUfoAfoUyoUyoCyoUyoCyoAyoGyoUysGysAy
 (SEQ ID NO: 89), en donde:

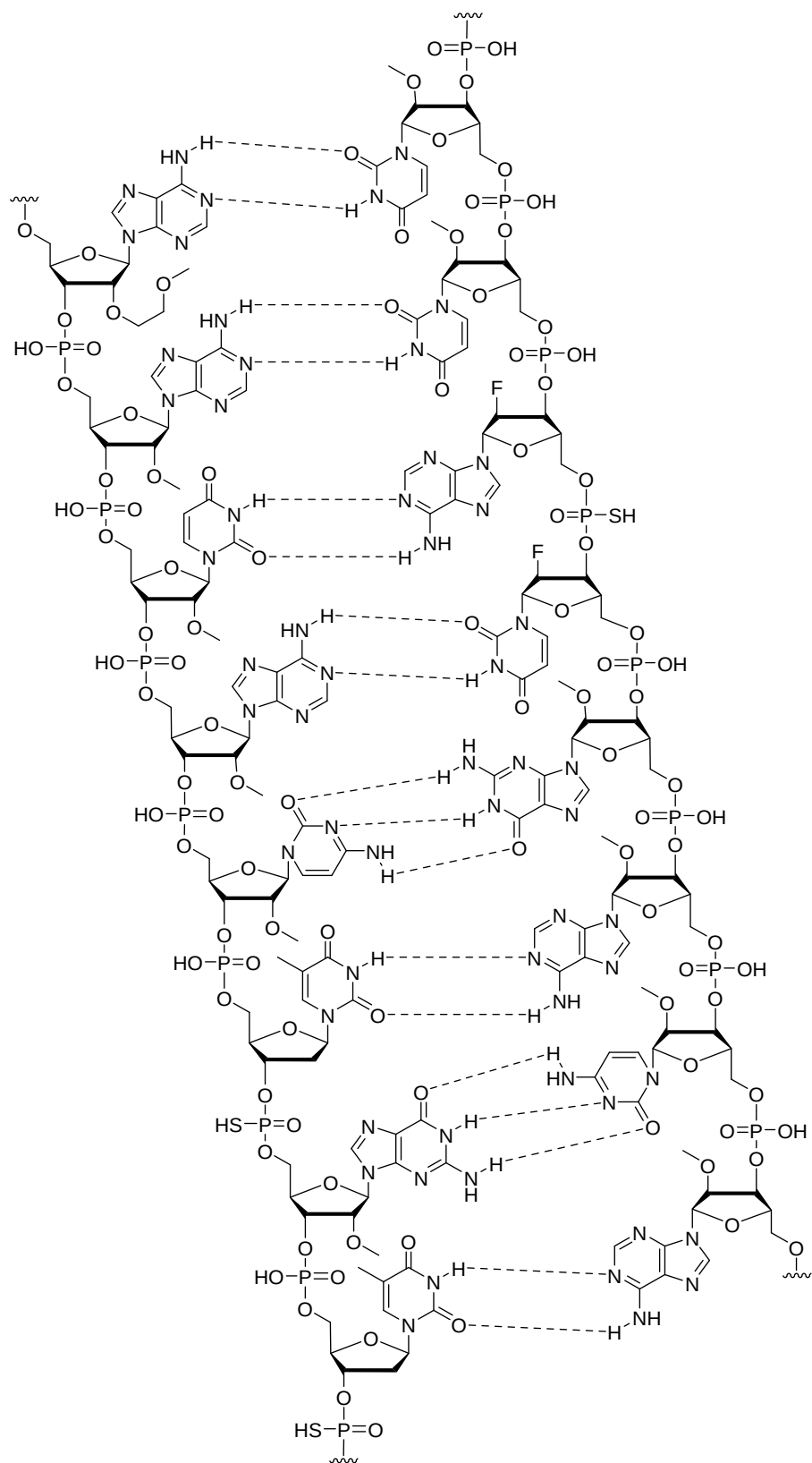
A = una nucleobase de adenina,
 C = una nucleobase de citosina,
 G = una nucleobase de guanina,
 T = una nucleobase de timina,
 U = una nucleobase de uracilo,
 d = una fracción de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo,
 e = una fracción de azúcar 2'-MOE,
 f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
 y = una fracción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

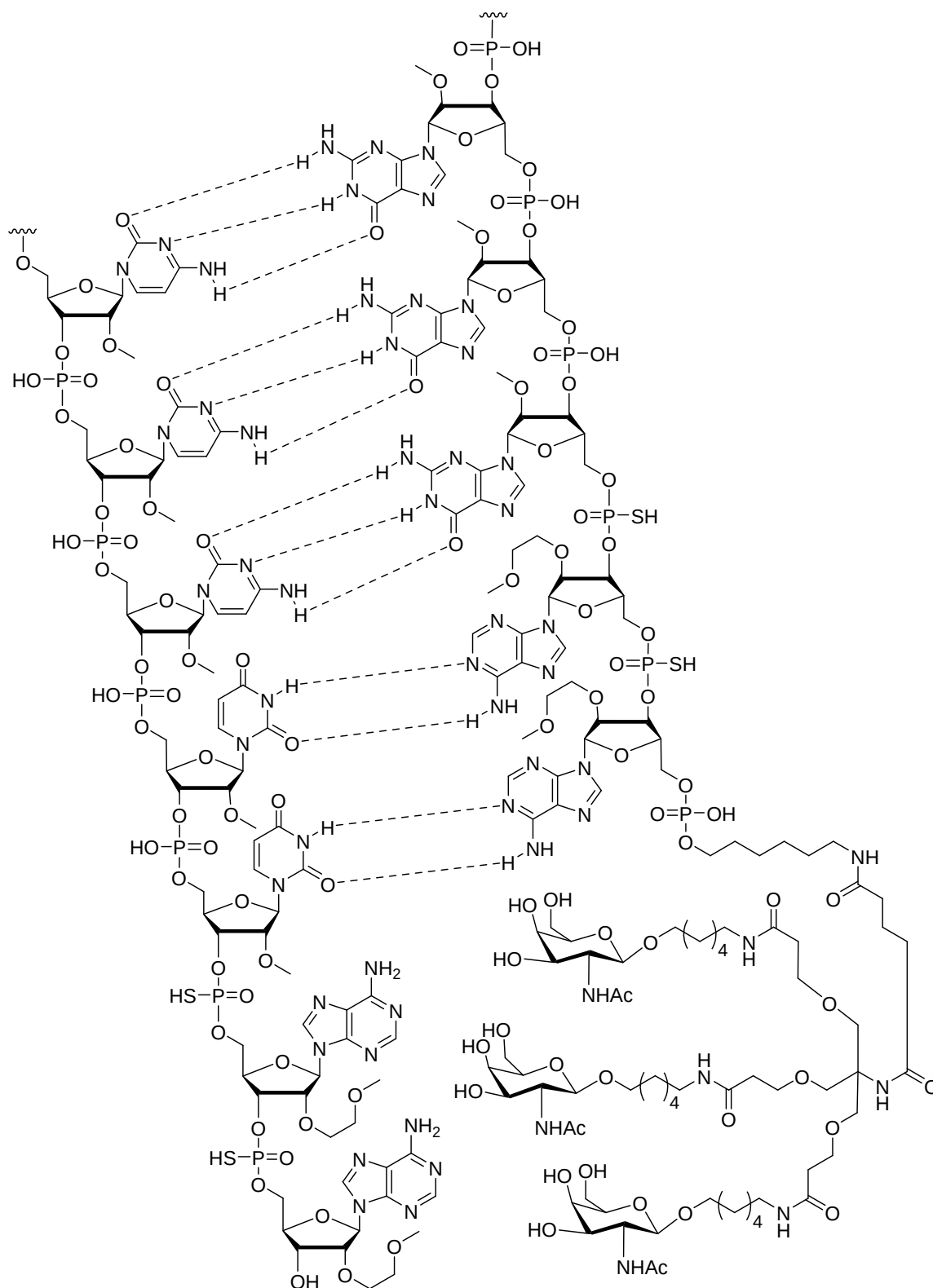
99. Un dúplex oligomérico que comprende un compuesto oligomérico de la reivindicación 96 y un compuesto oligomérico de la reivindicación 97.

100. Un dúplex oligomérico que comprende un compuesto oligomérico de la reivindicación 96 y un compuesto oligomérico de la reivindicación 98.

101. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:

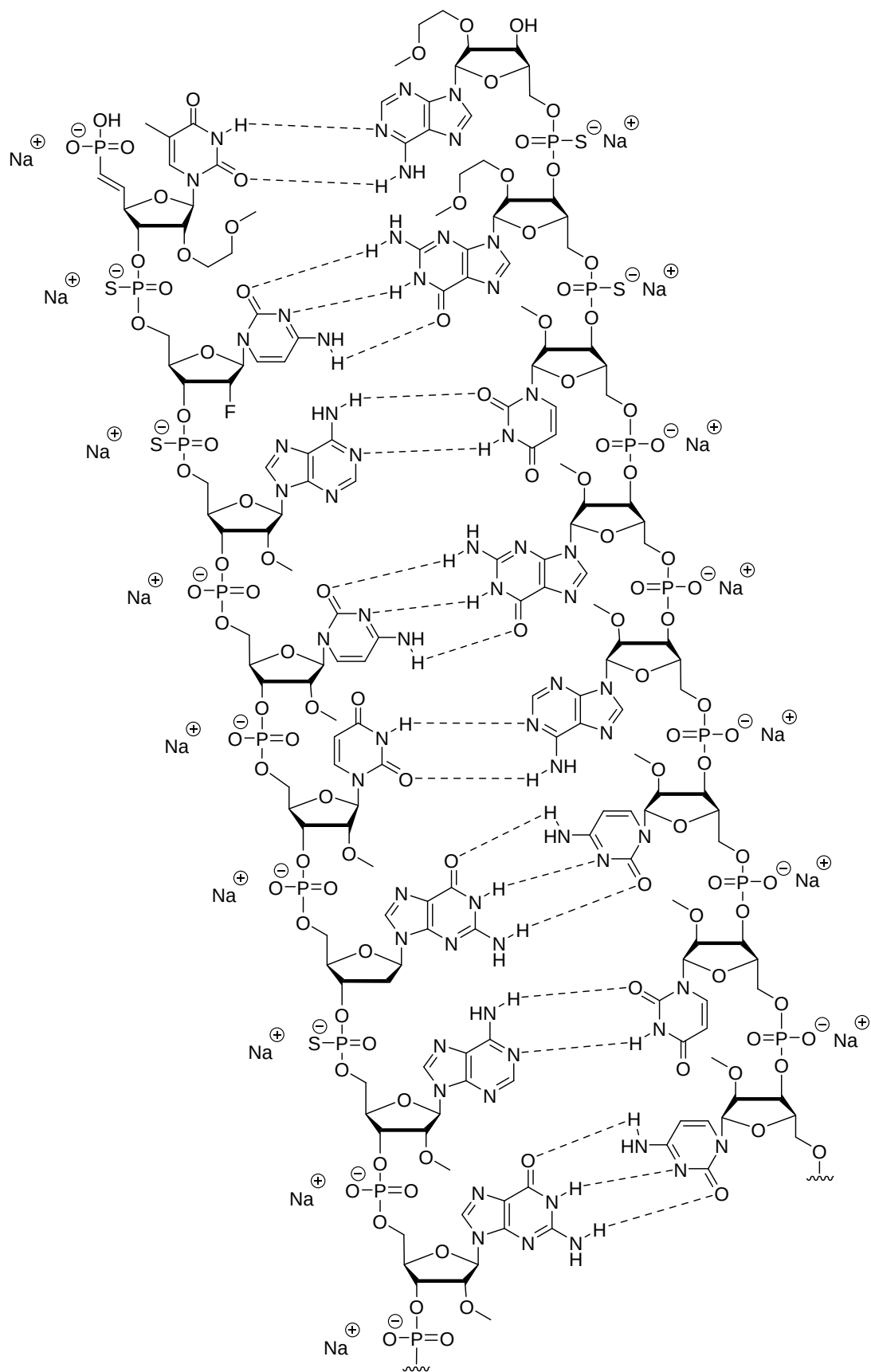


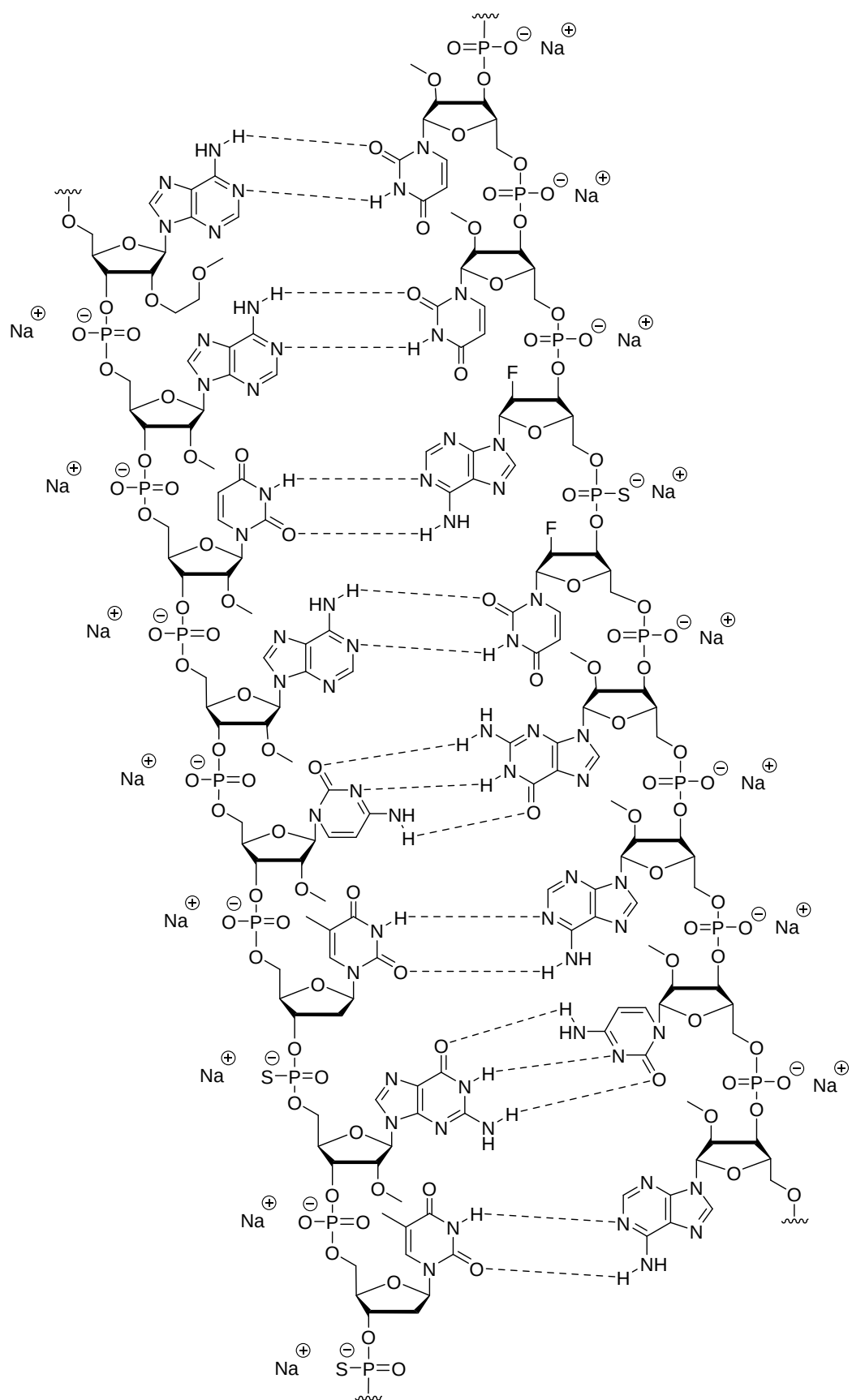


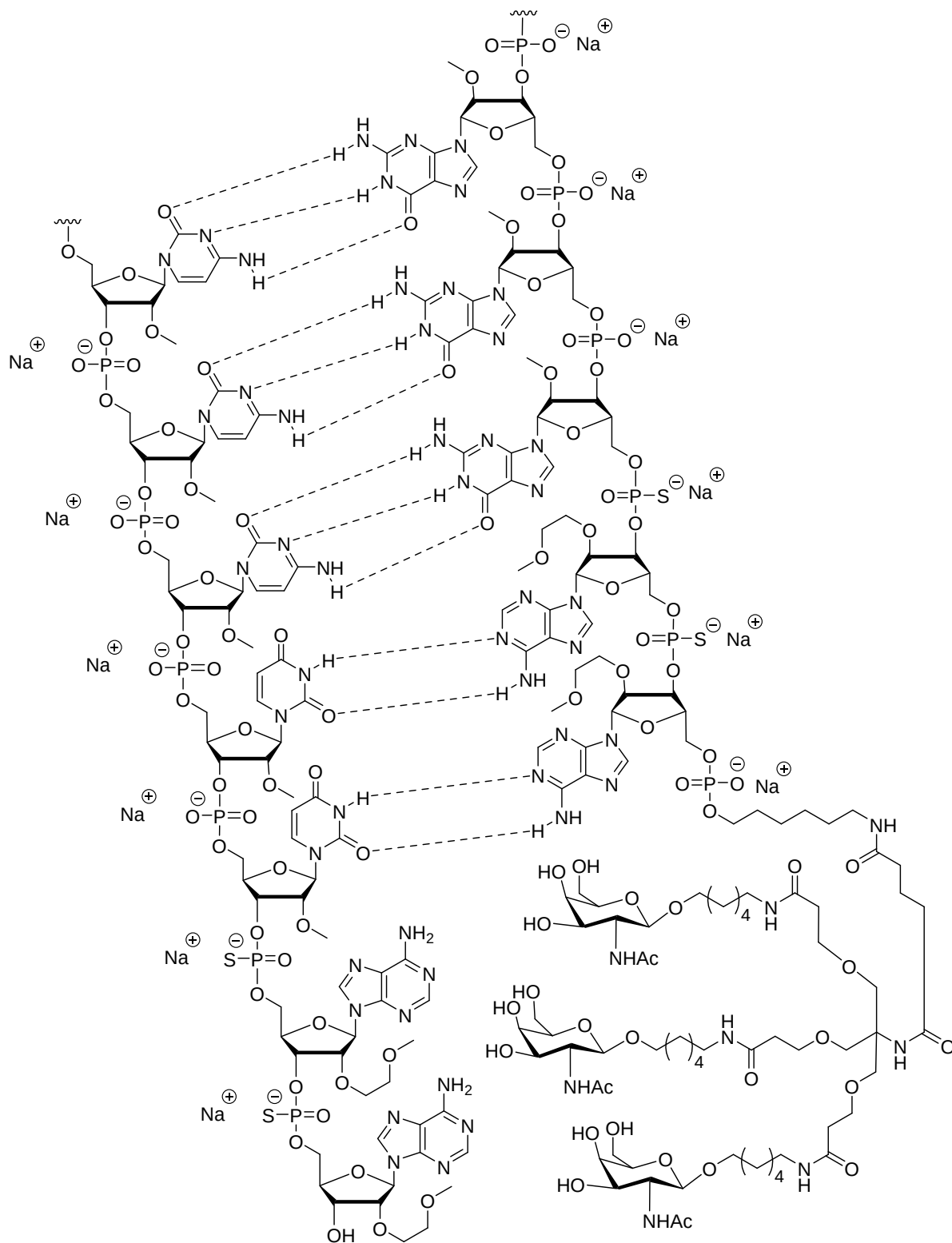


(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 40), o un ion o sal de estos.
 102. El dúplex oligomérico de la reivindicación 101, que es la sal de sodio o sal de potasio.

103. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:

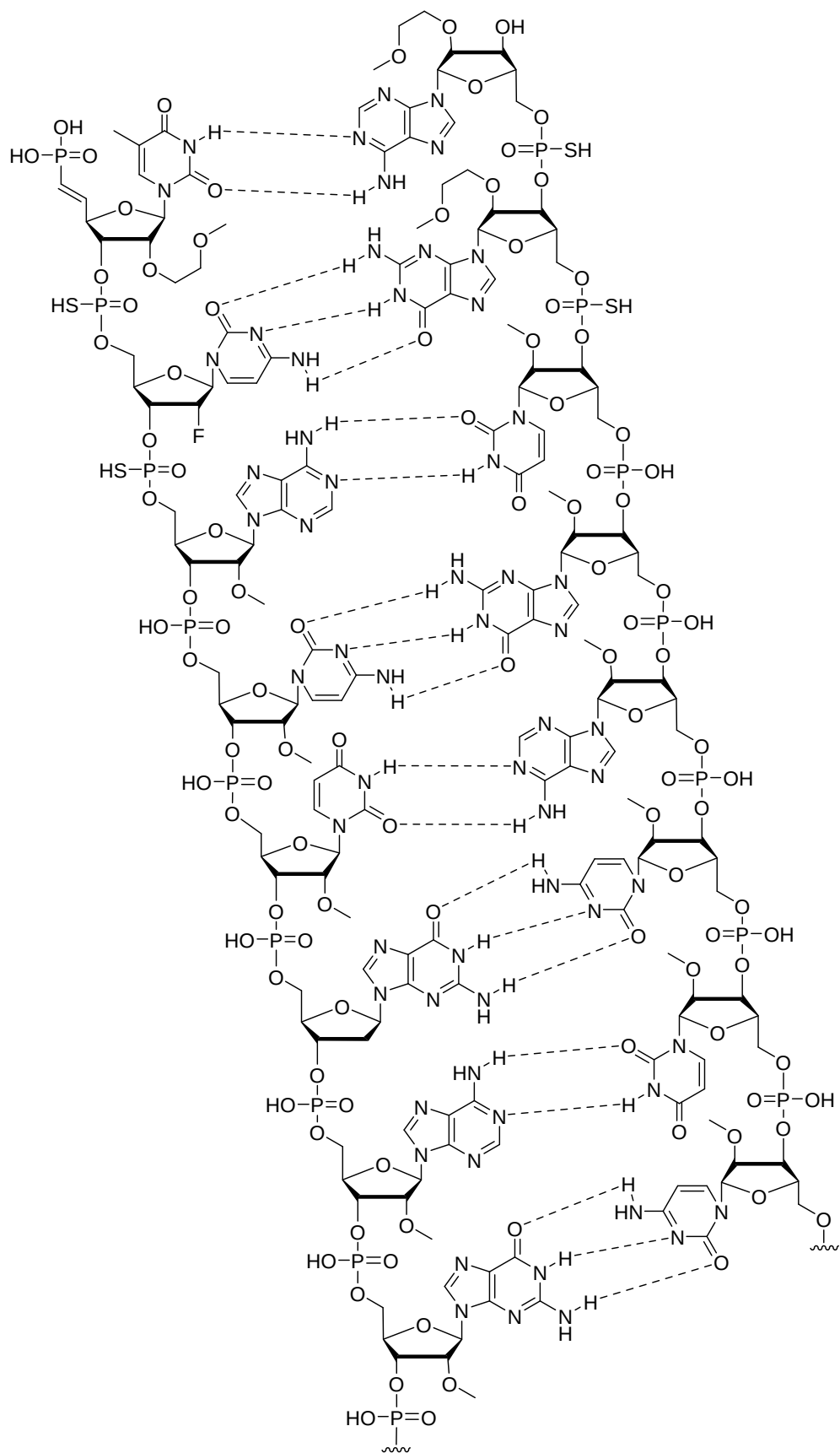


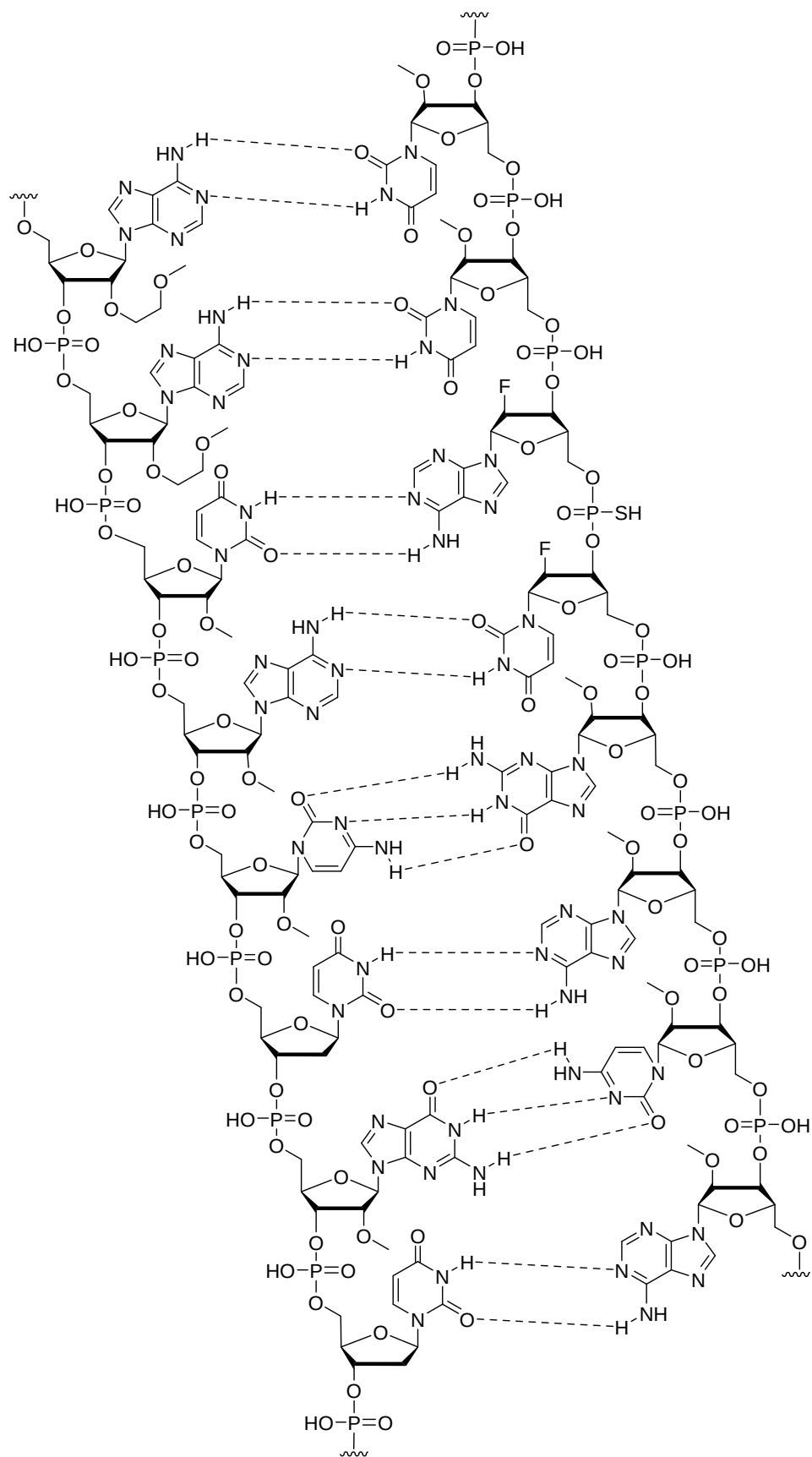


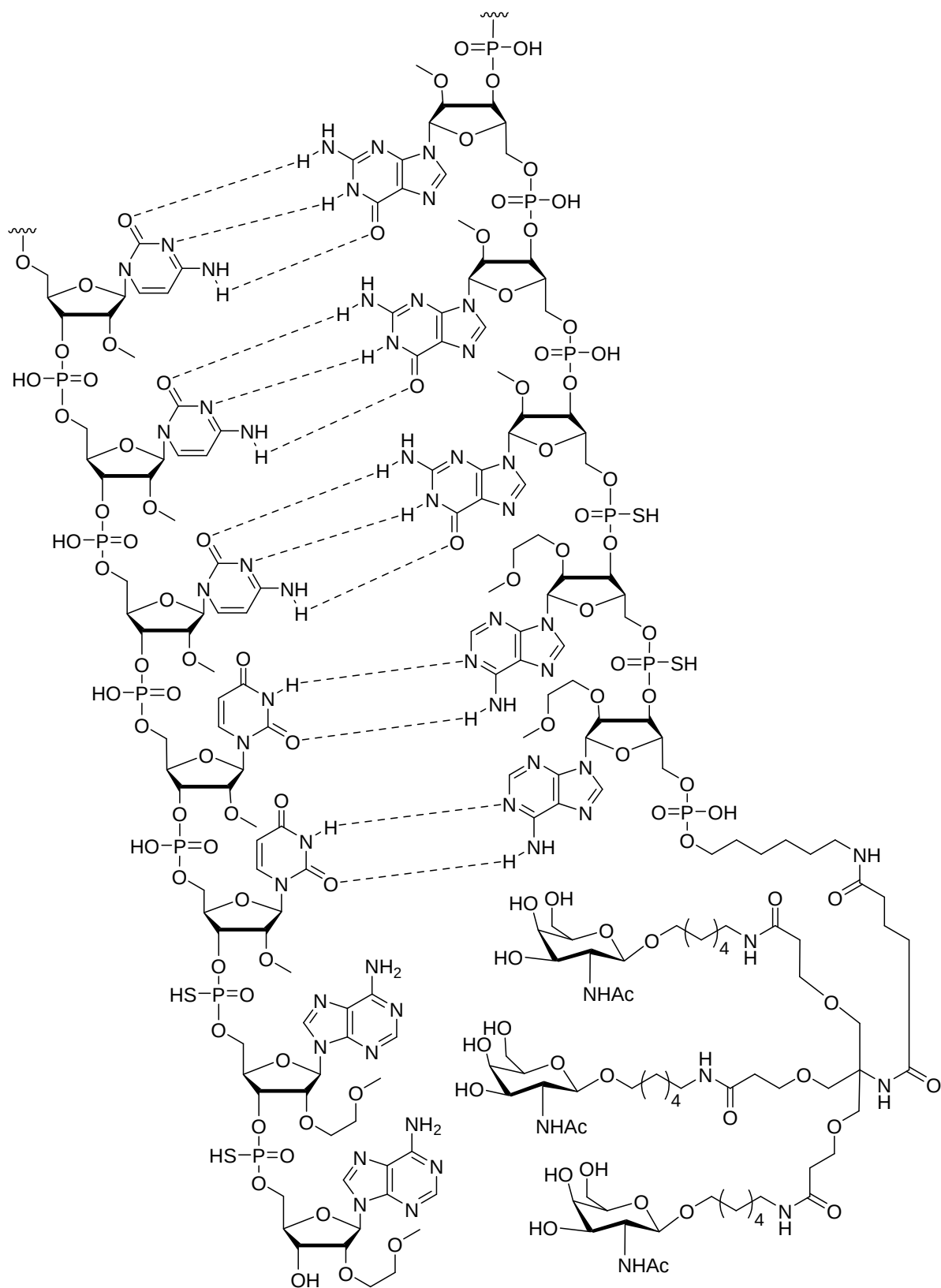


(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 40).

104. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:



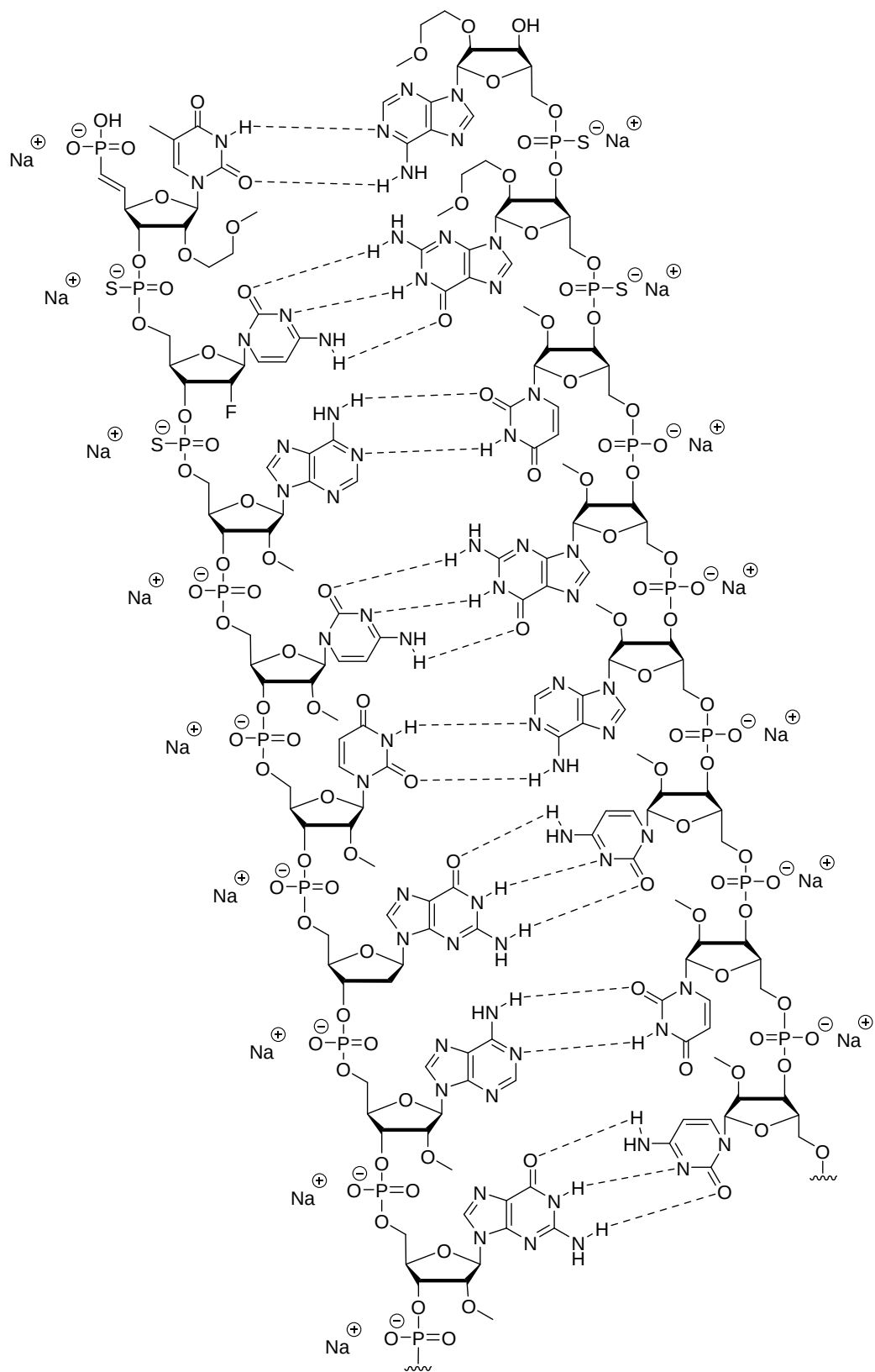


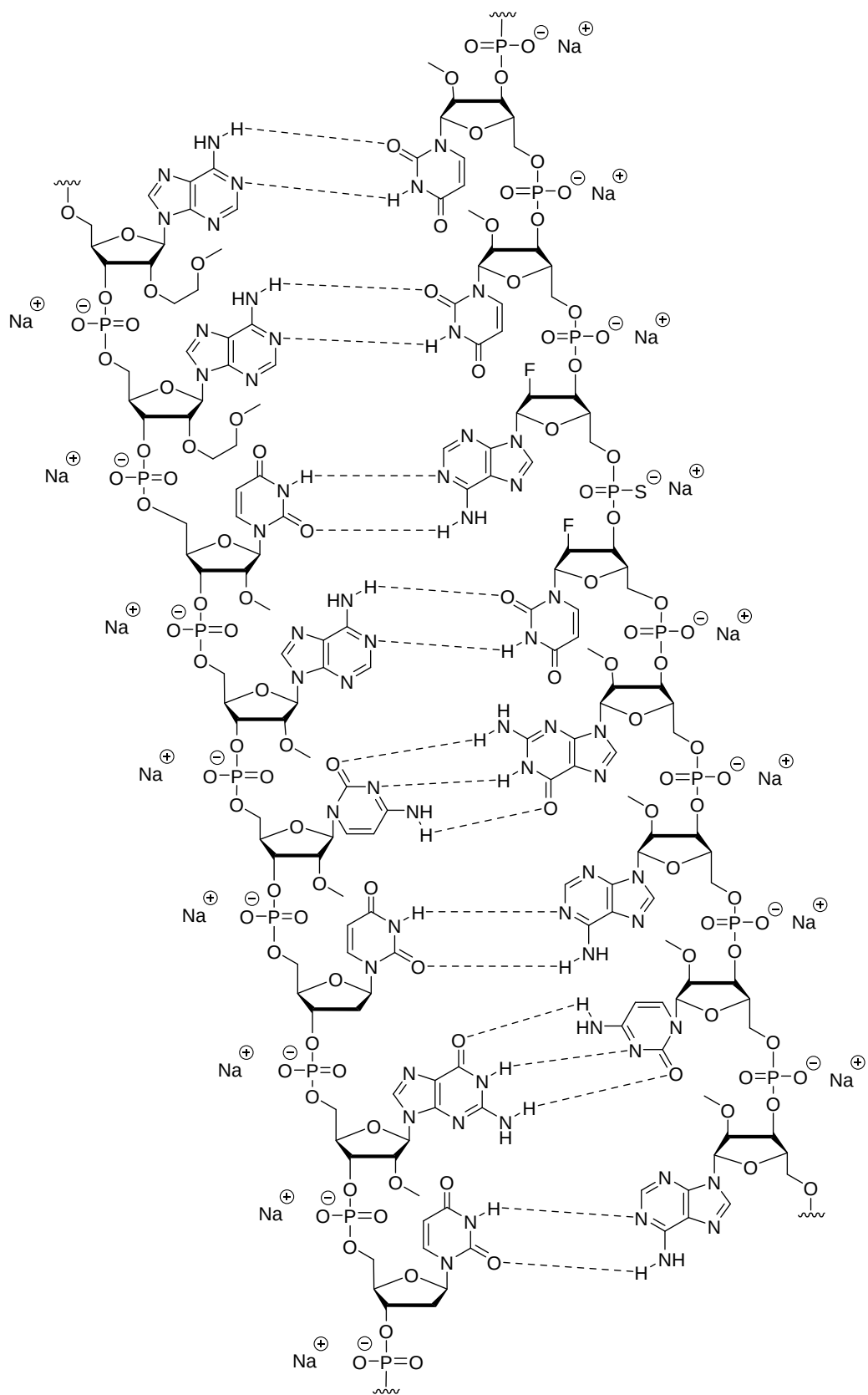


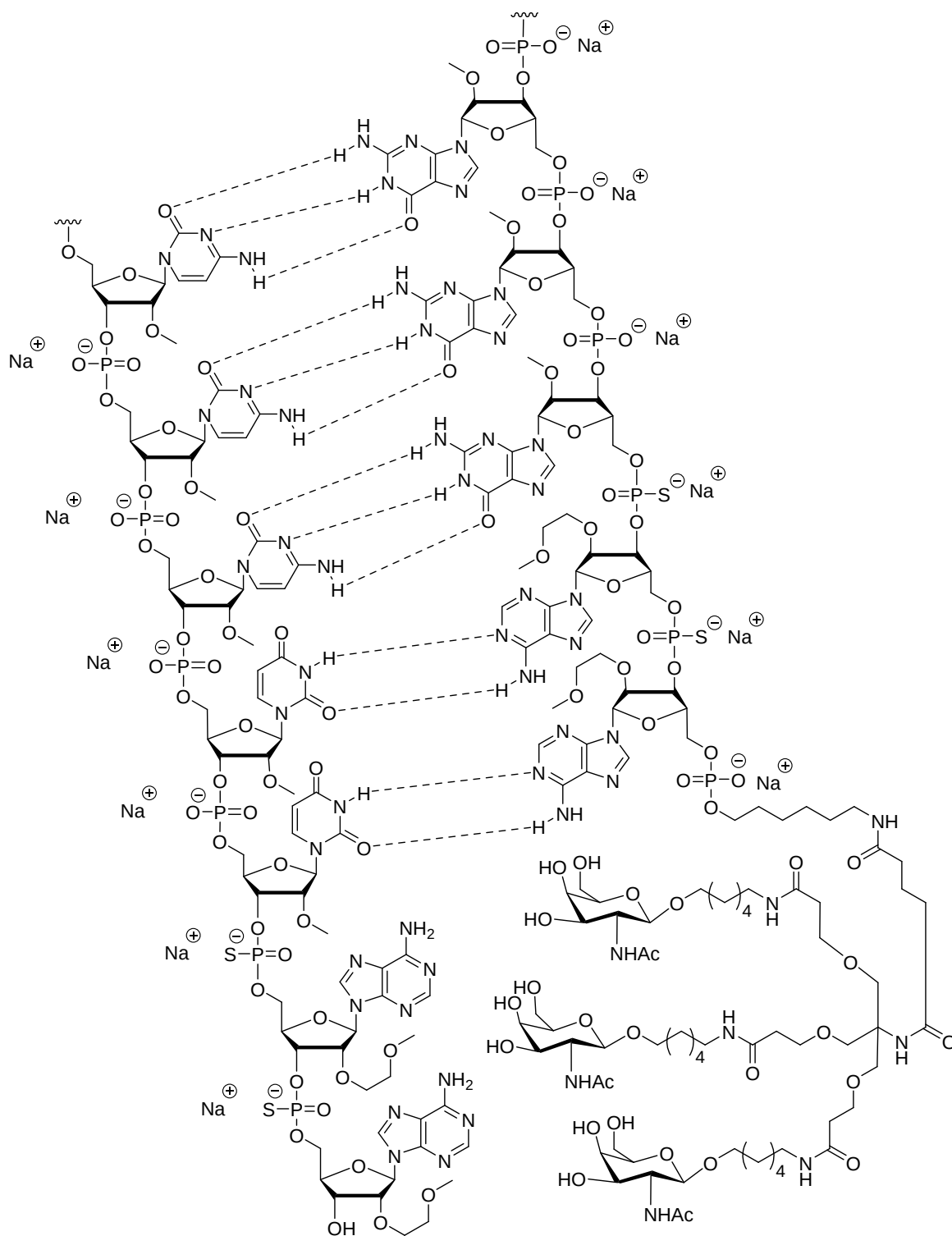
(SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 40), o un ion o sal de estos.

105. El dúplex oligomérico de la reivindicación 104, que es la sal de sodio o sal de potasio.

106. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:

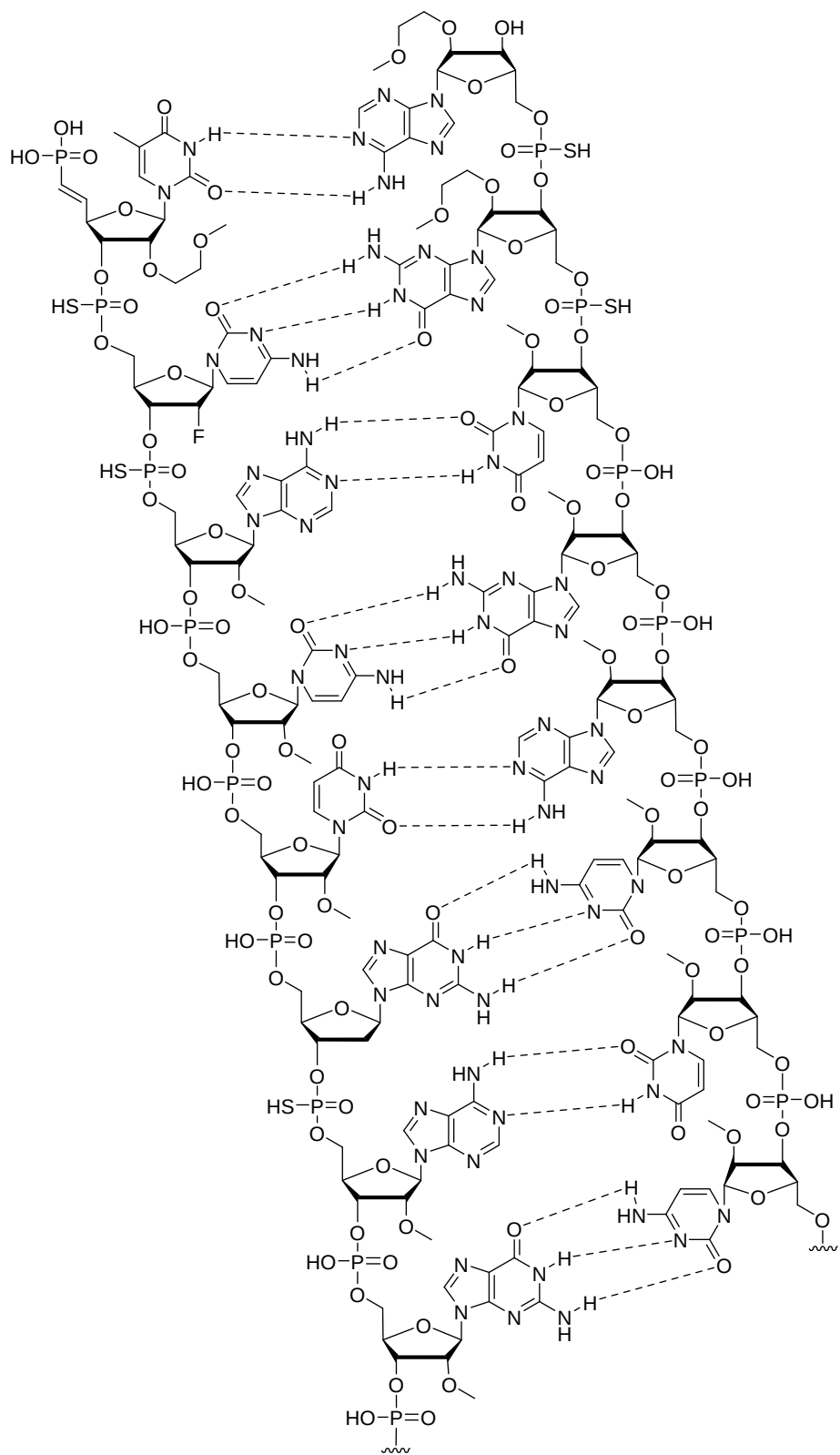


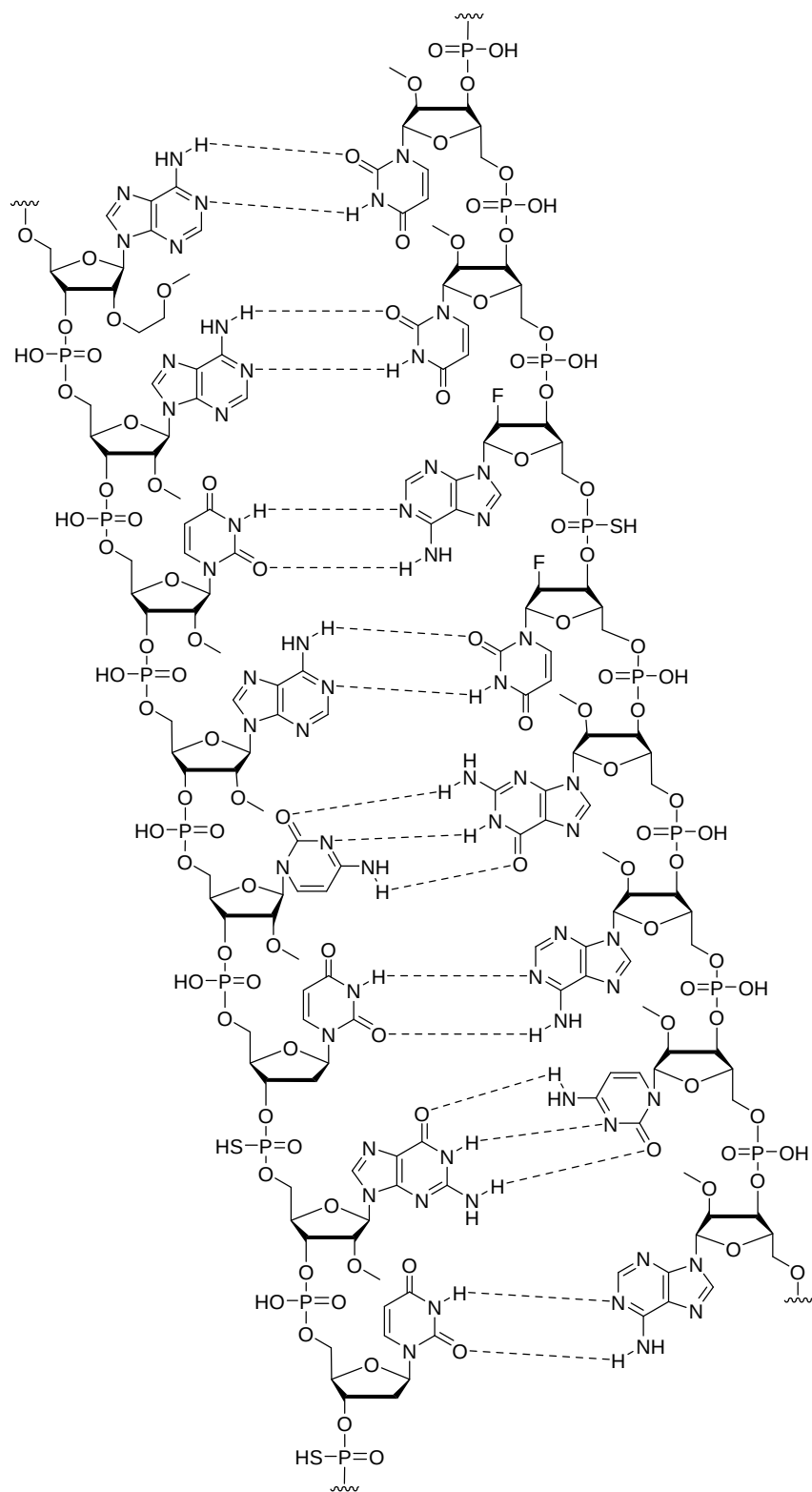


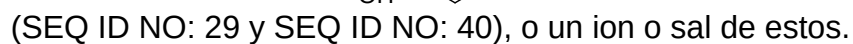


(SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 40).

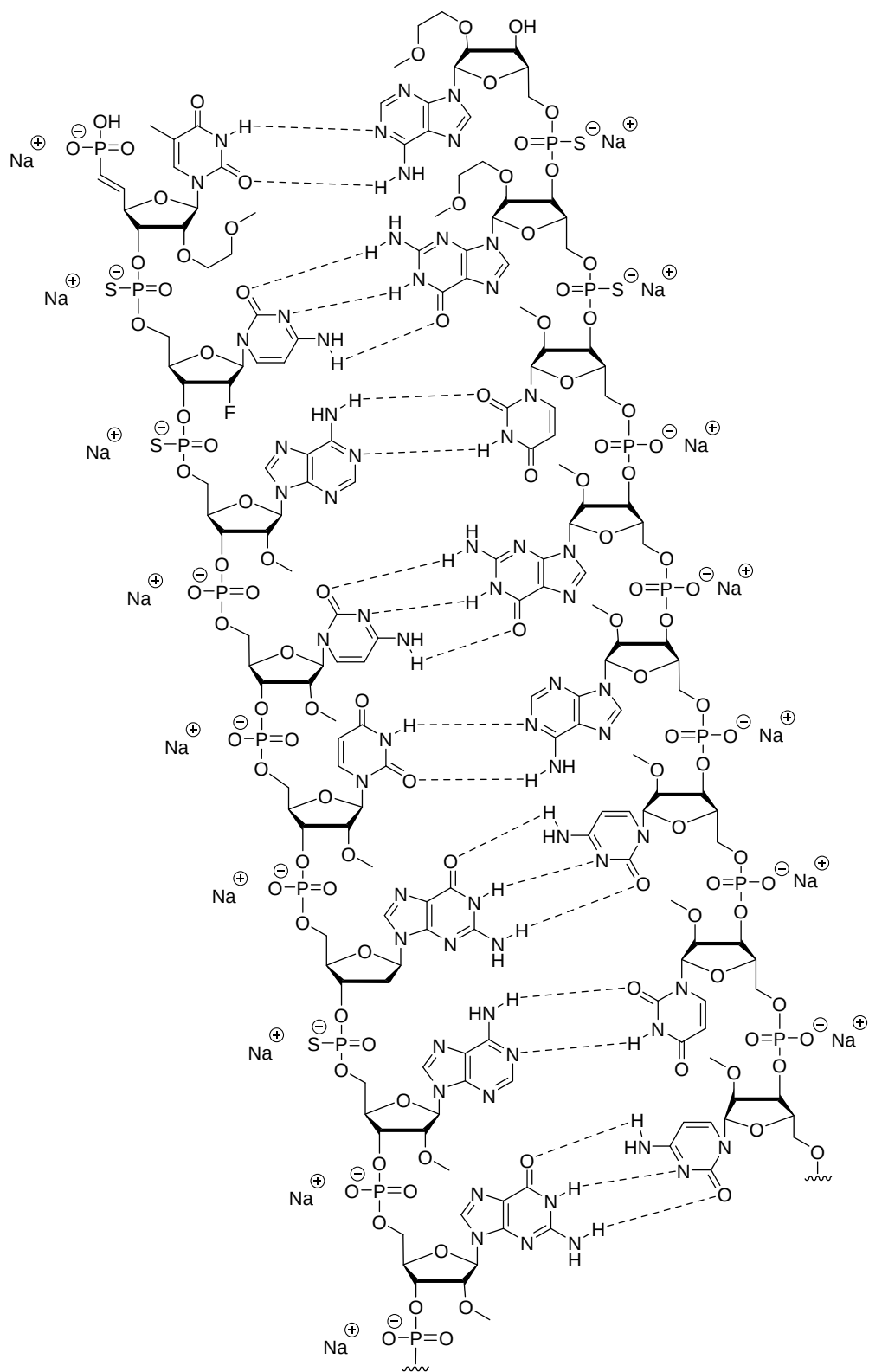
107. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:

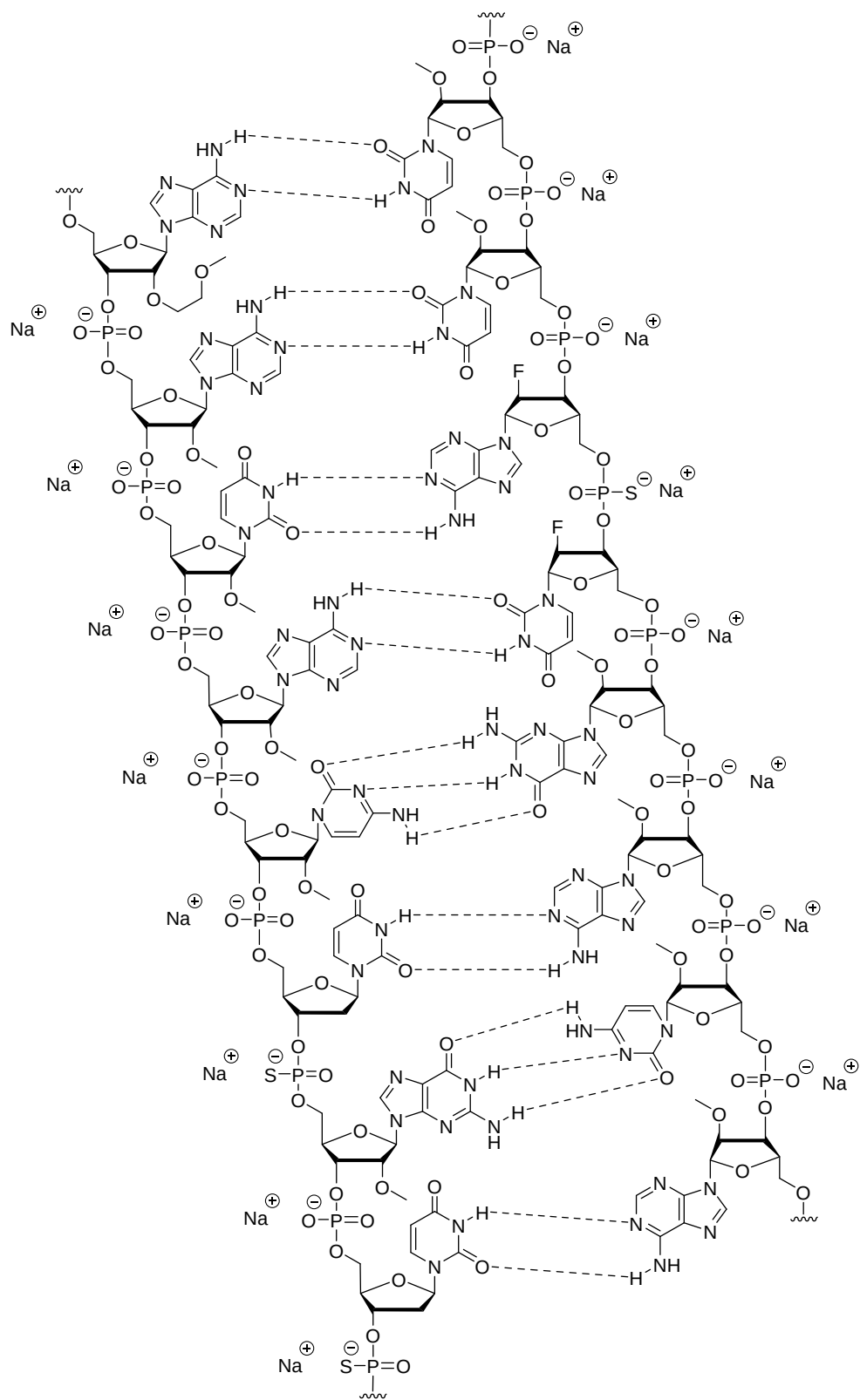


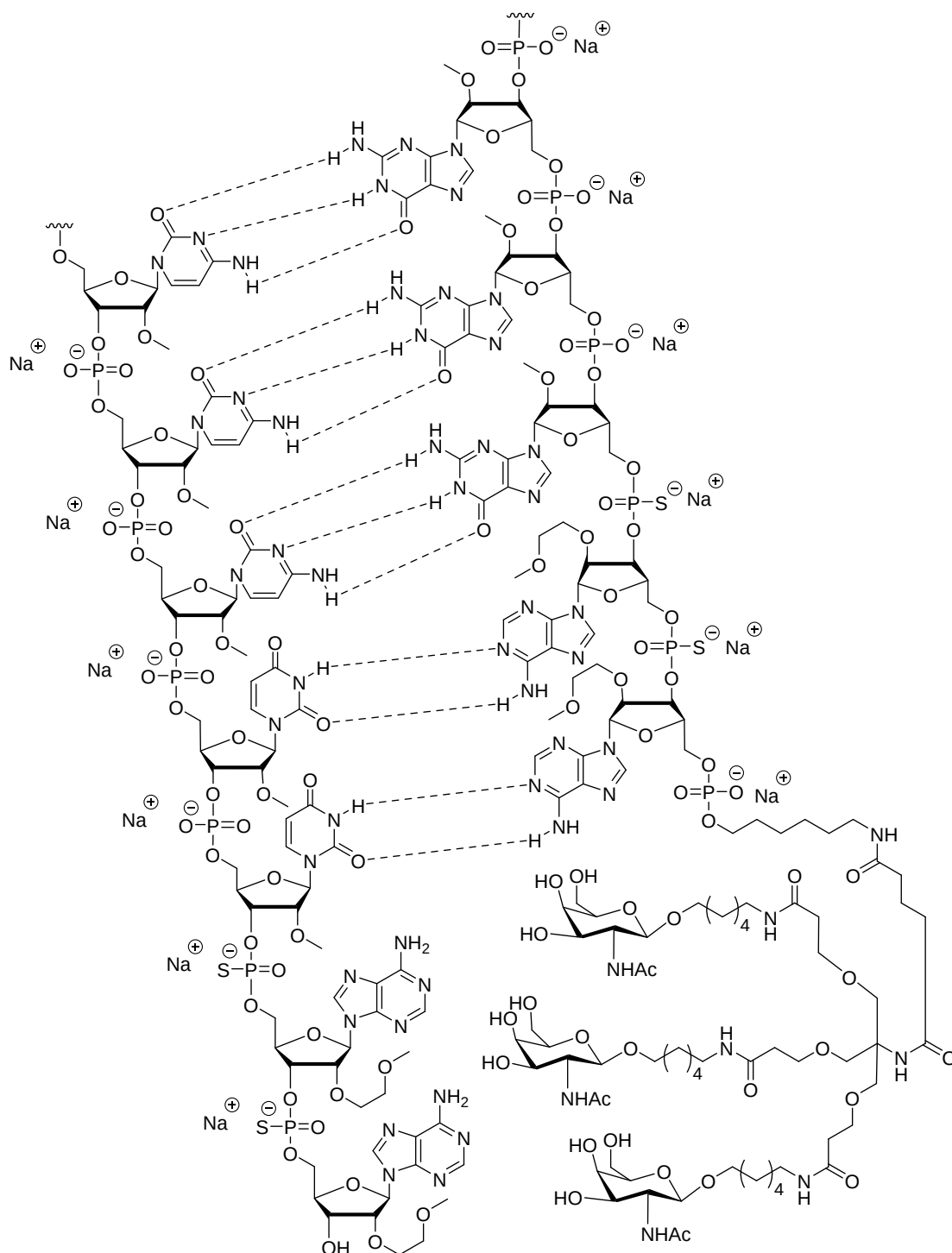




109. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:

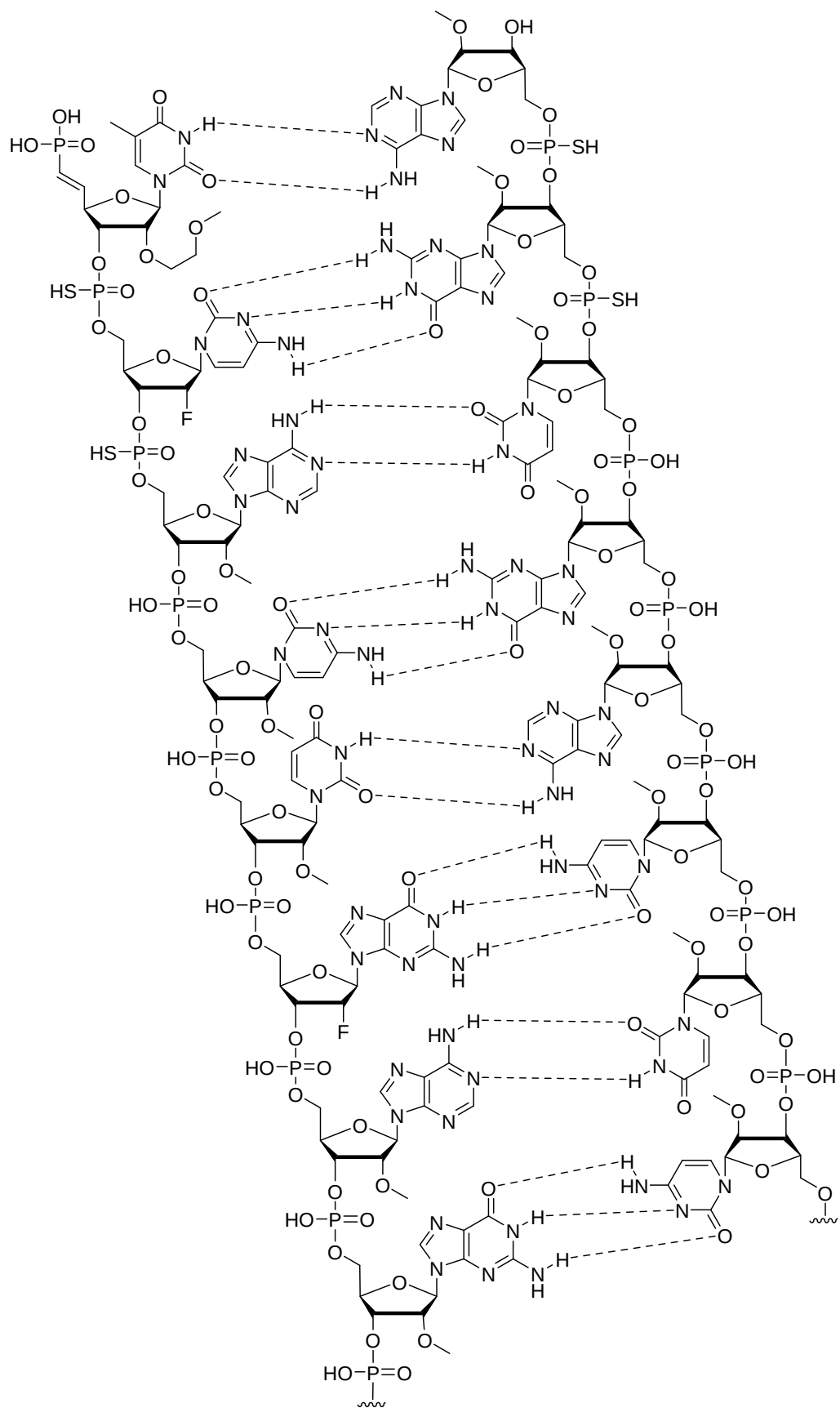


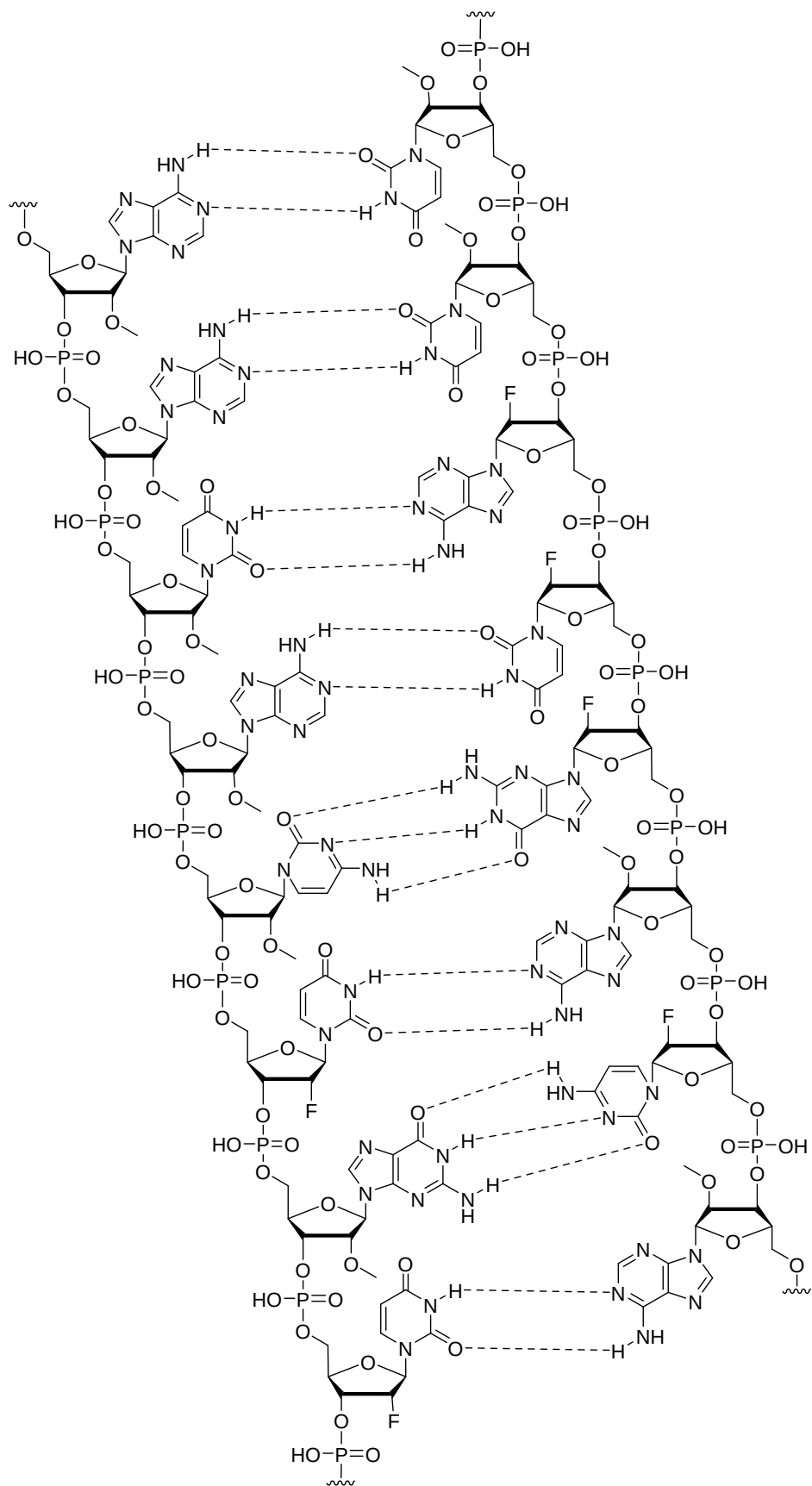


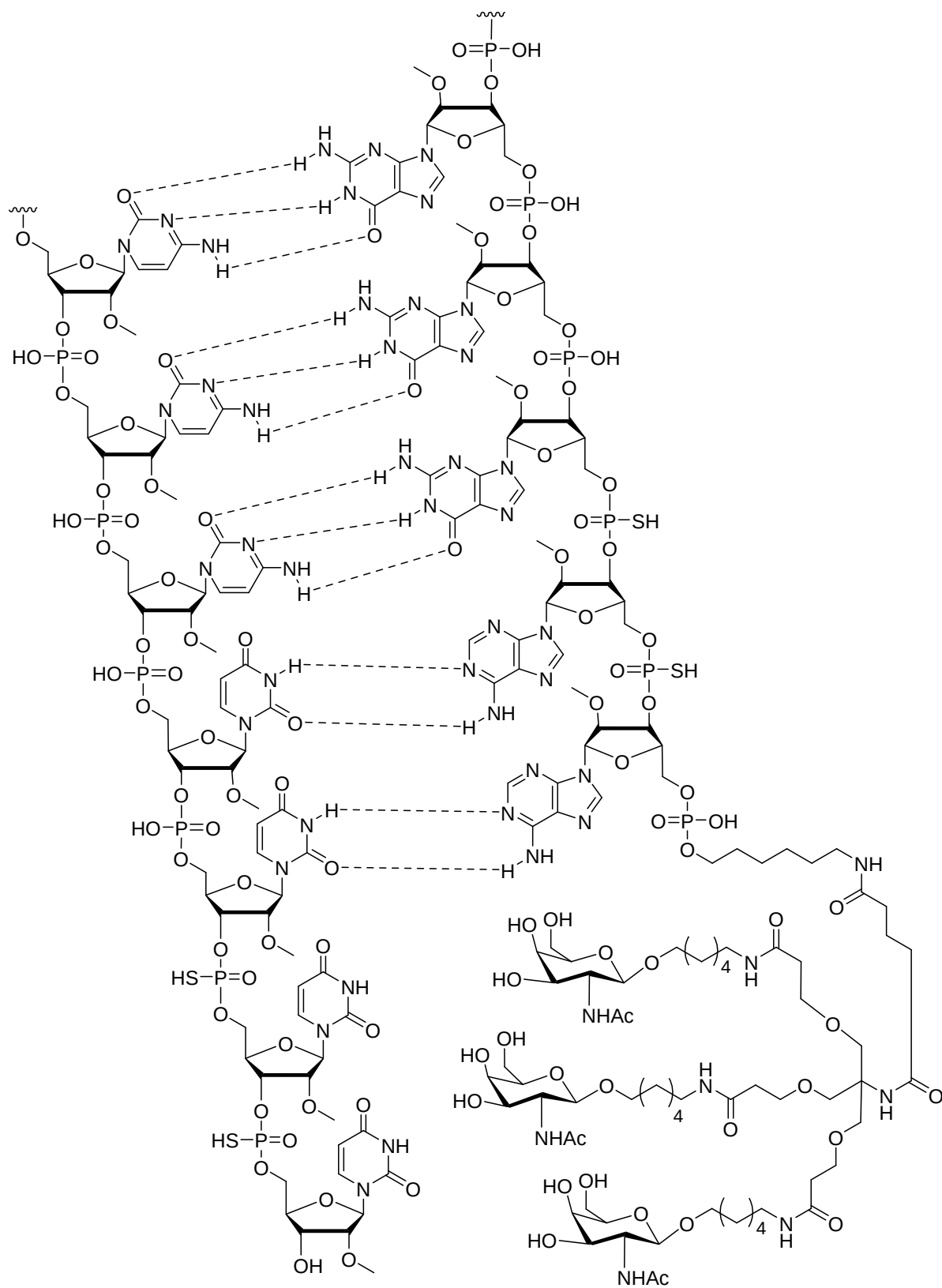


(SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 40).

110. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:



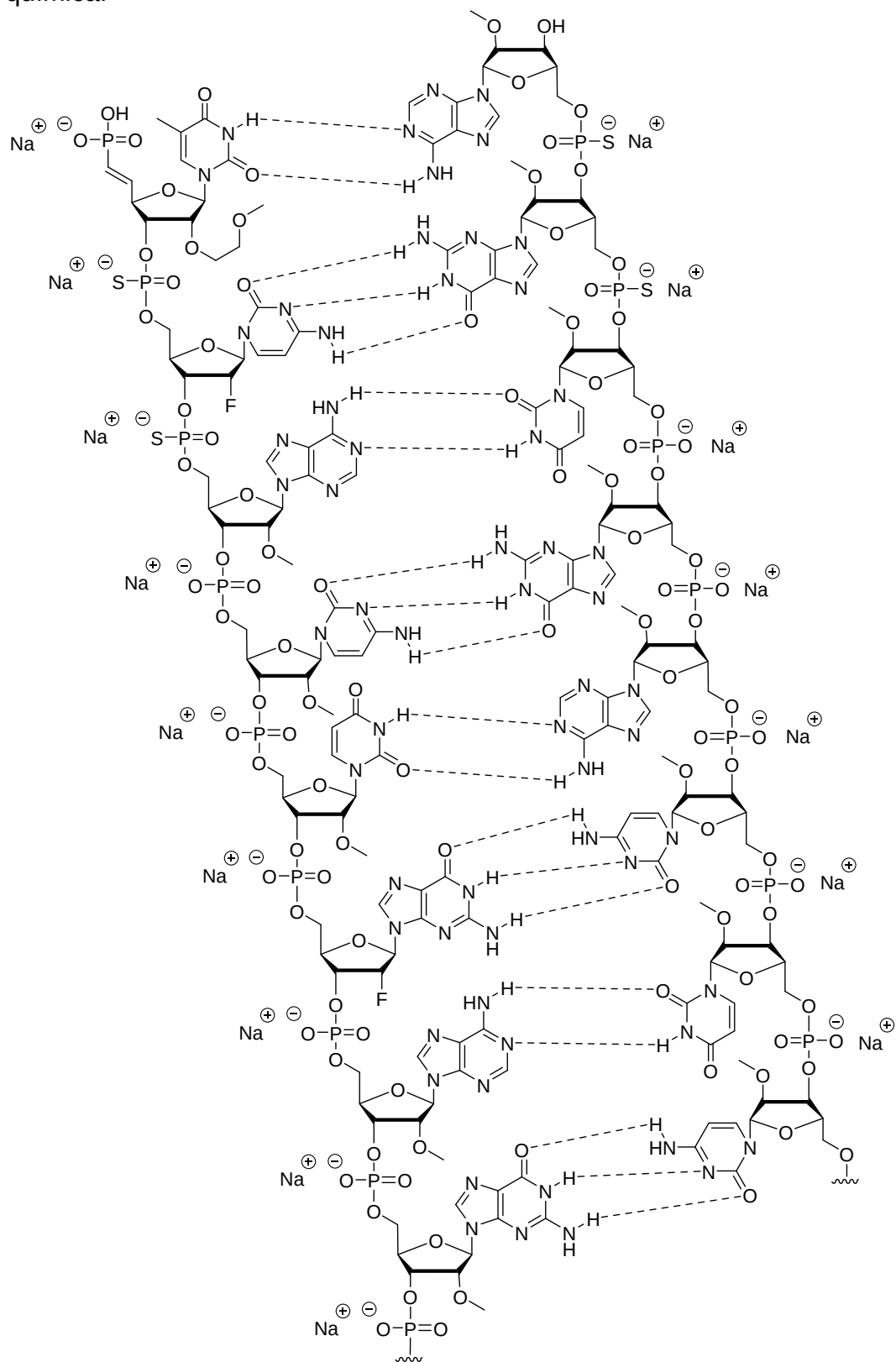


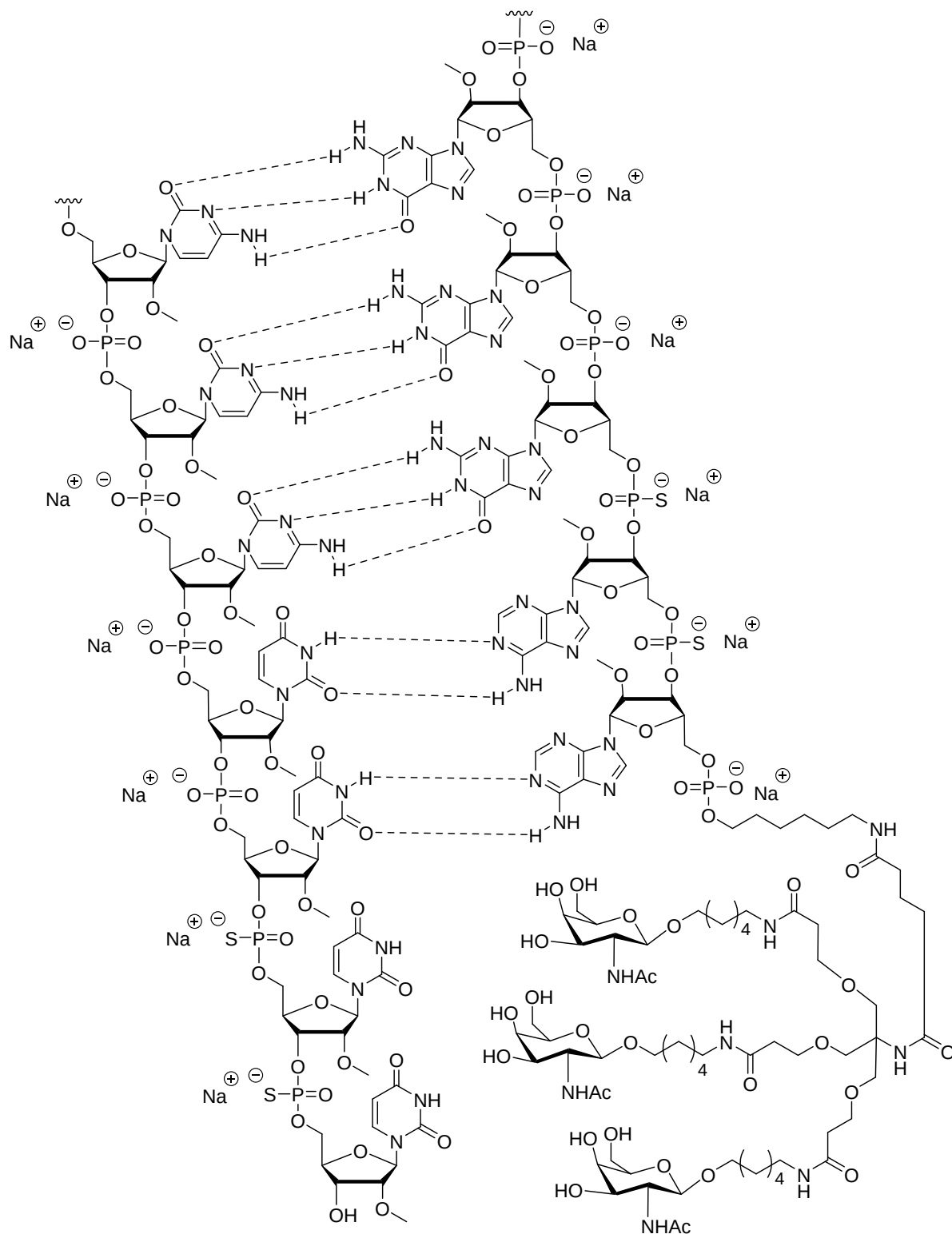


(SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 35), o un ion o sal de estos.

111. El dúplex oligomérico de la reivindicación 110, que es la sal de sodio o sal de potasio.

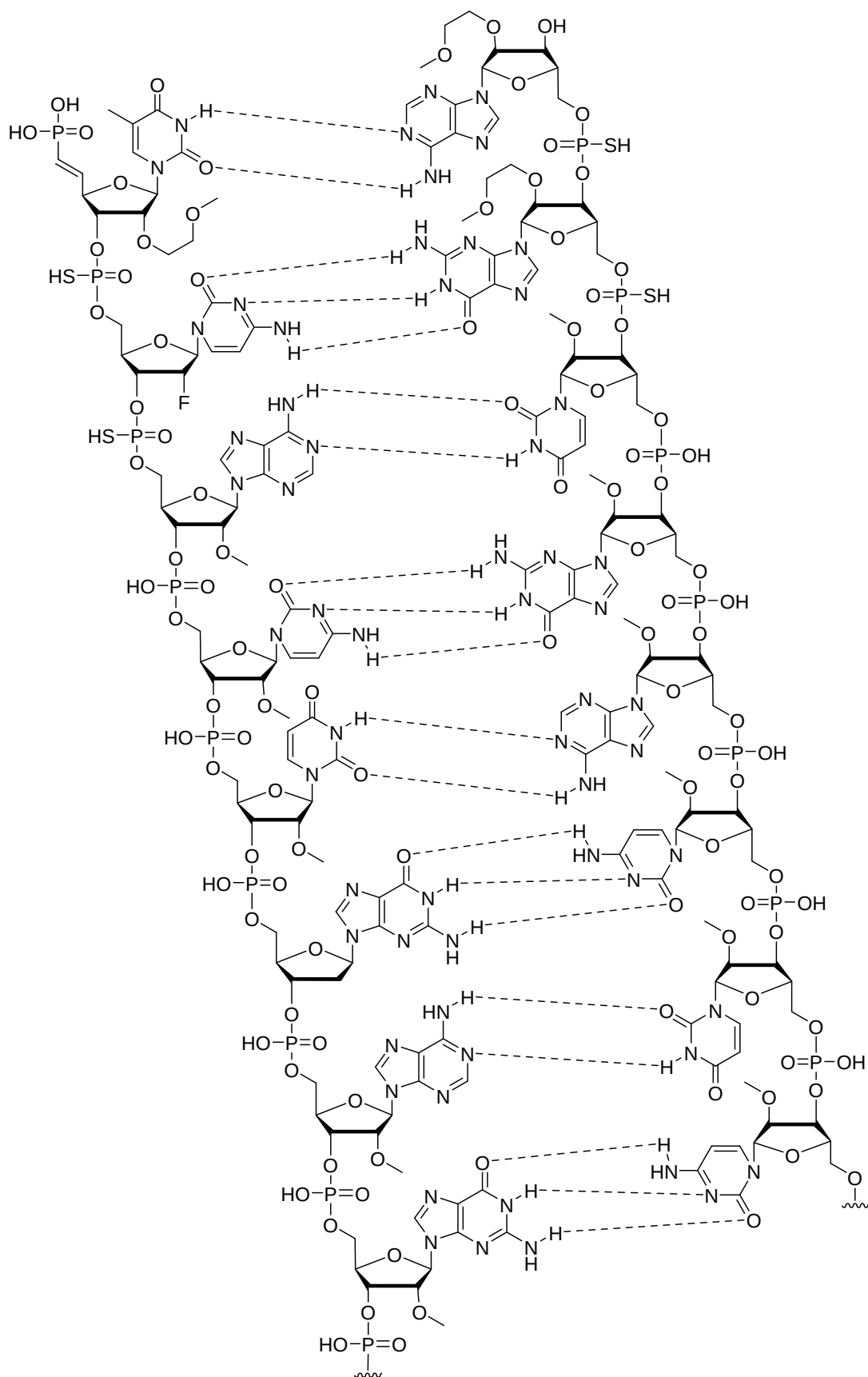
112. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:

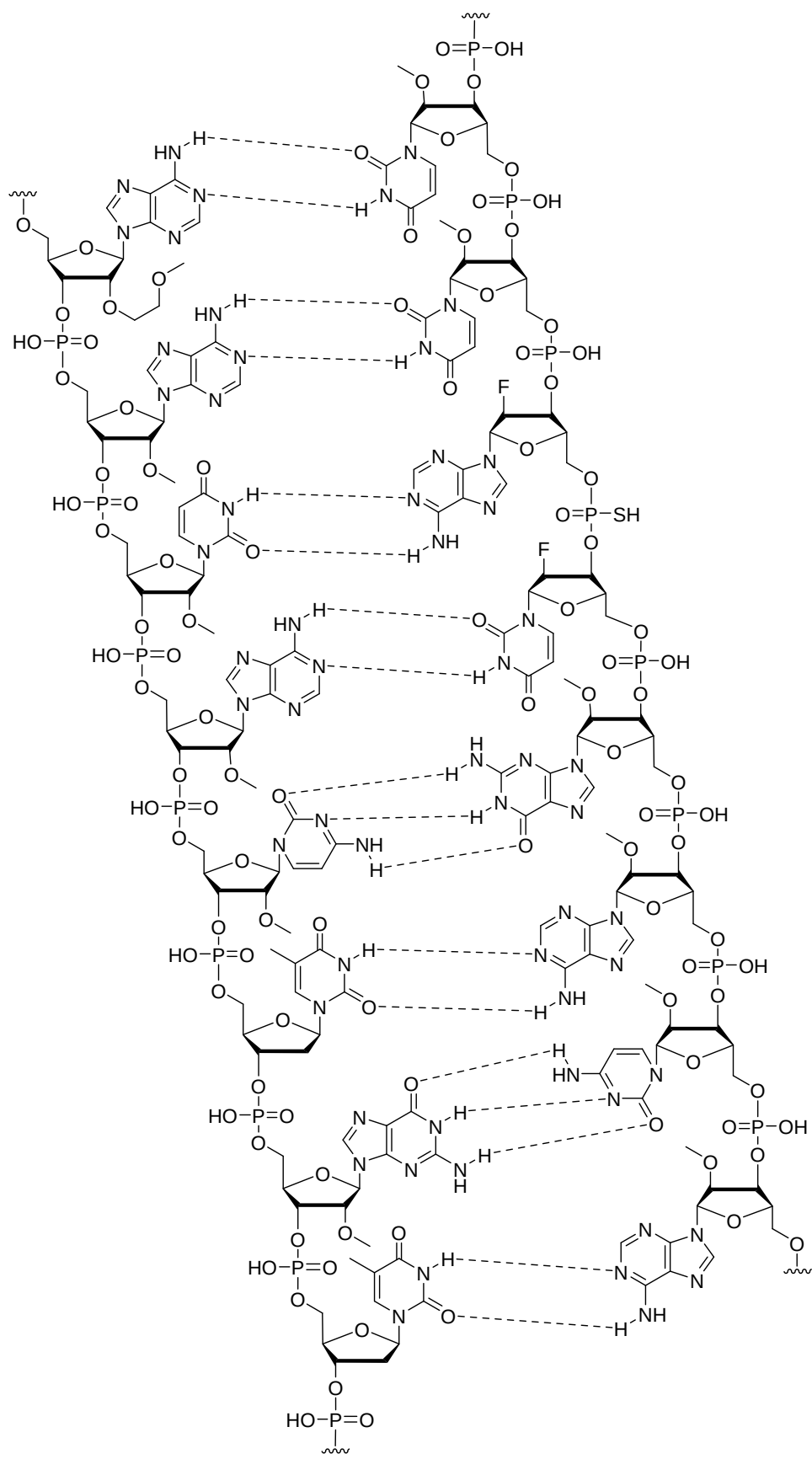


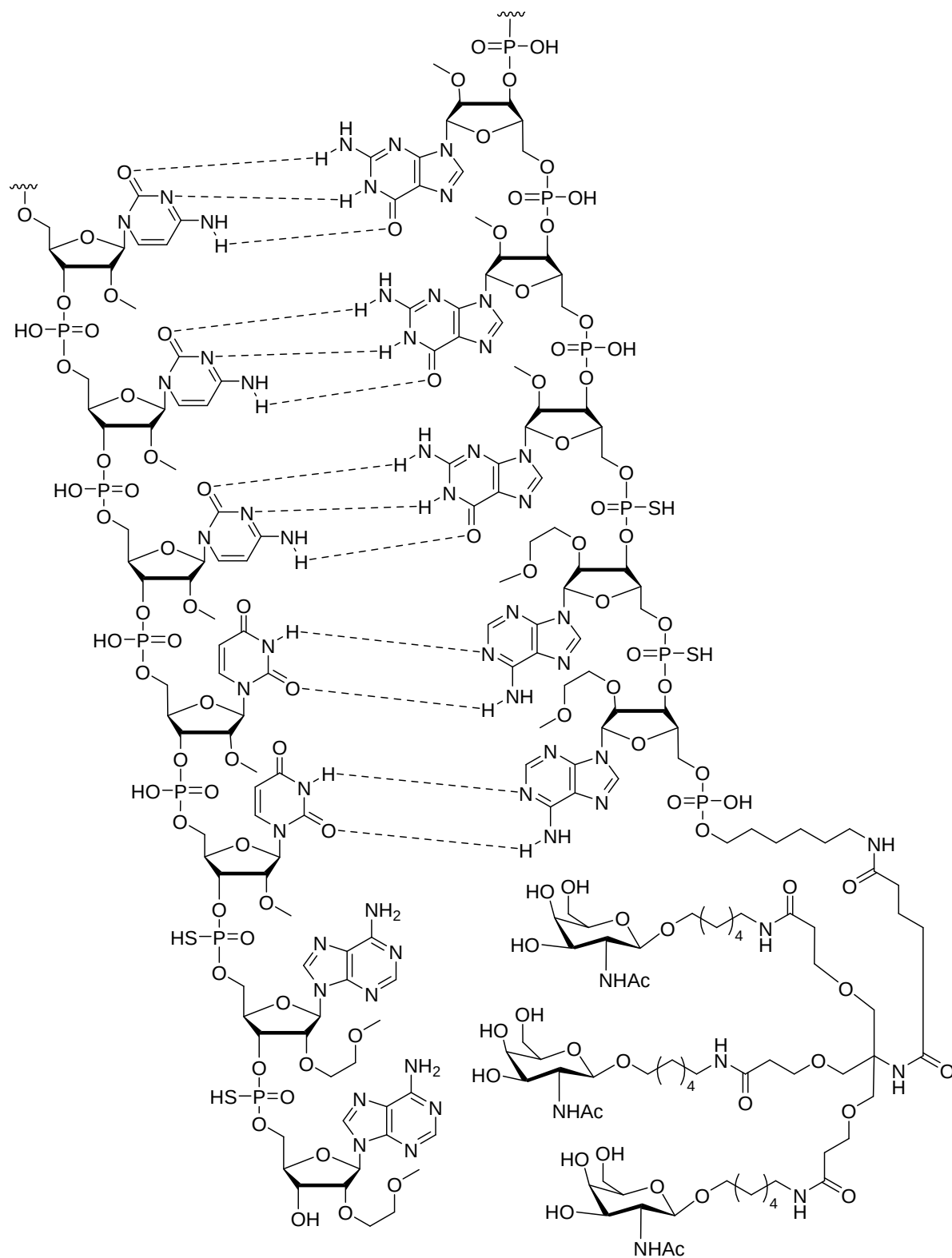


(SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 35).

113. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:



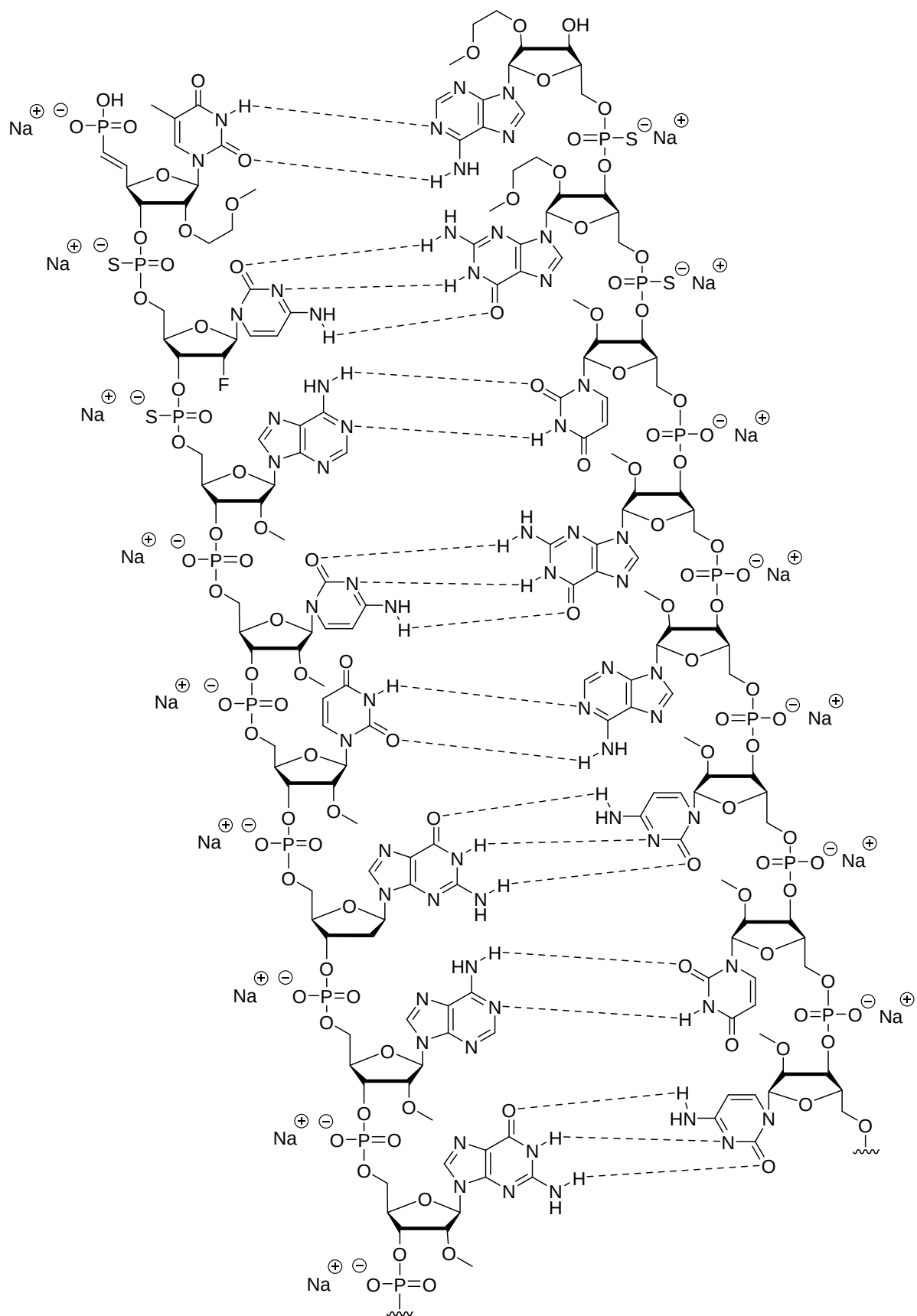


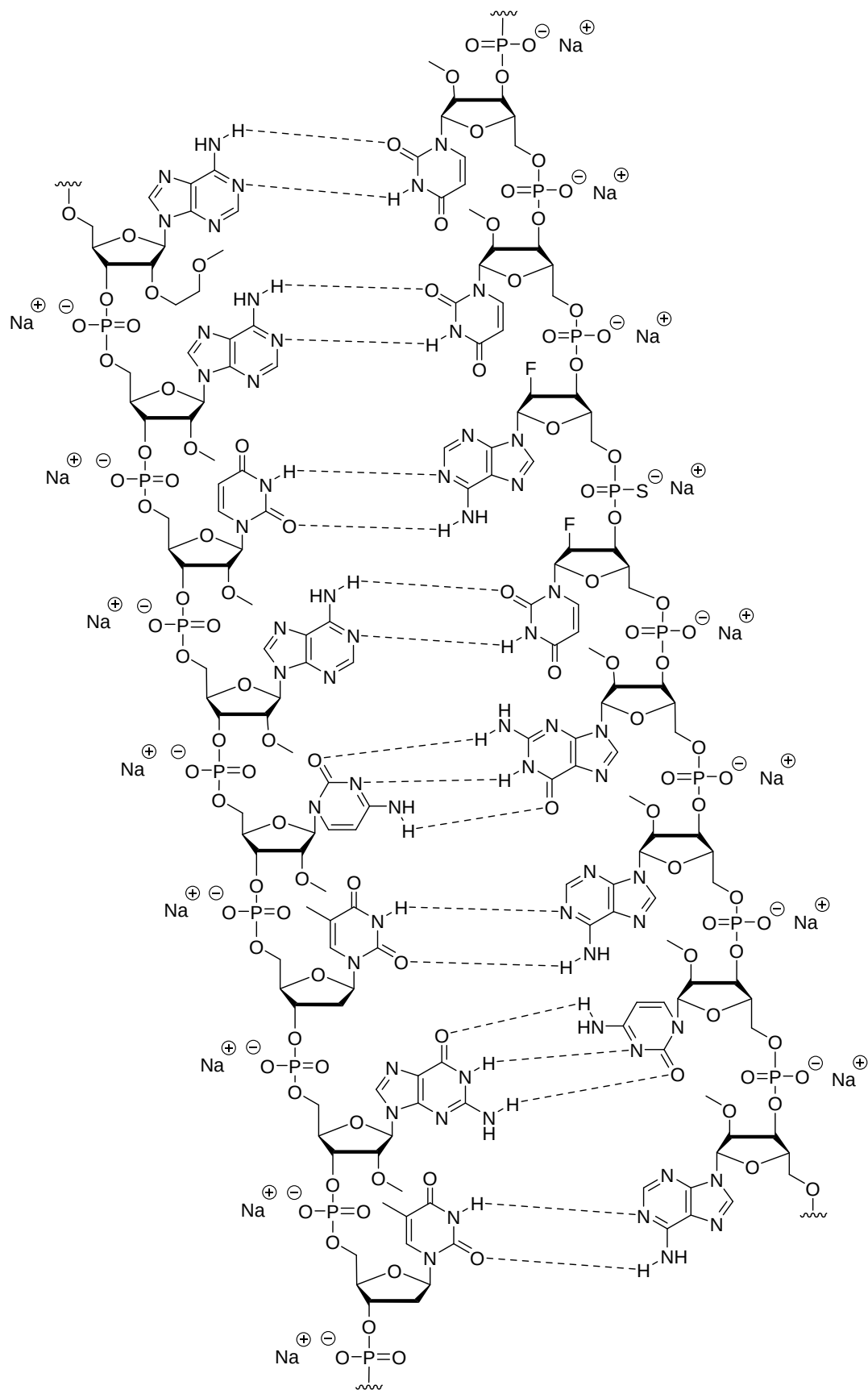


(SEQ ID NO: 28 y SEQ ID NO: 40), o un ion o sal de estos.

114. El dúplex oligomérico de la reivindicación 113, que es la sal de sodio o sal de potasio.

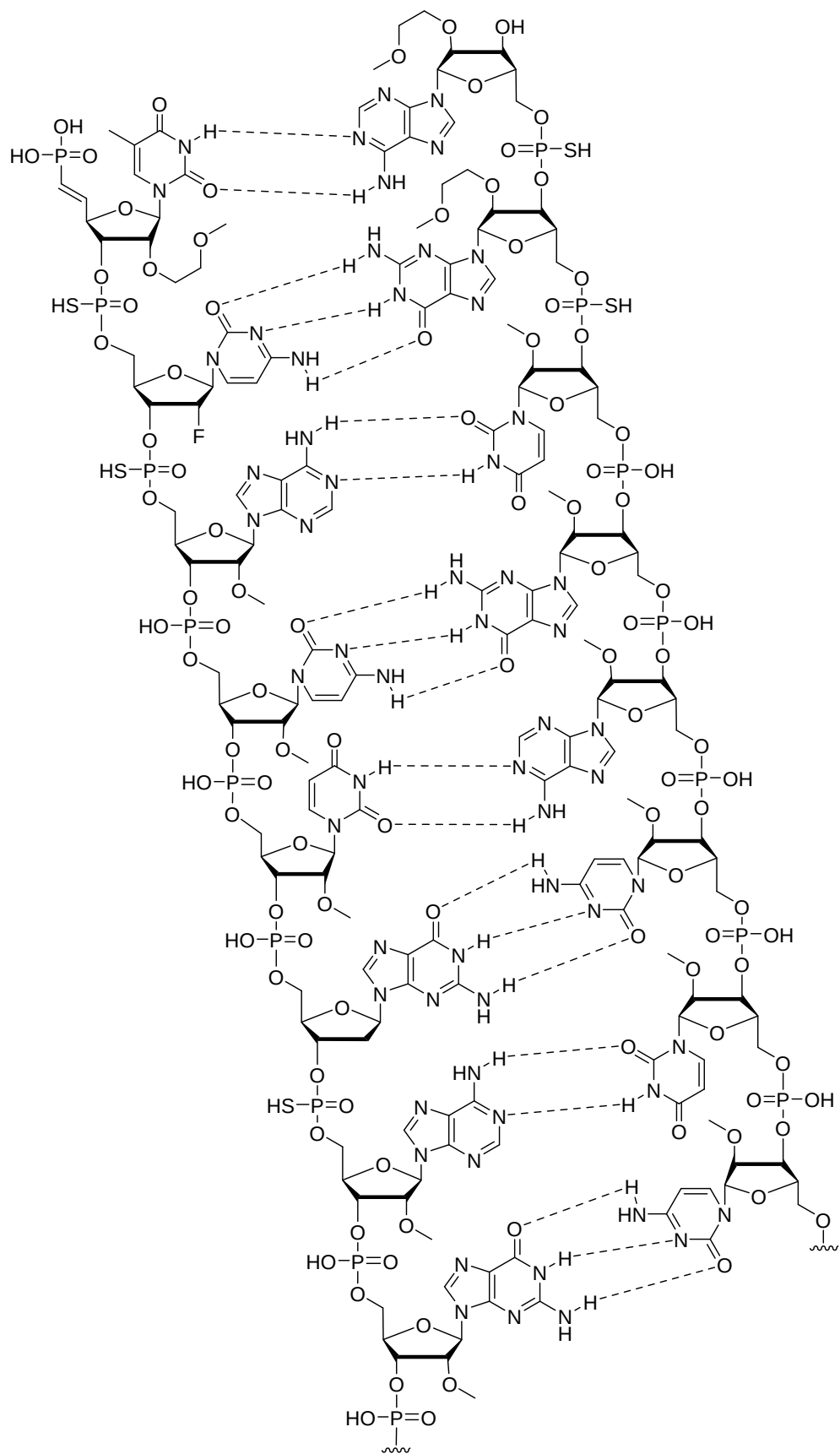
115. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:

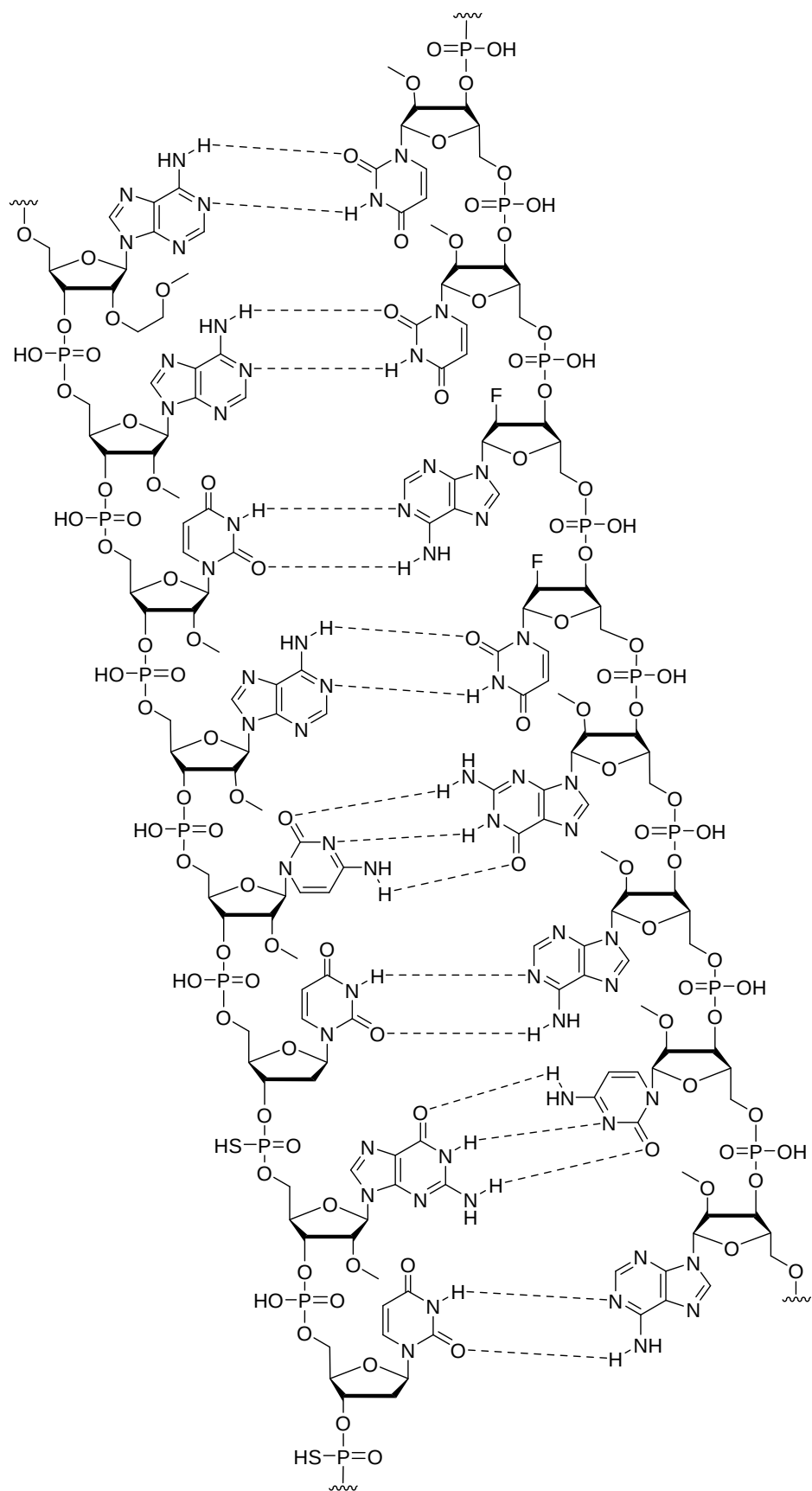


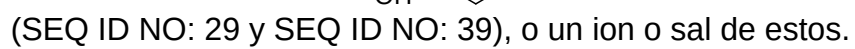




116. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura.

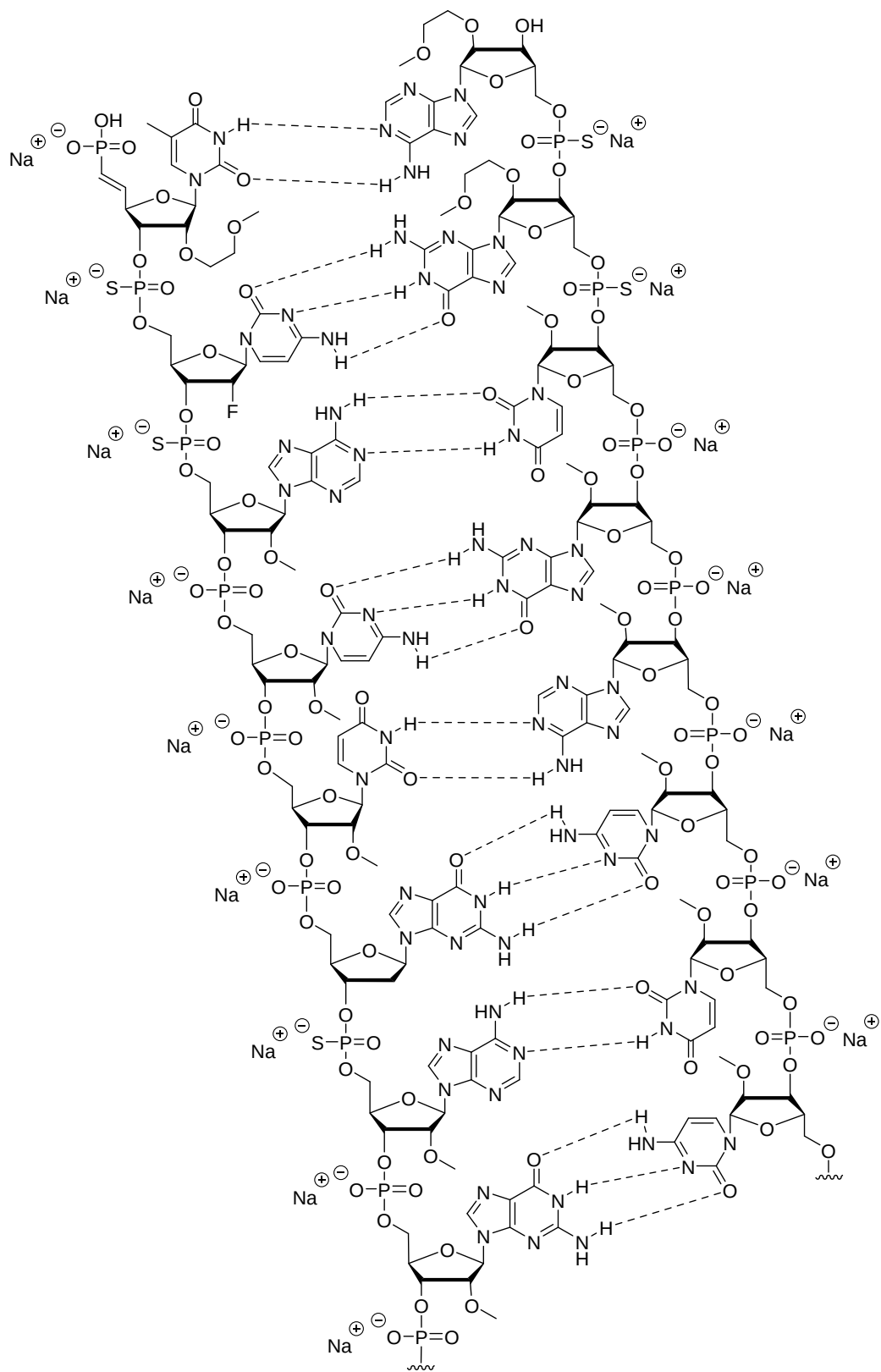


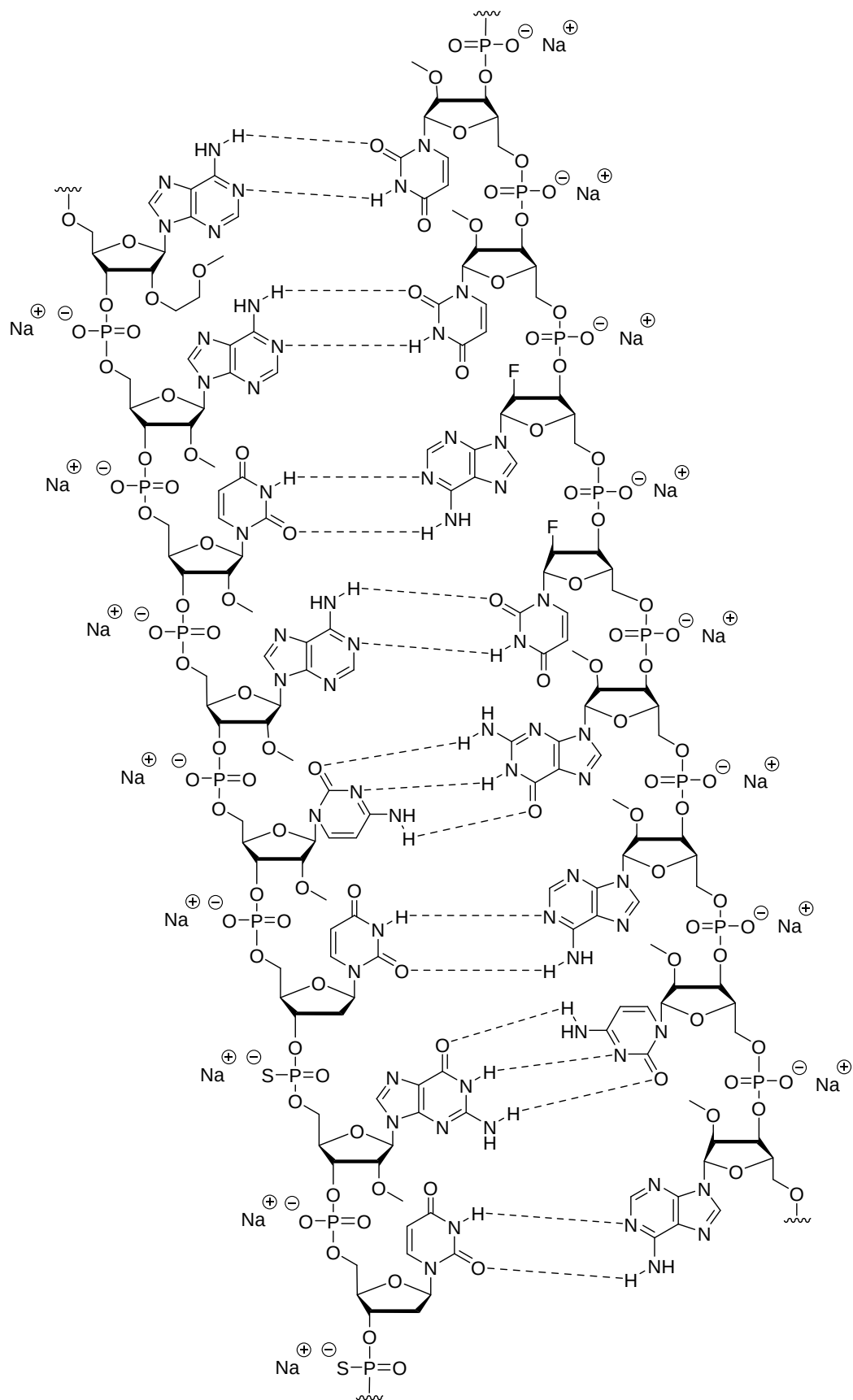




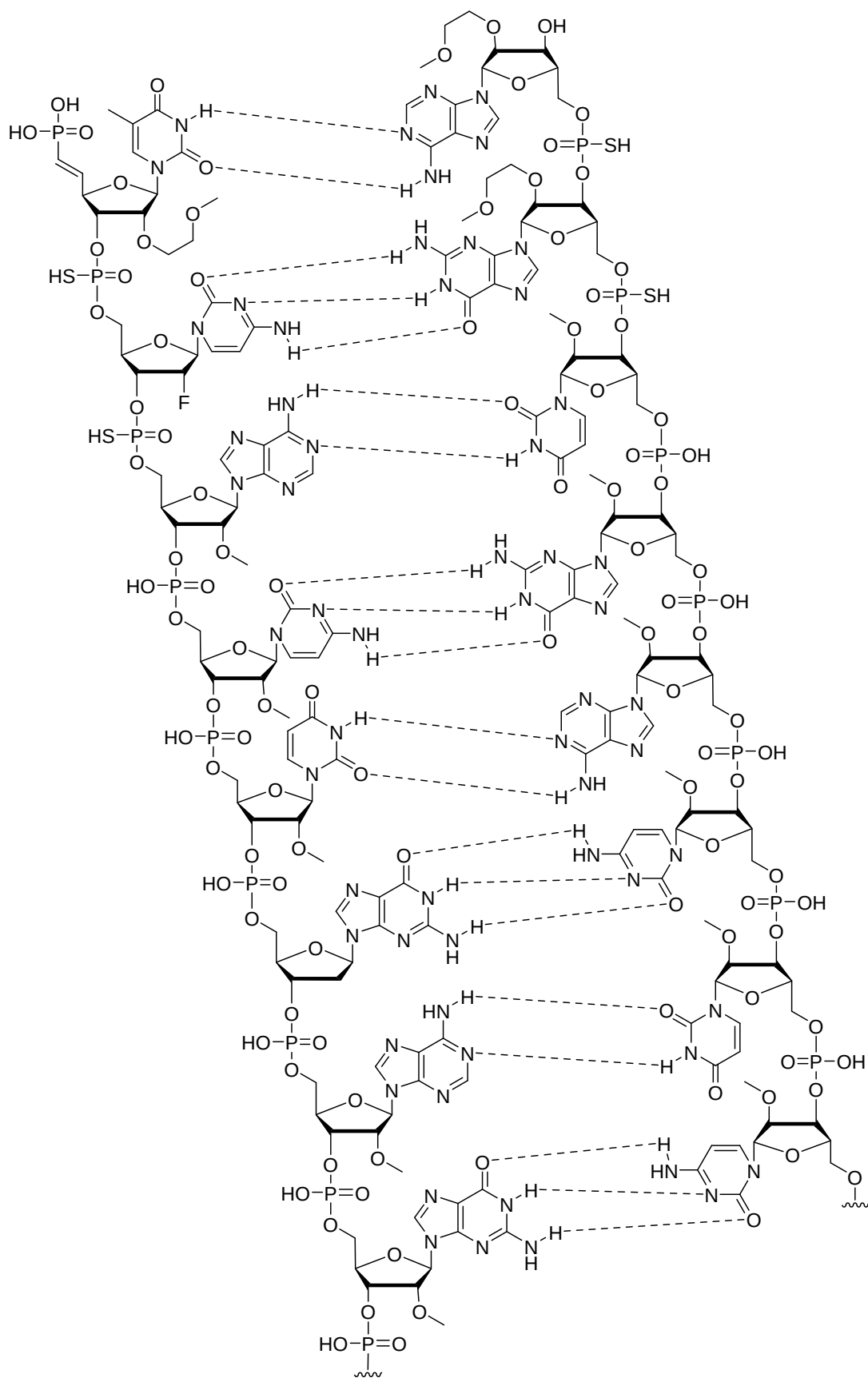
117. El dúplex oligomérico de la reivindicación 116, que es la sal de sodio o sal de potasio.

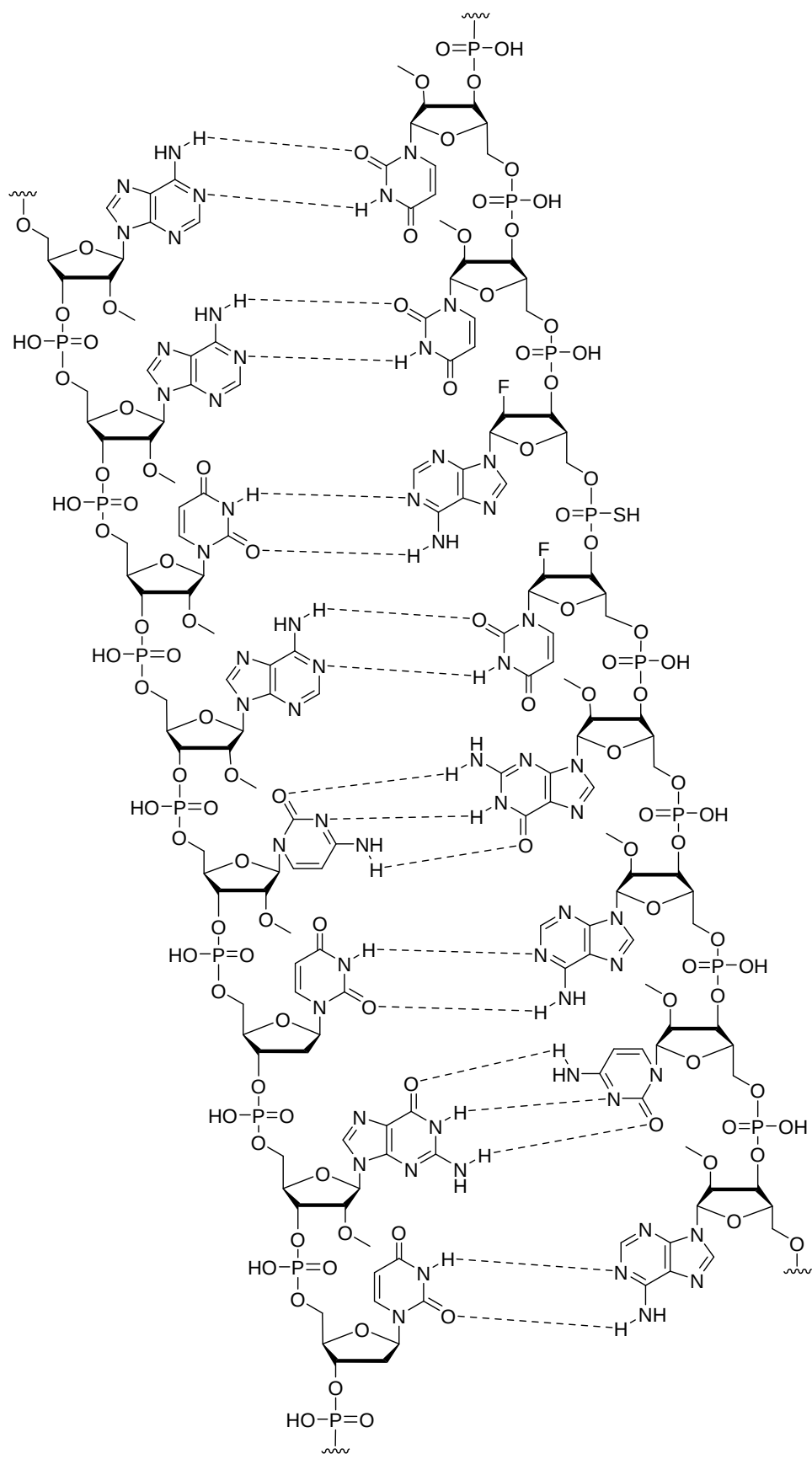
118. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:

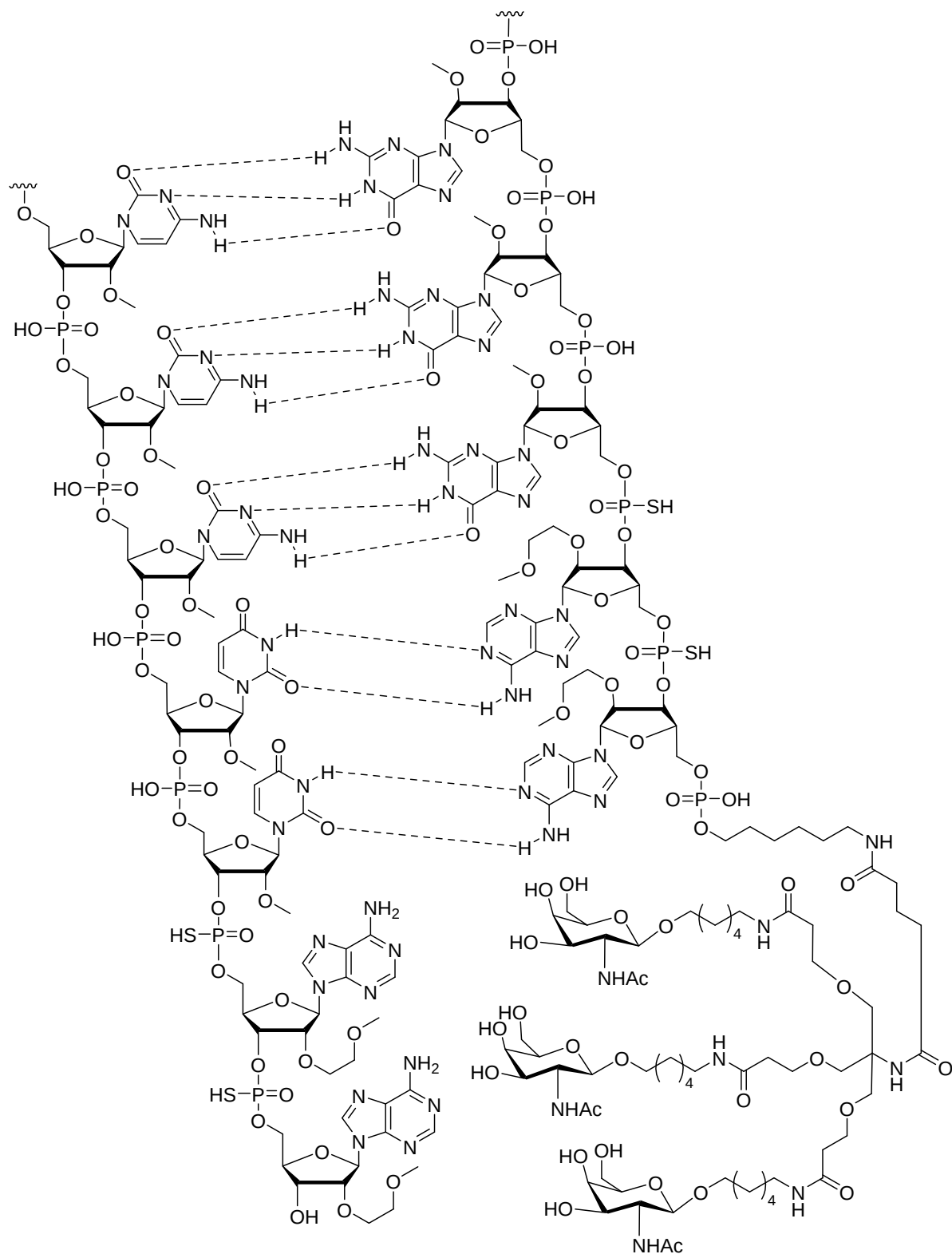




119. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:



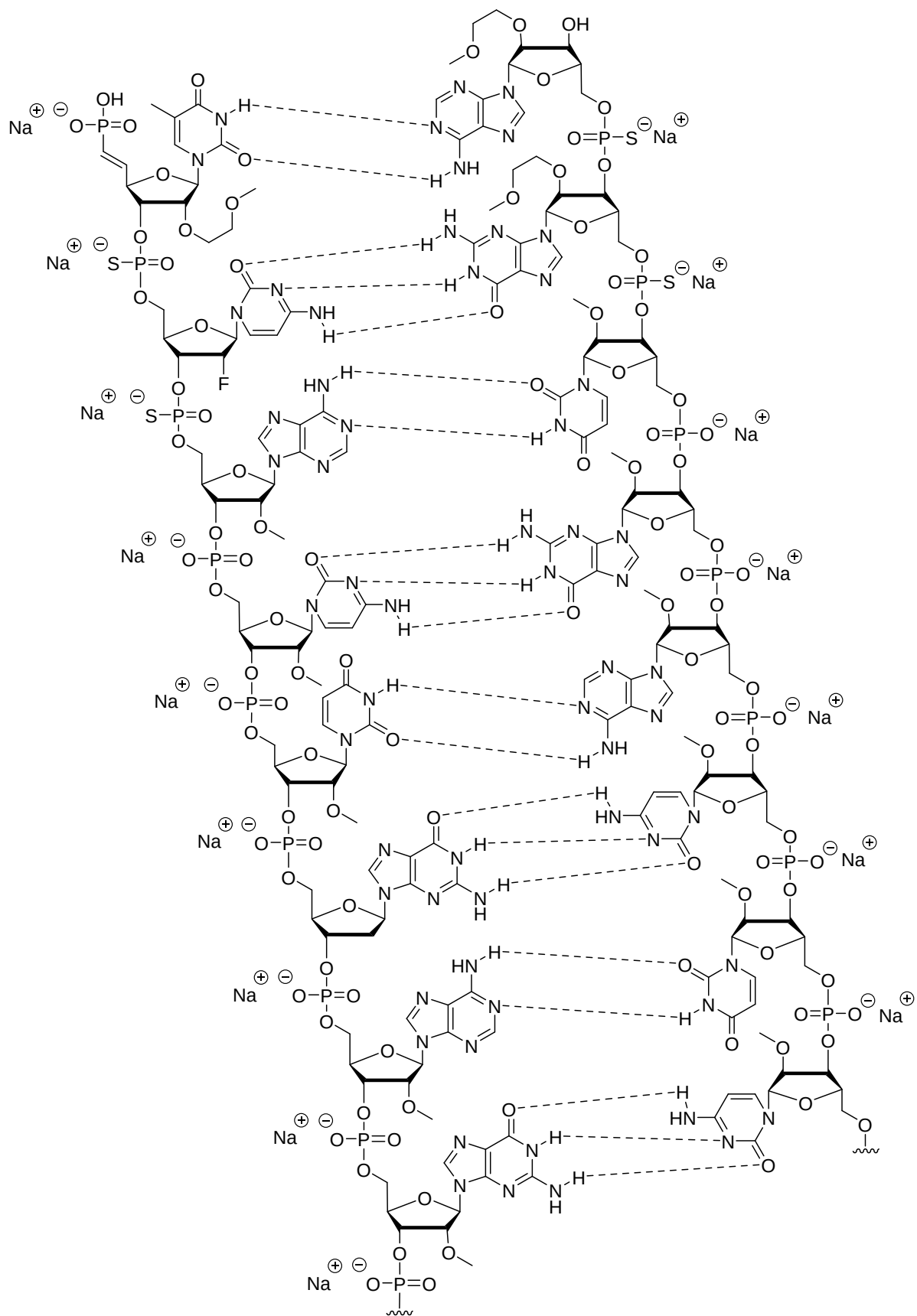


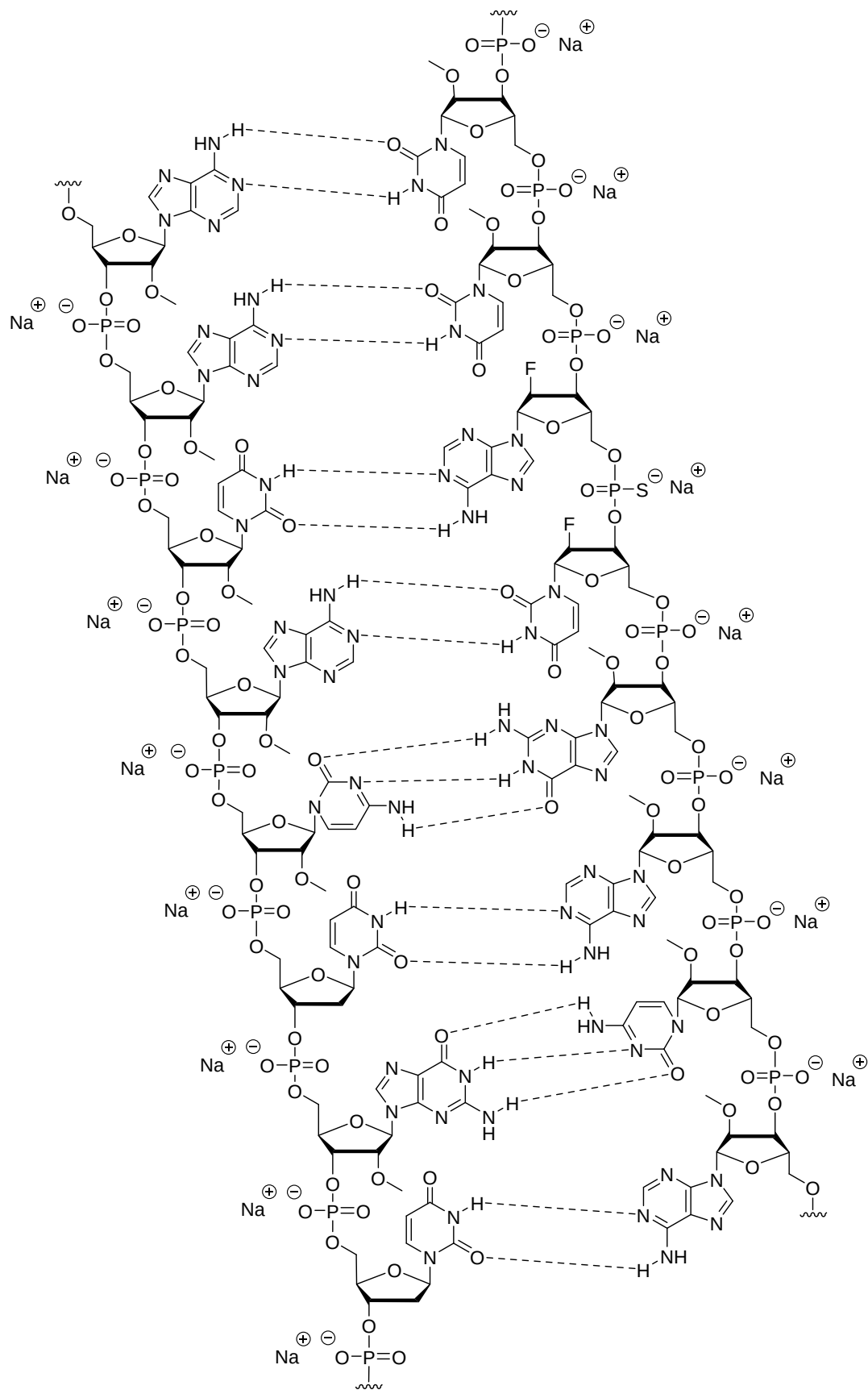


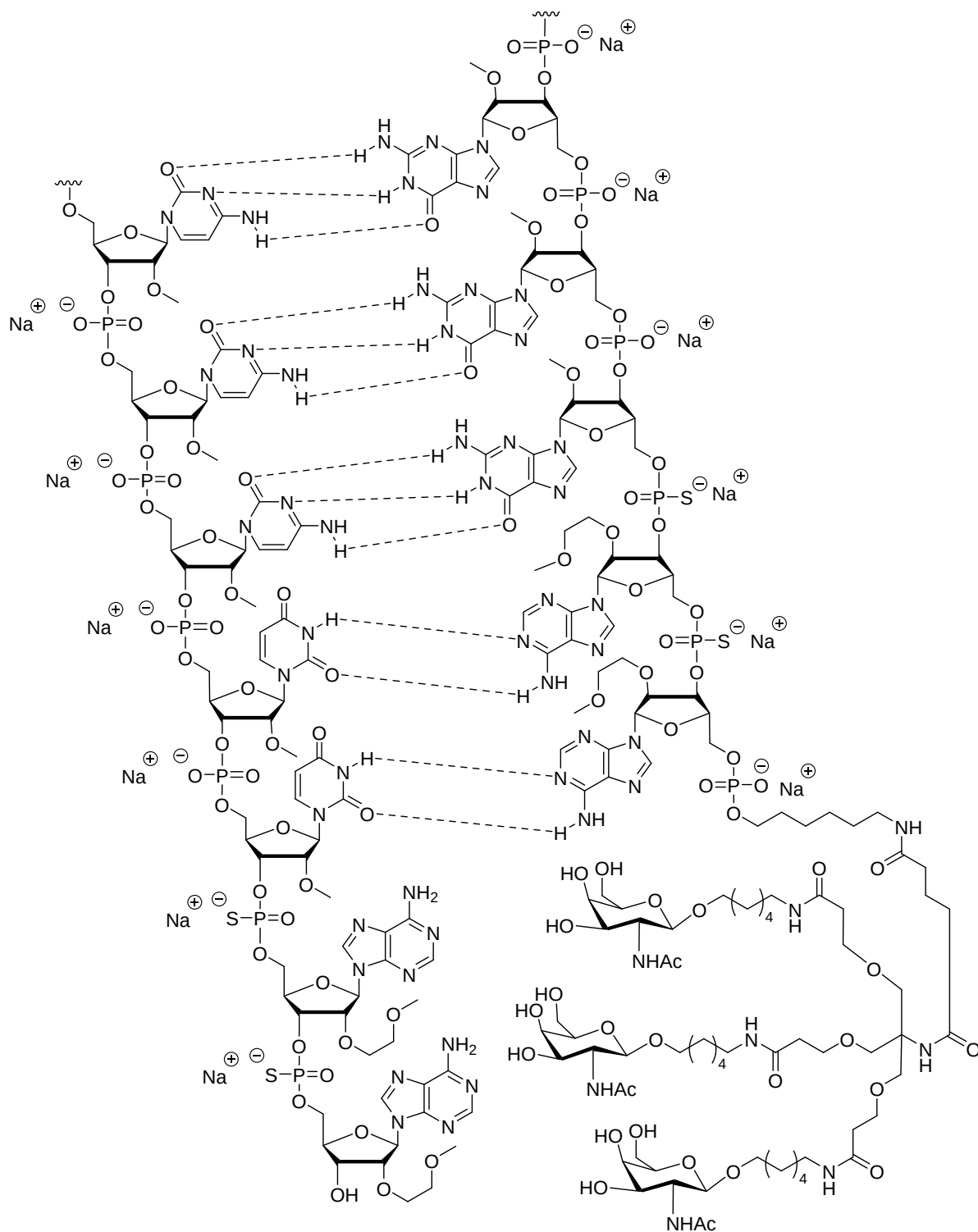
(SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 40), o un ion o sal de estos.

120. El dúplex oligomérico de la reivindicación 119, que es la sal de sodio o sal de potasio.

121. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:

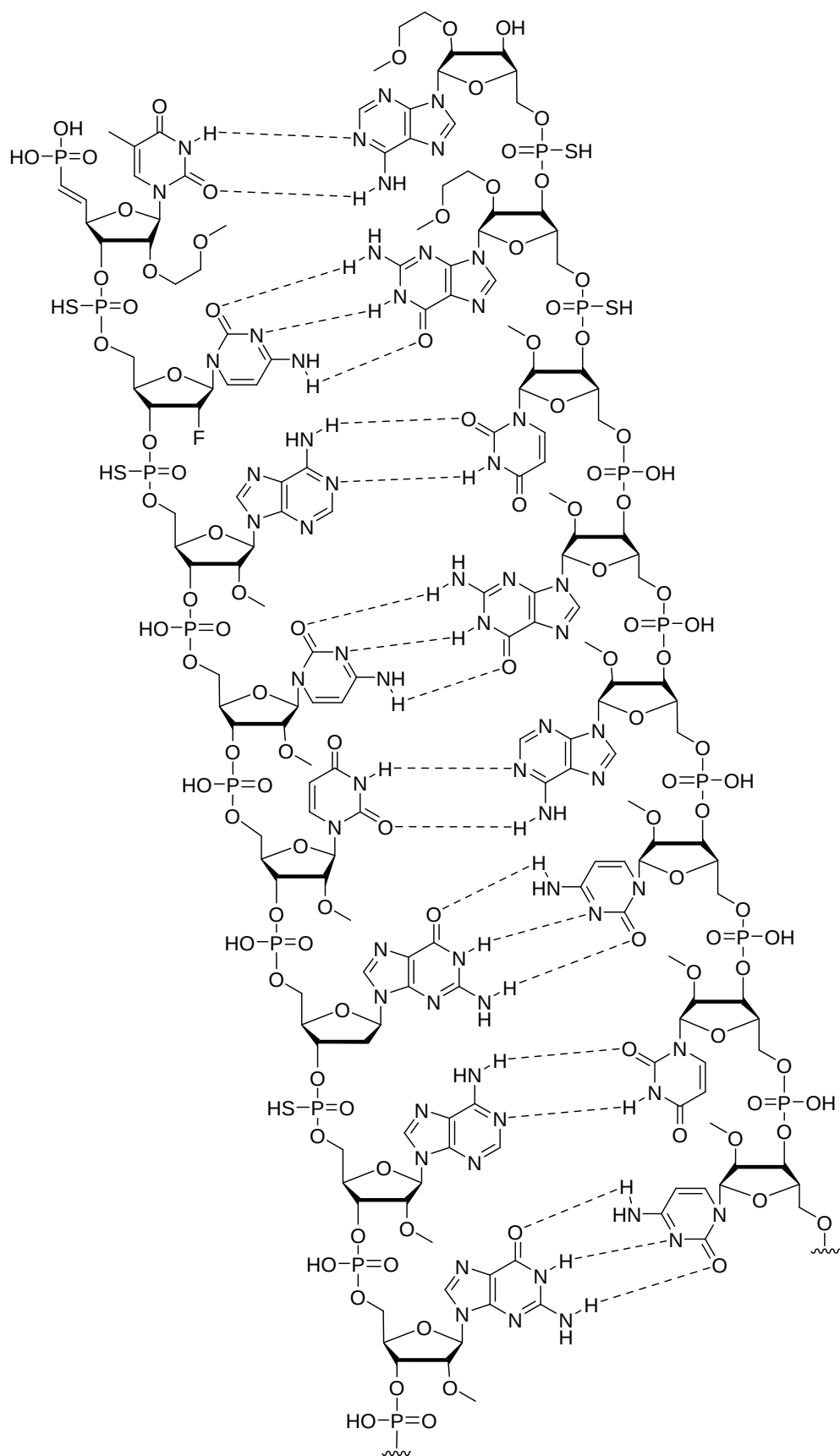


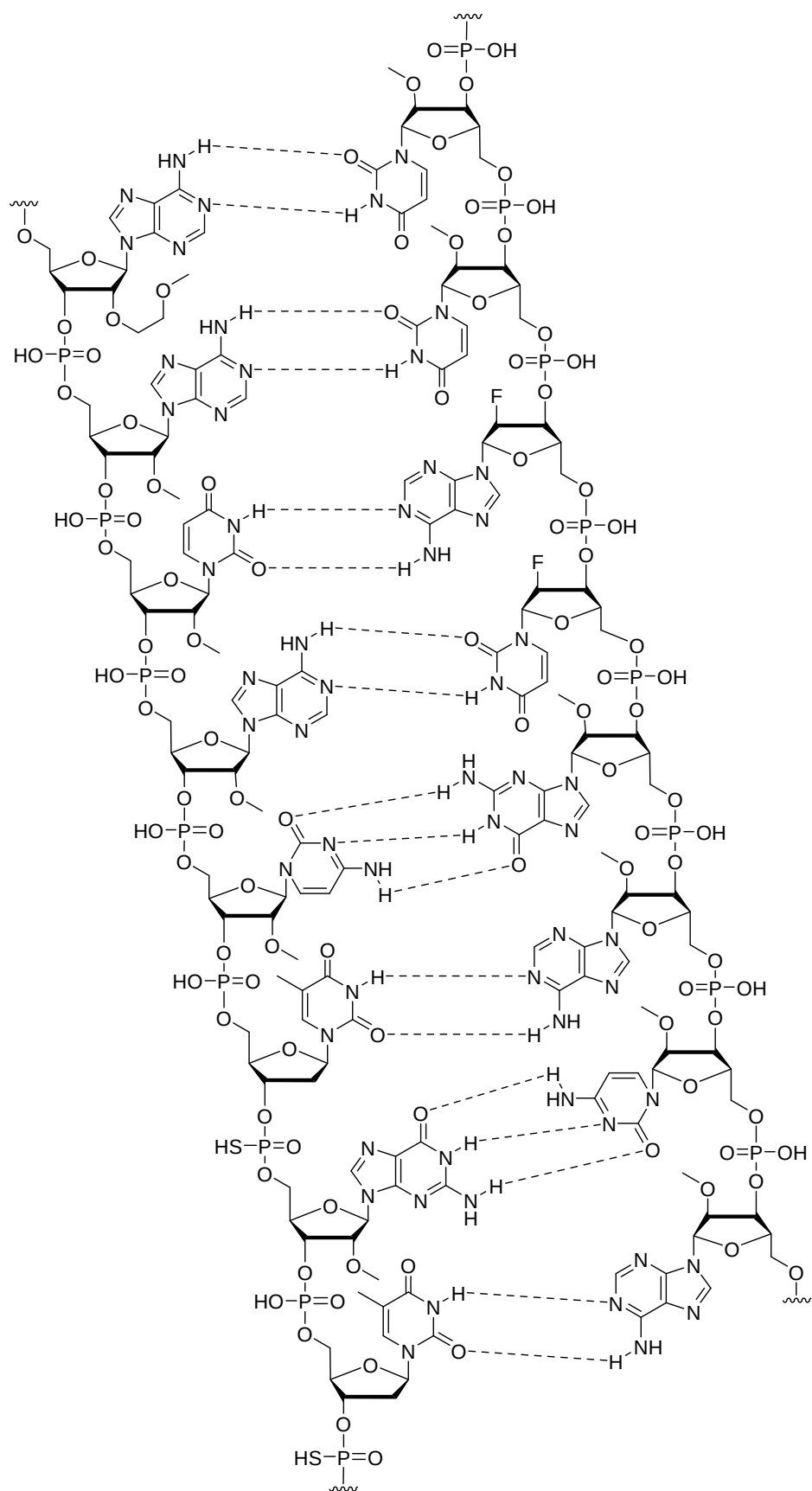


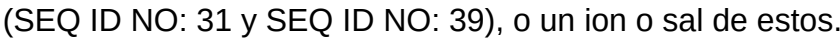


(SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 40).

122. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:



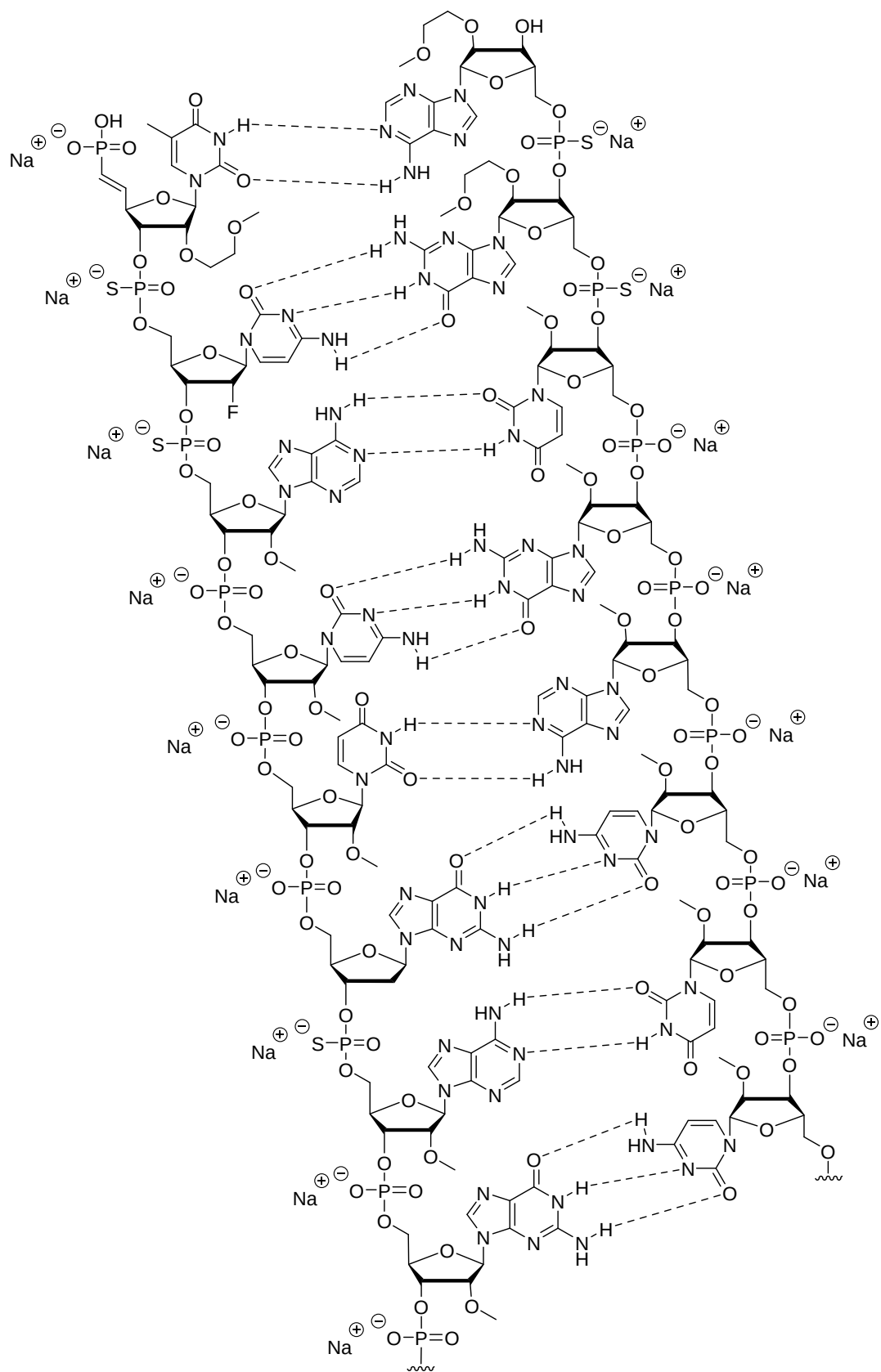


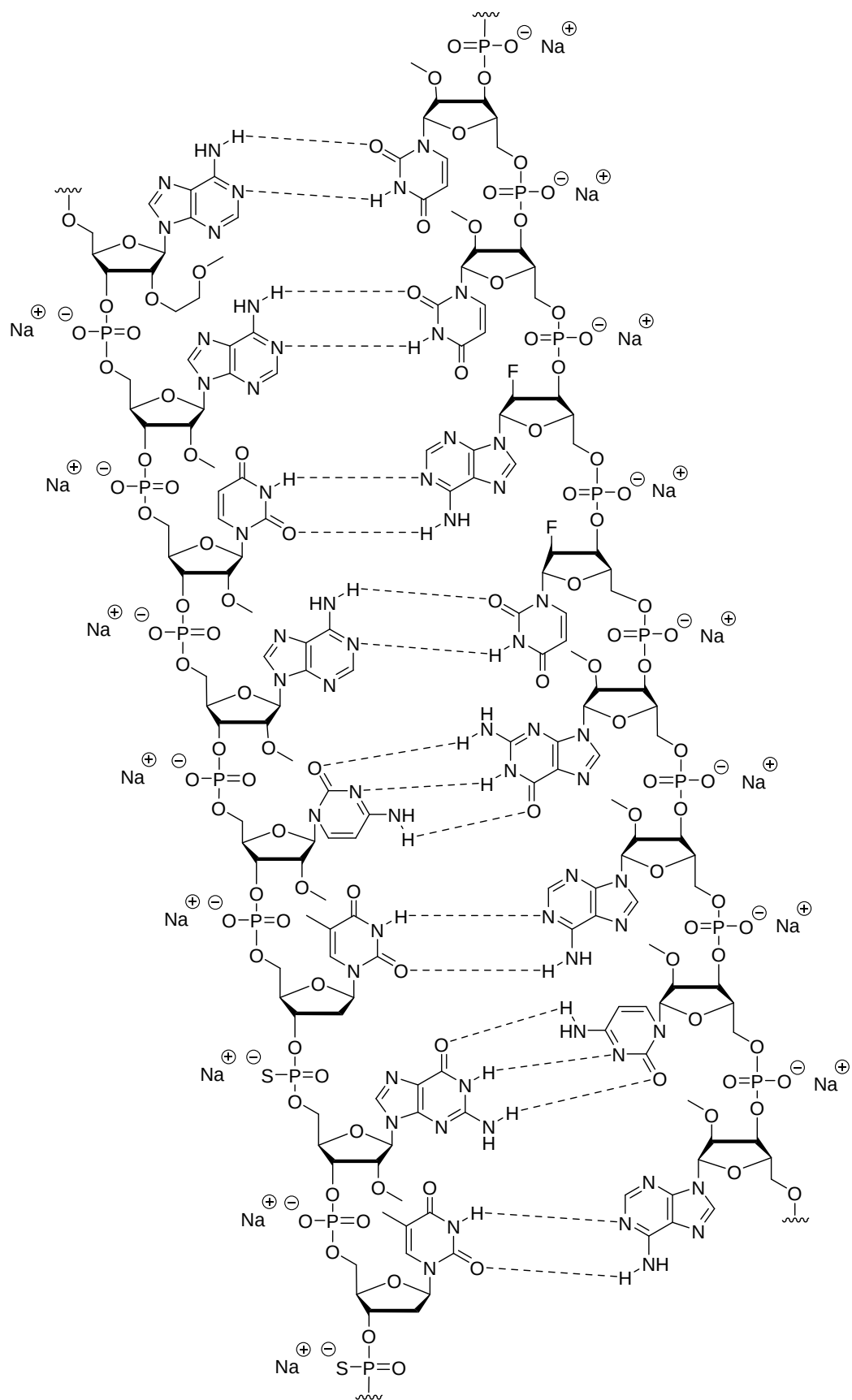


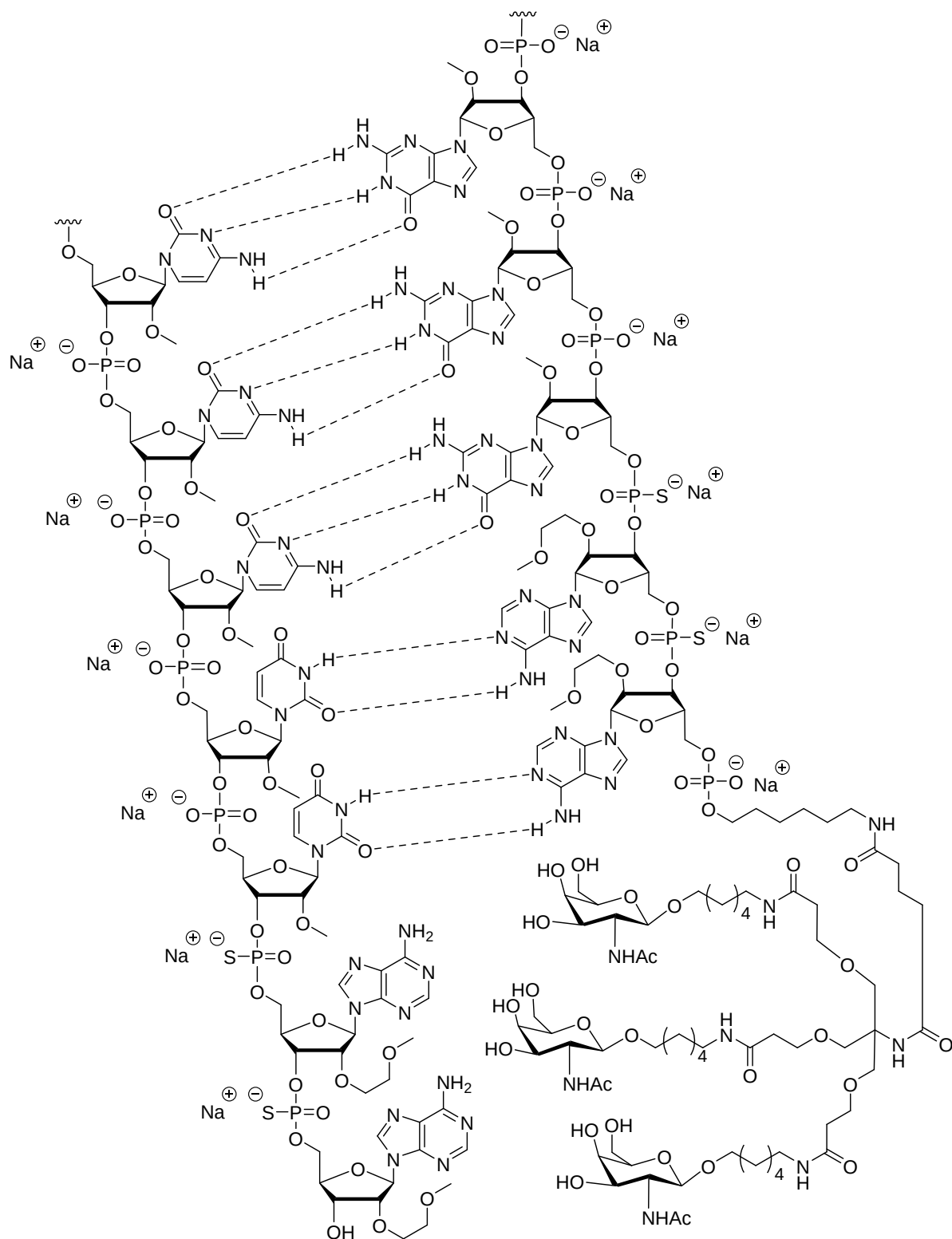
(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 39), o un ion o sal de estos.

123. El dúplex oligomérico de la reivindicación 122, que es la sal de sodio o sal de potasio.

124. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:







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

125. Una población de dúplex oligoméricos o agentes oligoméricos de cualquiera de las reivindicaciones 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.

126. La población de la reivindicación 125, en donde la población está enriquecida para primeros y/o segundos compuestos oligoméricos que comprenden al menos un enlace fosforotioato internucleósido particular que tiene la configuración (Sp) o (Rp).

127. El dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-124, en donde el primer oligonucleótido modificado tiene 23 nucleósidos enlazados y el segundo oligonucleótido modificado tiene 21 nucleósidos enlazados.

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

129. El agente antisentido de la reivindicación 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 reivindicaciones 1-124 o 127, la población de cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o el agente antisentido de la reivindicación 128 o la reivindicación 129, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

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

132. La composición farmacéutica de la reivindicación 130, en donde la composición 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, tejido, órgano o sujeto con el dúplex oligomérico o el agente oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-124, la población de cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o el agente antisentido de la reivindicación 128, o la reivindicación 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 130-132.

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

135. Un método que comprende administrar a un sujeto el dúplex oligomérico o el agente oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-124, la población de cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o el agente antisentido de la reivindicación 128 o la reivindicación 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 130-132; en donde el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar una 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 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 reivindicaciones 1-124, de la población de una cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o del agente antisentido de la reivindicación 128 o de la reivindicación 129, o de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 130-132. El agente oligomérico o dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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 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 padece, o corre el riesgo de padecer, una enfermedad, trastorno o afección 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 reivindicaciones 1-124, la población de cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o el agente antisentido de la reivindicación 128 o la reivindicación 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 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 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 reivindicaciones 1-124, la población de cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o el agente antisentido de la reivindicación 128 o la reivindicación 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 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.

139. El método de cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicaciones 135-138, en donde el método da como resultado la mejora (ya sea por reducción de la frecuencia, de la 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 reivindicaciones 135-138, en donde el método tiene 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.

142. El método de cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicación 142, en donde la ASCVD es enfermedad vascular isquémica (IVD) o cardiopatía isquémica (IHD).

144. El método de la reivindicación 142, en donde la hipertrigliceridemia es hipertrigliceridemia genética o síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) o lipodistrofia parcial familiar (FPL).

145. El método de cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicación 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 reivindicaciones 135-138, en donde el método previene o protege contra la evolución de la cardiopatía coronaria (CHD).

148. El método de cualquiera de las reivindicaciones 133-147, en donde la administración del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-124, de la población de una cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o del agente antisentido de la reivindicación 128 o de la reivindicación 129, o de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicaciones 133-147, en donde la administración del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-124, de la población de una cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o del agente antisentido de la reivindicación 128 o de la reivindicación 129, o de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 130-132 es parenteral.

150. El método de cualquiera de las reivindicaciones 133-147, en donde la administración del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-124, de la población de una cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o del agente antisentido de la reivindicación 128 o de la reivindicación 129, o de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 130-132 es subcutánea.

151. El método de cualquiera de las reivindicaciones 133-147, en donde la administración del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-124, de la población de una cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o del agente antisentido de la reivindicación 128 o de la reivindicación 129, o de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 130-132 es coadministrada con un segundo agente.

152. El método de la reivindicación 151, en donde la administración del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-135, de la población de una cualquiera de las reivindicaciones 136-137, o del agente antisentido de la reivindicación 139 o de la reivindicación 140, o de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 141-143 y el segundo agente se administran concomitantemente.

153. El uso del dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-124, la población de cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o el agente antisentido de la reivindicación 128 o la reivindicación 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicaciones 1-124, la población de cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o el agente antisentido de la reivindicación 128 o la reivindicación 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicación 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 reivindicación 155, en donde la ASCVD es enfermedad vascular isquémica (IVD).

157. El uso de la reivindicación 155, en donde la ASCVD es cardiopatía isquémica (IHD).

158. El uso de la reivindicación 155 en donde la hipertrigliceridemia es hipertrigliceridemia genética.

159. El uso de la reivindicación 155, en donde la hipertrigliceridemia es síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) o lipodistrofia parcial familiar (FPL).

160. El dúplex oligomérico o agente oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-124, la población de cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o el agente antisentido de la reivindicación 128 o la reivindicación 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 130-132 para 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 reivindicaciones 1-124, la población de cualquiera de las reivindicaciones 125-126, o el agente antisentido de la reivindicación 128 o la reivindicación 129, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 130-132 para 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 reivindicación 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 reivindicación 162, en donde la ASCVD es enfermedad vascular isquémica (IVD).

164. El dúplex oligomérico para uso de la reivindicación 162, en donde la ASCVD es cardiopatía isquémica (IHD).

165. El dúplex oligomérico para uso de la reivindicación 162, en donde la hipertrigliceridemia es hipertrigliceridemia genética.

166. El dúplex oligomérico para uso de la reivindicación 162, en donde la hipertrigliceridemia es síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) o lipodistrofia parcial familiar (FPL).