

COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA INHIBIR LPA

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 63/584.489, presentada el 21 de septiembre de 2023, y la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 63/648.647, presentada el 16 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

Esta solicitud se presenta junto con un Listado de Secuencias en formato electrónico. El listado de secuencias se proporciona como un archivo titulado BIOL0483SEQ.xml, creado el 9 de septiembre de 2024, que tiene un tamaño de 1236 KB. El contenido del formato electrónico del listado de secuencias se incorpora en este documento mediante referencia en su totalidad.

Campo de la invención

Se proporcionan en este documento dúplex oligoméricos, compuestos oligoméricos, composiciones y usos para estos, incluidos métodos para modular la cantidad y/o actividad de la expresión de ApoA, ARN de LPA y/o Lp(a), así como métodos para tratar o controlar enfermedades, trastornos o afecciones inflamatorias, cardiovasculares y/o metabólicas, y en determinadas modalidades, mejorar al menos un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria, cardiovascular y/o metabólica.

Antecedentes de la invención

La partícula de lipoproteína(a) [Lp(a)] comprende una partícula única de LDL en la que una proteína apolipoproteína B (apoB) está enlazada mediante un enlace disulfuro a una única proteína apolipoproteína(a) [apo(a)]. La proteína apo(a) comparte un alto grado de homología con el plasminógeno, sobre todo en el dominio repetitivo kringle IV tipo 2. Los niveles de Lp(a) circulante son inversamente proporcionales a la cantidad de repeticiones variables kringle IV tipo 2 presentes en la molécula y, como ambos alelos se coexpresan en los individuos, pueden mostrar perfiles de isoformas plasmáticas heterocigotas entre individuos (Kraft et al., Eur J Hum Genet, 1996; 4(2): 74-87). Se cree que el dominio de repetición kringle de la apo(a) puede ser responsable de sus propiedades protrombóticas y antifibrinolíticas, lo que podría potenciar la evolución aterosclerótica. Se ha demostrado que la apo(a) se une preferentemente a fosfolípidos oxidados y potencia la inflamación vascular (Bergmark et al., J Lipid Res 2008; 49:2230-2239; Tsimikas et al., Circulation. 2009; 119(13):1711-1719). Además, los estudios sugieren que la partícula Lp(a) también puede estimular la permeabilidad endotelial, inducir la expresión del inhibidor tipo 1 del activador de plasminógenos y activar la secreción de interleucina 8 por los macrófagos (Koschinsky y Marcovina, Curr Opin Lipidol 2004; 15:167-174). Es importante destacar que los estudios de asociación genética revelaron que la Lp(a) era un factor de riesgo independiente de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y aneurisma aórtico abdominal (Rifai et al., Clin Chem 2004; 50:1364-71; Erqou et al., JAMA 2009;302:412-23; Kamstrup et al., Circulation 2008;117:176-84). Además, el estudio sobre la enfermedad arterial coronaria precoz (PROCARDIS), Clarke et al. (Clarke et al., NEJM (2009)361; 2518-2528) describió asociaciones sólidas e

independientes entre la cardiopatía coronaria y las concentraciones plasmáticas de Lp(a); y Solfrizzi et al., sugirió que el aumento de Lp(a) sérica puede estar relacionado con un mayor riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer (AD) (Solfrizzi et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002, 72:732-736.

5 Ejemplos de inhibidores indirectos de apo(a) para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en un contexto clínico incluyen aspirina, Niaspan, Mipomersen, Anacetrapib, Epirotirome y Lomitapida, que reducen los niveles plasmáticos de Lp(a) en 18%, 39%, 32%, 36%, 43% y 17%, respectivamente. La
10 aféresis de Lp(a) también se ha utilizado en la clínica para reducir las partículas de Lp(a) que contienen apo(a). Hasta la fecha, se han descrito estrategias terapéuticas propuestas para tratar las enfermedades cardiovasculares actuando directamente sobre los niveles de apo(a) (por ejemplo, patentes estadounidenses núm. 5.877.022, 8.138.328, 8.673.632 y 7.259.150; publicación de patente estadounidense núm. US20040242516; publicación de solicitudes de patentes
15 internacionales núm. WO2005/000201, WO2003/014397, WO2013/177468, WO 2014/179625, WO2017/059223, WO2020/099476 y WO 2022/032288; y Merki et al., J Am Coll Cardiol 2011; 57:1611–1621., y Tsimikas *et al.* (Lancet. 2015 Oct 10; 386:1472-83)). Aunque se han desarrollado terapias activas, ninguna ha sido aprobada para uso comercial. Sigue existiendo la necesidad de agentes que
20 puedan reducir de forma potente y selectiva los niveles de Lp(a) en sujetos, incluidos pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares debido a niveles plasmáticos de Lp(a) crónicamente elevados. En particular, se desean nuevos agentes terapéuticos que permitan una administración segura y de baja frecuencia para el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares.

25 **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 LPA, y reducir la expresión de la proteína Apo(a) en una célula o sujeto y/o Lp(a) en un sujeto. En determinadas modalidades, un sujeto tiene una enfermedad o
30 trastorno asociado con una regulación errónea de lipoproteínas o una mutación en la vía de regulación de las lipoproteínas. En determinadas modalidades, el sujeto tiene lipoproteína (a) elevada. En determinadas modalidades, el sujeto padece o está en riesgo de padecer una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular grave. En determinadas modalidades, el sujeto padece o está en riesgo de padecer
35 una enfermedad, trastorno o afección metabólica o inflamatoria. En determinadas modalidades, los agentes útiles para reducir la cantidad o la actividad de ARN de LPA son el dúplex oligomérico, compuesto oligomérico o composición tal como se proporciona en este documento. En determinadas modalidades, los agentes útiles para disminuir la expresión de Apo(a) o los niveles de lipoproteína (a) son
40 compuestos oligoméricos, dúplex oligoméricos, agentes antisentido y/o agentes de ARNi.

Se proporcionan oligonucleótidos modificados y compuestos y composiciones que los comprenden, incluidos, entre otros, agentes antisentido, agentes oligoméricos, dúplex oligoméricos y composiciones farmacéuticas que
45 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 LPA. En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado consiste en 16 a 50, 16 a 30, 18 a 28, 16 a 25, o 18 a 23 nucleósidos enlazados dirigidos al ácido nucleico de LPA. En determinadas

5 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 y/o SEQ ID NO: 2. En determinadas modalidades, los dúplex oligoméricos proporcionados comprenden un primer compuesto oligomérico y un segundo compuesto oligomérico, en donde

10 un primer compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 28 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 complementarias a la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 2, en donde cada uno de los

15 nucleósidos del oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada o un sustituto de azúcar y en donde no más del 18%, no más del 15%, no más del 14%, 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

20 modificado que consiste en 16 a 26 nucleósidos enlazados contiguos en donde la secuencia de nucleobases del segundo compuesto oligomérico comprende al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, o al menos 21 nucleobases de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 2, en donde cada uno de los nucleósidos del segundo compuesto oligomérico comprende una fracción de

25 azúcar modificada o un sustituto de azúcar y en donde 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 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

30 modificada y/o al menos un enlace internucleósido modificado. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico proporcionado en este documento comprende un oligonucleótido modificado que comprende al menos una fracción de azúcar 3'-fluoro-hexitol. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico proporcionado en este documento comprende un oligonucleótido modificado que

35 comprende al menos un 2'-desoxinucleósido. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico proporcionado en este documento comprende un oligonucleótido modificado que comprende al menos un nucleósido beta-D-deoxilosilo. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico proporcionado en este documento comprende un oligonucleótido modificado que

40 comprende al menos un nucleósido beta-D-deoxirribosilo. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico proporcionado en este documento comprende un oligonucleótido modificado conjugado con un agente dirigido a células hepáticas. Los oligonucleótidos modificados y las composiciones que los comprenden, incluidos, entre otros, dúplex oligoméricos, compuestos oligoméricos,

45 oligonucleótidos modificados y composición descritos en este documento son útiles

para reducir o inhibir la expresión de LPA en una célula, órgano, tejido, sistema, organismo o sujeto.

En determinadas modalidades se proporcionan compuestos oligoméricos que comprenden un primer oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 28 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 nucleobases complementarias a la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 2, en donde 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 un segundo oligonucleótido modificado que consiste en 16 a 26 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases comprende al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, o al menos 21 nucleobases de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 2, en donde no más de 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, en donde el primer oligonucleótido modificado que comprende un motivo de azúcar modificado y está emparejado con el segundo oligonucleótido modificado que comprende un motivo de azúcar seleccionado de:

efyyyyyyyyyyfyfyyyyee y yyyyyyyfffyeyyyyy; efyyyyyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfffyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y yyyyyyyfffyeyyyyy; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfffyeyyyyyee; efyydyeyyydydyfyyyyee y yyyyyyyfffyeyyyyy; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyydfffyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfdfyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffdyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyhfffyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffhyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfxfyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffxyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyxffyeyyyyyee; efyydyeyyydydyfyyyyee y eeyyyyyffhyeyyyyyee; efyydyeyyydydyfyyyyee y eeyyyyydfffyeyyyyyee; efyydyeyyydydyfyyyyee y eeyyyyyhfffyeyyyyyee; efyydyeyyydydyfyyyyee y eeyyyyyxffyeyyyyyee; efyydyeyyydydyfyyyyee y eeyyyyyfxfyeyyyyyee; efyydyeyyydydyfyyyyee y eeyyyyyffxyeyyyyyee; efyyyyeyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfffyeyyyyyee; efyyfyeyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfffyeyyyyyee; efyyxfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfffyeyyyyyee; efyyxyyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfffyeyyyyyee; en donde cada 'e' representa una fracción de azúcar 2'-MOE, cada 'y' representa una fracción de azúcar 2'-OMe, cada 'f' representa una fracción de azúcar 2'-F, cada 'h' representa una fracción de azúcar 3'-fluoro-hexitol, cada 'd' representa una fracción de azúcar 2'-desoxirribosa, y cada 'x' representa una fracción de azúcar 2'-desoxixilosa; y en donde todas las modificaciones excepto 0, 1 o 2 son idénticas al motivo de azúcar. En determinadas modalidades se proporcionan compuestos oligoméricos que comprenden un primer oligonucleótido modificado que comprende una secuencia que comprende al menos 18, al menos 19, o al menos 20 nucleobases de cualquiera de las secuencias de SEQ ID NO: 5-6, o 15-48, o 132-140, y un segundo

oligonucleótido modificado que comprende una secuencia que comprende al menos 16, al menos 17, o al menos 18 nucleobases de cualquiera de las secuencias de SEQ ID NO: 52- 82, o 141-142.

En determinadas modalidades se proporcionan compuestos oligoméricos que comprenden un primer oligonucleótido modificado que comprende una secuencia seleccionada de cualquiera de SEQ ID NO: 5-6, o 15-48, o 132-140, y un segundo oligonucleótido modificado que comprende una secuencia seleccionada de cualquiera de SEQ ID NO: 52-82, o 141-142. En determinadas modalidades se proporcionan dúplex oligoméricos que consisten en un primer compuesto oligomérico que tiene una secuencia seleccionada de cualquiera de SEQ ID NO: 5-6, o 15-48, o 132-140, y un segundo compuesto oligomérico que tiene una secuencia seleccionada de cualquiera de SEQ ID NO: 52-82, o 141-142.

Además, se proporcionan métodos para reducir o inhibir la expresión de LPA, los niveles de ARN de LPA y/o los niveles de proteína Apo(a) y/o la actividad de Lp(a) en una célula, tejido, órgano o sujeto. En determinadas modalidades, los métodos incluyen poner en contacto una célula o sujeto con una composición proporcionada en este documento, que comprende, por ejemplo, un dúplex oligomérico, compuesto oligomérico, oligonucleótido modificado como se describe en este documento. En determinadas modalidades, el sujeto es un ser humano que padece o tiene el riesgo de padecer una enfermedad, trastorno, afección o lesión cardiovascular, metabólica o inflamatoria asociada con un aumento de los niveles de lipoproteína a, una regulación errónea del recambio de lipoproteínas o una mutación en LPA. En determinadas 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 una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o una enfermedad arterial coronaria (CAD).

En este documento se describen métodos para tratar una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con una regulación errónea del metabolismo de las lipoproteínas, la regulación del recambio de lipoproteínas o una mutación en LPA. En determinadas modalidades, 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 Lp(a) o una mutación en LPA 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 Lp(a) elevada, 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, el sujeto padece o tiene el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular (CVD), enfermedad arterial coronaria (CAD), hipercolesterolemia, infarto de miocardio (MI), enfermedad arterial periférica (PAD), enfermedad valvular aórtica calcificada (CAVD), estenosis aórtica, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), aterosclerosis, dislipidemia, trombosis o accidente cerebrovascular. 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 Lp(a) elevada.

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 grave, hiperlipidemia, dislipidemia y/o hiperlipoproteïnemia. En determinadas modalidades, un síntoma de hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia y/o hiperlipoproteïnemia incluye, entre otros, dolor abdominal, fatiga física, dificultad para pensar, diarrea, pancreatitis aguda, xantomas eruptivos, lipemia retiniana o hepatoesplenomegalia, o una combinación de dos o más de los anteriores en el sujeto. 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, hiperlipidemia, dislipidemia, y/o hiperlipoproteïnemia incluyen 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, dúplex oligomérico, compuesto oligomérico, o composición farmacéutica proporcionada en este documento,

Descripción de los dibujos

Las Figuras 1A-1C representan los resultados de la duración de la inhibición de LPA humano en el estudio con ratones transgénicos descrito en el Ejemplo 5C. La Figura 1A muestra los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos a lo largo del tiempo mediante un analizador de química clínica; La Figura 1B muestra los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos a lo largo del tiempo mediante el ensayo ELISA; y la Figura 1C muestra los resultados del análisis del ARN de LPA hepático medido mediante RTPCR en el punto temporal final de las Figuras 1A y 1B.

Las Figuras 2A-2C representan los resultados de la duración de la inhibición de LPA humano en el estudio con ratones transgénicos descrito en el Ejemplo 5C. La Figura 2A muestra los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos a lo largo del tiempo mediante un analizador de química clínica; La Figura 2B muestra los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos a lo largo del tiempo mediante el ensayo ELISA; y la Figura 2C muestra los resultados del análisis del ARN de LPA hepático medido mediante RTPCR en el punto temporal final de las Figuras 2A y 2B.

Las Figuras 3A-3B representan los resultados de la duración de la inhibición de LPA humano en el estudio con ratones transgénicos descrito en el Ejemplo 5C. La Figura 3A muestra los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos en el tiempo mediante un analizador de química clínica; y la Figura 3B muestra los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos en el tiempo mediante un ensayo ELISA.

Las Figuras 4A-4B representan los resultados de la duración de la inhibición de LPA humano en el estudio con ratones transgénicos descrito en el Ejemplo 5C.

La Figura 4A muestra los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos en el tiempo mediante un analizador de química clínica; y la Figura 4B muestra los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos en el tiempo mediante un ensayo ELISA.

5 Las Figuras 5A-5C representan los resultados de la duración de la inhibición de LPA humano en el estudio con ratones transgénicos descrito en el Ejemplo 5C. Las Figuras 5A-5B muestran los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos en el tiempo mediante un analizador de química clínica; y la Figura 5C muestra los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos en el tiempo mediante un
10 ensayo ELISA.

Las Figuras 6A-6C representan los resultados de la duración de la inhibición de LPA humano en el estudio con ratones transgénicos descrito en el Ejemplo 5C. Las Figuras 6A-6B muestran los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos en el tiempo mediante un analizador de química clínica; y la Figura 6C muestra los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos en el tiempo mediante un
15 ensayo ELISA.

Las Figuras 7A-7B representan los resultados de la duración de la inhibición de LPA humano en el estudio con ratones transgénicos descrito en el Ejemplo 5C. La Figura 7A muestra los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos en el tiempo mediante un analizador de química clínica; y la Figura 7B muestra los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos en el tiempo mediante un
20 ensayo ELISA.

Las Figuras 8A-8B representan la reducción de plasminógeno humano (PLG) descrita en el Ejemplo 7. La Figura 8A muestra los resultados de los niveles de PLG medidos en el tiempo mediante RTPCR tras el tratamiento con el dúplex 1826573; y la Figura 8B muestra los resultados de los niveles de PLG medidos en el tiempo mediante RTPCR tras el tratamiento con el dúplex 1840071.
25

Las Figuras 9A-9D representan los resultados de la inhibición dependiente de la dosis de ARN de LPA humano y proteína apo(a) en el estudio con ratones transgénicos descrito en el Ejemplo 8. Las Figuras 9A y 9C representan los resultados de los niveles de ARN de LPA después de dos semanas a varias dosis del tratamiento con el compuesto. Las Figuras 9B y 9D representan los resultados de los niveles de proteína apo(a) medidos después de dos semanas a varias dosis del tratamiento con el compuesto.
30

Las Figuras 10A-10D representan los resultados de la inhibición de LPA humano en el estudio con ratones transgénicos descrito en el Ejemplo 9. Las Figuras 10A-10D representan los resultados de duración de la reducción de los niveles de proteína apo(a) medidos en el tiempo mediante ensayo ELISA después de una única dosis de 3 mg/kg del compuesto. Cada una de las Figuras 10A-10D representa tres experimentos separados, y las Figuras 10C y 10D son un experimento representado en dos gráficos debido a la cantidad de compuestos ensayados.
35 40

Las Figuras 11A-11D representan la inhibición de LPA humano en el estudio con ratones transgénicos descrito en el Ejemplo 9. Las Figuras 11A-11D representan los resultados de la reducción de los niveles de proteína apo(a) medidos en el tiempo mediante ensayo ELISA después de diferentes dosis del compuesto.
45

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 "incluidos", así como otras formas, como "incluye" y "que incluye", 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.

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:

20 Tal como se utiliza en este documento, un sustituyente en la "posición 2'" significa que el sustituyente está unido directamente al carbono en la posición 2' de una fracción de azúcar furanosilo.

Tal como se utiliza en este documento, "2'-desoxinucleósido" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-desoxifuranosilo. A menos que se indique lo contrario, un 2'-desoxinucleósido es un 2'- β -D-desoxinucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo o una fracción de azúcar 2'-desoxilosilo, por ejemplo, que se encuentra en la configuración β -D en el ácido desoxirribonucleico (ADN) o el ácido desoxixilonucleico (dXNA) naturales. Tal como se utiliza en este documento, "fracción de azúcar 2'-desoxi" significa una fracción de azúcar 2'-H(H) desoxifuranosilo. menos que se indique lo contrario, una fracción de 30 azúcar 2'-desoxi es una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo o una fracción de azúcar 2'-desoxilosilo, que tiene la configuración β -D en el ácido desoxirribonucleico (ADN, dXNA) naturales.

Tal como se utiliza en este documento, "2'-desoxirribonucleósido" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo, una fracción de 35 azúcar modificada. A menos que se indique lo contrario, un nucleósido de 2'-desoxirribosa es un nucleósido de 2'- β -D-desoxirribosa que comprende una fracción de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo, que está en la configuración β -D. Un 2'-desoxirribonucleósido o un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo no modificada puede ser abásico, comprender una nucleobase 40 modificada o comprender una nucleobase de ARN (uracilo).

Tal como se utiliza en este documento, "2'-desoxixilonucleósido" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-desoxixilosilo, una fracción de azúcar modificada. Tal como se utiliza en este documento, "fracción de azúcar 2'-desoxixilosa" significa una fracción de azúcar 2'-H(H) desoxixilosilo, una fracción de 45 azúcar modificada. A menos que se indique lo contrario, una fracción de azúcar 2'-desoxixilosa en este documento es un 2'- β -D-desoxixilosilo, que tiene la

configuración estereoquímica β -D. A menos que se indique lo contrario, un nucleósido de 2'-desoxixilosa es un nucleósido de 2'- β -D-desoxixilosa que comprende una fracción de azúcar 2'- β -D-desoxixilosilo, que está en la configuración β -D. Un nucleósido 2'-desoxixilosa o un nucleósido que comprende una fracción de

5 azúcar 2'-desoxixilosilo no modificada puede ser abásico, comprender una nucleobase modificada o no modificada, incluida cualquier nucleobase encontrada en el ADN o ARN.

Tal como se utiliza en este documento, "2'-MOE" significa un grupo 2'-OCH₂CH₂OCH₃ en la posición 2' de una fracción de azúcar furanosilo. Una "fracción de azúcar 2'-MOE" es una fracción de azúcar con un grupo 2'-OCH₂CH₂OCH₃ en la

10 posición 2' de una fracción de azúcar furanosilo. A menos que se indique lo contrario, una fracción de azúcar 2'-MOE está en la configuración estereoquímica β -D-ribosilo. "MOE" significa O-metoxietilo.

Como se usa en la presente, "nucleósido 2'-MOE" o "nucleósido 2'-OCH₂)₂OCH₃" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-MOE (o fracción de azúcar furanosilo 2'-OCH₂CH₂OCH₃).

15

Tal como se utiliza en este documento, "2'-OMe" significa un grupo 2'-O-metilo o 2'-OCH₃ en la posición 2' de una fracción de azúcar furanosilo. Una "fracción de azúcar 2'-OMe" significa una fracción de azúcar con un grupo 2'-O-metilo o 2'-OCH₃ en la posición 2' de una fracción de azúcar furanosilo. A menos que se indique lo

20 contrario, una fracción de azúcar 2'-OMe está en la configuración estereoquímica β -D-ribosilo.

Tal como se utiliza en este documento, "nucleósido 2'-OMe" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-OMe.

Tal como se utiliza en este documento, "2'-F" significa un grupo 2'-fluoro en la posición 2' de una fracción de azúcar furanosilo. Una "fracción de azúcar 2'-F" significa una fracción de azúcar con un grupo 2'-F en la posición 2' de una fracción de azúcar furanosilo. A menos que se indique lo contrario, una fracción de azúcar 2'-F está en la configuración estereoquímica β -D-ribosilo.

25

Tal como se utiliza en este documento, "nucleósido 2'-F" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-F.

30

Tal como se utiliza en este documento, "nucleósido 2'-sustituido" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar furanosilo 2'-sustituido. Los nucleósidos 2'-sustituídos incluyen, entre otros, un nucleósido 2'-OMe, un nucleósido 2'-MOE, un nucleósido 2'-F, un nucleósido cEt y un nucleósido LNA.

35

Tal como se utiliza en este documento, por "2'-sustitución" o "fracción de azúcar 2'-sustituida" se entiende una fracción de azúcar furanosilo modificada en donde la posición 2' está unida a al menos un sustituyente distinto de H u OH. Una fracción de azúcar 2'-sustituida incluye una fracción de azúcar bicíclica en donde el

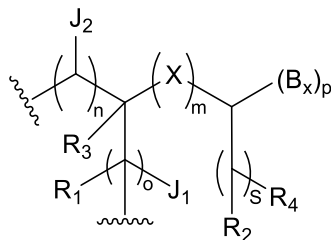
40 segundo anillo está unido al anillo furanosilo en la posición 2'. Las fracciones de azúcar 2'-sustituídas incluyen, entre otros, fracciones de azúcar 2'-OMe, fracciones de azúcar 2'-MOE, fracciones de azúcar 2'-F, fracciones de azúcar cEt y fracciones de azúcar LNA.

Tal como se utiliza en este documento, "5-metilcitosina" significa una citosina modificada con un grupo metilo unido en la posición 5. Una 5-metilcitosina es una nucleobase modificada.

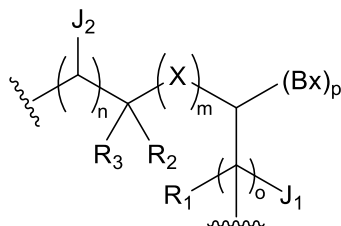
45

Tal como se utiliza en este documento, "nucleósido abásico" significa un nucleósido modificado en el que la fracción de azúcar no está unida a una nucleobase.

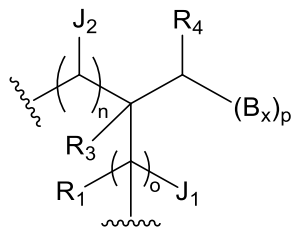
5 Tal como se utiliza en este documento, "nucleósido acíclico sustituto de azúcar" significa un nucleósido de Fórmula II, Fórmula III o Fórmula IV:



Fórmula II



Fórmula III



Fórmula IV

en donde

X es O, S, C(R₅R₆), N(E₁), NC(=O)-(E₁);

15 cada J₁ y J₂ son independientemente H o alquilo C₁-C₆;

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1 o 2;

p es 0 o 1;

o es 0 o 1;

20 s es 0 o 1;

R₁ es H, OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o (CH₂)_qR₈

R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, S-CH₃, N(CH₃)(CH₃), OCH₂CH₂OCH₃,
25 O-alquilamino, o (CH₂)_qR₈;

E₁ es H, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido;

R₅ y R₆ son independientemente H, OH, alquilo C₁-C₆ o N(R₇); en donde si R₅ es OH, entonces R₆ no es OH; R₇ es H, alquilo C₁-C₆, o C(=O)R₉, en donde R₉ es alquilo C₁-C₆;

R₈ es OH, halógeno, metoxi, etoxi, azido, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, y q es 1, 2 o 3; y

Bx es una nucleobase.

5 Tal como se utiliza en este documento, "sustituto de azúcar acíclico" significa la fracción de azúcar de un nucleósido sustituto de azúcar acíclico.

10 Tal como se utiliza en este documento, "mejorar", con referencia a un síntoma de una enfermedad, significa mejorar, disminuir o impedir al menos un síntoma de una enfermedad. La mejoría puede ser la reducción de la gravedad o la frecuencia de un síntoma o el retraso de la aparición, la prevención de la aparición o la ralentización de la evolución de la gravedad o la frecuencia de un síntoma. Los indicadores de evolución frecuencia o gravedad pueden determinarse mediante medidas subjetivas u objetivas conocidas en la técnica y/o descritas en este documento.

15 En este documento, "actividad antisentido" significa cualquier cambio detectable y/o medible atribuible (directa y/o indirectamente) a la hibridación de un oligonucleótido antisentido con un ácido nucleico diana. Por ejemplo, los compuestos tienen actividad antisentido cuando alteran la cantidad o actividad de un ácido nucleico diana en un 25% o más en un ensayo *in vitro*; o por ejemplo, los compuestos tienen actividad antisentido cuando alteran la cantidad o actividad de un ácido nucleico diana en un 25% o más en un ensayo *in vivo*. La actividad antisentido puede evaluarse en un ensayo estándar. En este documento, la actividad antisentido es una reducción o inhibición en la cantidad o expresión de un ácido nucleico diana o una proteína codificada por dicho ácido nucleico diana en comparación con los niveles del ácido nucleico diana o los niveles de la proteína diana en ausencia del oligonucleótido.

25 Tal como se utiliza en este documento, "agente antisentido" significa un agente oligomérico que comprende un oligonucleótido antisentido.

30 Tal como se utiliza en este documento, "oligonucleótido antisentido" significa un oligonucleótido que tiene al menos una región (una "región diana") que es complementaria a un ácido nucleico diana (por ejemplo, una región diana). Un oligonucleótido antisentido puede estar emparejado con un segundo oligonucleótido (en este documento, un "oligonucleótido sentido") que es complementario al oligonucleótido antisentido (por ejemplo, formando un "dúplex oligomérico"), puede ser un oligonucleótido antisentido no emparejado (en este documento, un oligonucleótido antisentido monocatenario), o puede ser un "oligonucleótido en horquilla" que tiene al menos una región que es autocomplementaria.

35 Tal como se utiliza en este documento, "azúcar bicíclico" o "fracción de azúcar bicíclica" significa una fracción de azúcar modificada que comprende una fracción de azúcar furanosilo y un segundo anillo, en donde el segundo anillo se forma mediante un puente que conecta dos átomos no geminales en el anillo de la fracción de azúcar furanosilo, formando así una estructura bicíclica. Ejemplos de fracciones de azúcar bicíclicas incluyen restos de azúcar de ácido nucleico bloqueado (LNA) y restos de azúcar de etilo restringido (cEt) como se define en este documento.

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

Tal como se utiliza en este documento, por "fracción dirigida a células" se entiende un grupo conjugado o una porción de un grupo conjugado que tiene afinidad por un tipo celular particular o tipos celulares particulares. Por ejemplo, una fracción dirigida a células puede tener afinidad por una fracción de superficie celular, como un receptor de superficie celular en un tipo celular particular.

Tal como se utiliza en este documento, "fracción escindible" significa un grupo de átomos que comprende al menos un enlace que se escinde en condiciones fisiológicas, por ejemplo, en una célula, en un sujeto. Por ejemplo, una fracción escindible se escinde dentro de una célula o compartimento subcelular, como un endosoma o lisosoma. Una fracción escindible puede ser escindida por enzimas endógenas, como nucleasas. Una fracción escindible puede ser escindida por cambios endógenos en las condiciones, como pH.

Tal como se utiliza en este documento, "nucleobase(s) complementaria(s)" o "complementarias", en referencia a nucleobase(s), significa nucleobases que forman enlaces de hidrógeno con otras cuando dos regiones de nucleósidos enlazados (por ejemplo, un oligonucleótido y un ácido nucleico diana; dos oligonucleótidos). Los pares de nucleobases complementarias incluyen, entre otros, adenina (A) y timina (T), adenina (A) y uracilo (U), citosina (C) y guanina (G), 5-metilcitosina (^mC) y guanina (G). Ciertas nucleobases modificadas que son complementarias a nucleobases no modificadas o a otras nucleobases modificadas son conocidas en la técnica. Por ejemplo, la hipoxantina, la nucleobase del nucleósido inosina (I), puede emparejarse con adenina, citosina, timina o uracilo. En este documento, la hipoxantina (I) se considera una nucleobase complementaria de la timina (T), la adenina (A), el uracilo (U) y la citosina (C).

Tal como se utiliza en este documento, "secuencia(s) complementaria(s)" o "complementarias", en referencia a secuencia(s), se refiere a dos secuencias de nucleobases en las que algunas, una mayoría o todas las nucleobases de las dos secuencias son nucleobases complementarias cuando las secuencias se alinean. Por "secuencia de nucleobases" se entiende el orden de las nucleobases contiguas en una cadena de nucleósidos enlazados o una región de estos (por ejemplo, un oligonucleótido o una región de estos, o un ácido nucleico diana o una región de estos) independientemente de cualquier modificación del azúcar o del enlace internucleósido. Las secuencias de nucleobases complementarias pueden ser secuencias de nucleobases de dos cadenas separadas de nucleósidos enlazados o región de estos (por ejemplo, un oligonucleótido y una región de un ácido nucleico diana); o las secuencias de nucleobases complementarias pueden ser dos regiones de una única cadena de nucleósidos enlazados (por ejemplo, regiones autocomplementarias de un oligonucleótido en horquilla). Tal como se utiliza en este documento, cuando una primera secuencia de nucleobases (por ejemplo, un oligonucleótido) o una región de esta se describe como complementaria de una segunda secuencia de nucleobases (por ejemplo, un ácido nucleico diana u otro oligonucleótido), significa que la mayoría de las nucleobases de la primera secuencia de nucleobases o región de esta se emparejan con nucleobases complementarias de la segunda secuencia de nucleobases cuando se alinean. No es necesario que cada par de nucleobases de las secuencias de nucleobases alineadas coincida con un par de bases para que las dos secuencias sean "complementarias". Se toleran

algunos emparejamientos incorrectos. Cuando la complementariedad se expresa en porcentaje, dicho porcentaje representa el porcentaje de nucleobases dentro de una secuencia de nucleobases que son complementarias a las nucleobases dentro de una segunda secuencia de igual longitud cuando las secuencias están alineadas. A

5 menos que se especifique lo contrario, se supone que "complementario" es al menos el 70%. Las secuencias de nucleobases complementarias pueden serlo en un 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100%. Por ejemplo, si una secuencia de nucleobases de un oligonucleótido que consiste en 20 nucleósidos es 80 % complementaria a otra

10 secuencia de nucleobases, entonces 16 de los pares de nucleobases son nucleobases complementarias, y hay 4 emparejamientos incorrectos cuando se alinean las secuencias. Si una secuencia de nucleobases de un oligonucleótido que consiste en 20 nucleósidos es al menos 80 % complementaria a otra secuencia de nucleobases, entonces 16, 17, 18, 19 o 20 de los pares de nucleobases son nucleobases complementarias, y hay 0-4 emparejamientos incorrectos cuando se

15 alinean las secuencias. Tal como se utiliza en este documento, "totalmente complementario" o "100% complementario" significa que cada par de nucleobases de dos secuencias de nucleobases es complementario cuando se alinean las secuencias de igual longitud.

Tal como se utiliza en este documento, "grupo conjugado" significa un grupo

20 de átomos que incluye una fracción conjugada y un enlazador conjugado que une la fracción conjugada al oligonucleótido.

Como se usa en la presente, "enlazador conjugado" significa un enlace simple o un grupo de átomos que comprende al menos un enlace que conecta una fracción conjugada a un oligonucleótido.

25 Tal como se usa en este documento, "fracción conjugada" significa un grupo de átomos que cuando se une covalentemente a una molécula (por ejemplo, un oligonucleótido) modifica una o más propiedades de dicha molécula en comparación con la misma molécula que carece de la fracción conjugada, en donde dichas propiedades incluyen, entre otras, farmacodinámica, farmacocinética, estabilidad,

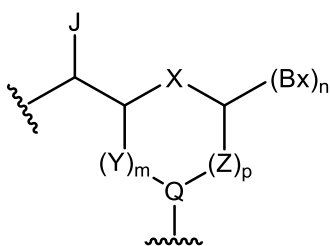
30 unión, absorción, distribución tisular, distribución celular, captación celular, carga y aclaramiento.

Tal como se utiliza en este documento, por "etilo restringido" o "cEt" o "fracción de azúcar cEt" se entiende una fracción de azúcar bicíclico β -D ribosilo en donde el segundo anillo del azúcar bicíclico se forma mediante un puente que conecta el

35 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.

40 Tal como se utiliza en este documento, "nucleósido cíclico sustituto de azúcar" es un nucleósido de Fórmula I:



Fórmula I

En donde

J es H, alquilo C₁-C₆, o alquenilo C₂-C₆;

5 X es O, S, C(R₁R₂), N(R₃); o X es X₁-X₂, en donde X₁-X₂ es C(R₁)=C(R₂), C(R₁R₂)-C(R₁R₂), O-C(R₁R₂), C(R₁R₂)-O, S-C(R₁R₂), C(R₁R₂)-S, N(R₃)-C(R₁R₂), o C(R₁R₂)-N(R₃);

Y es C(R₁R₂); o Y₁-Y₂, en donde Y₁-Y₂, es C(R₁)=C(R₂) o C(R₁R₂)-C(R₁R₂);

10 Z es C(G₁G₂); o Z₁-Z₂, en donde Z₁-Z₂ es C(G₁)=C(R₁), C(R₁)=C(G₁); C(G₁G₂)-C(R₁R₂), C(R₁R₂)-C(G₁G₂); o Z₁-Z₂-Z₃, en donde Z₁-Z₂-Z₃ es C(G₁G₂)-C(R₁R₂)-C(R₁R₂) o C(R₁R₂)-C(R₁R₂)-C(G₁G₂);

Q es CH o N;

cada R₁ y R₂ es independientemente H, OH, alquilo C₁-C₆, o N(R₄); en donde si R₁ es OH, entonces R₂ no es OH;

15 cada R₃ y R₄ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, o C(=O)R₅, en donde R₅ es alquilo C₁-C₆;

cada G₁ y G₂ es independientemente H, OH, halógeno u O-[C(R₆)(R₇)]_q-[(C=O)_s-X^G]_j-R₈; en donde si G₁ es OH, entonces G₂ no es OH;

20 cada R₆ y R₇ es, independientemente, H, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido;

cada X^G es O, S o N(E₁);

R₈ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆ sustituido, alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ sustituido o N(E₂)(E₃);

25 E₁, E₂ y E₃ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido;

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

p es 0 o 1;

q es de 1 a 6;

30 s es 0 o 1;

j es 0 o 1;

Bx es una nucleobase; y

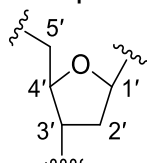
siempre que si X es O, Z es C(G₁G₂), y Q es CH, entonces m es 1.

35 Tal como se utiliza en este documento, "sustituto de azúcar cíclico" significa la fracción de azúcar de un nucleósido sustituto de azúcar cíclico, y se representa por la Fórmula I en este documento.

40 Tal como se utiliza en este documento, "bicatenario" se refiere a regiones complementarias hibridadas o unidas, incluidas aquellas entre dos cadenas separadas de nucleósidos enlazados (por ejemplo, un oligonucleótido antisentido y un oligonucleótido sentido) y aquellas en una sola cadena de nucleósidos enlazados

(por ejemplo, un oligonucleótido en horquilla). Las regiones complementarias emparejadas de dos cadenas separadas de nucleósidos enlazados forman un dúplex de las cadenas separadas. Las regiones complementarias emparejadas de una única cadena de nucleósidos enlazados (es decir, una primera región de la cadena de nucleósidos enlazados y una segunda región de la cadena de nucleósidos enlazados) forman una "horquilla".

Tal como se utiliza en este documento, una "fracción de azúcar furanosilo" es un grupo de átomos que comprende un anillo de furanosa y sustituyentes opcionales, y se numera de acuerdo con la estructura siguiente, con sustituyentes adicionales opcionales en cualquiera de las posiciones 1', 2', 3', 4' y 5'.



Tal como se utiliza en este documento, "hibridar" o "hibridación" significa el proceso de dos regiones complementarias de nucleósidos enlazados (por ejemplo, oligonucleótidos, ácidos nucleicos) que se acoplan para formar una región bicatenaria. Aunque no se limita a un mecanismo en particular, el mecanismo más común de hibridación implica el enlace de hidrógeno, que puede ser enlace de hidrógeno Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen invertido, entre nucleobases complementarias.

Tal como se utiliza en este documento, "enlace internucleósido" significa el enlace covalente entre nucleósidos adyacentes en un oligonucleótido. Tal como se utiliza en este documento, "enlace internucleósido no modificado" significa un enlace internucleósido fosfodiéster. Como se usa en la presente, "enlace internucleósido modificado" significa cualquier enlace internucleósido que no sea un enlace internucleósido de 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. Un "enlace internucleósido fosforamidato de mesilo" 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 $\text{NS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$. 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.

Tal como se utiliza en este documento, "nucleósido invertido" significa un nucleósido que tiene un enlace internucleósido 3' a 3' y/o 5' a 5'.

Tal como se utiliza en este documento, "nucleósidos enlazados" son nucleósidos que están conectados en una secuencia contigua (es decir, nucleósidos inmediatamente adyacentes entre sí, no se presentan nucleósidos adicionales entre los que están enlazados).

Tal como se utiliza en este documento, un "emparejamiento incorrecto" entre dos cadenas alineadas de nucleósidos enlazados significa que dos nucleobases en

una posición específica de las secuencias de nucleobases alineadas no son nucleobases complementarias como se define en este documento.

5 Tal como se utiliza en este documento, "nucleósido modificado" significa un compuesto o subunidad que comprende una fracción de azúcar y opcionalmente una nucleobase, en donde la fracción de azúcar está modificada y/o la nucleobase está modificada o ausente.

10 Tal como se utiliza en este documento, "fracción de azúcar modificada" significa una fracción de azúcar distinta de una fracción de azúcar β -D-ribosilo en el ARN. Una fracción de azúcar modificada se selecciona de una fracción de azúcar furanosilo modificada, un sustituto de azúcar cíclico, un sustituto de azúcar acíclico o un imitador de azúcar. Las moléculas de azúcar modificadas incluyen fracciones de azúcar desoxifuranosilo en la configuración estereoquímica β -D, y tienen un hidrógeno en cada una de las posiciones 1', 3' y 4', un oxígeno en la posición 3', dos hidrógenos en la posición 5', y dos hidrógenos (por ejemplo, ADN, dXNA), e incluye, 15 por ejemplo, una fracción de azúcar desoxirribosilo, desoxixilosilo, desoxixilosilo o desoxiarabinosilada; o un hidrógeno y un OH (por ejemplo, XNA) en la posición 2' en otra fracción de azúcar furanosilo modificada, e incluye, por ejemplo, una fracción de azúcar xilosilo, lixosilo o arabinosilo.

20 Tal como se utiliza en este documento, una "nucleobase modificada" significa una nucleobase distinta de A, T, C, U o G no modificada capaz de emparejarse con al menos una nucleobase no modificada. Una "5-metilcitosina" es una nucleobase modificada. La inosina (I) es un nucleósido que comprende la nucleobase modificada hipoxantina.

25 Tal como se utiliza en este documento, "motivo" significa un patrón de fracciones de azúcares, nucleobases y/o enlaces internucleósidos independientemente no modificados y/o independientemente modificados en un oligonucleótido.

30 Tal como se utiliza en este documento, "fracción de azúcar modificada no bicíclica" significa una fracción de azúcar furanosilo 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.

35 Tal como se utiliza en este documento, "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, independientemente de la presencia o ausencia de modificaciones indicadas en la 40 SEQ ID NO de referencia.

Tal como se utiliza en este documento, "nucleósido" significa un "nucleósido no modificado" o un "nucleósido modificado".

45 Tal como se utiliza en este documento, "agente oligomérico" significa un compuesto o complejo que comprende o consiste en al menos un oligonucleótido modificado y, opcionalmente, una o más características asociadas adicionales seleccionadas de: (a) uno o más grupos conjugados, que pueden unirse

covalentemente de forma directa o indirecta a cualquier oligonucleótido de dicho agente oligomérico; (b) uno o más grupos terminales; y (c) uno o más oligonucleótidos adicionales modificados o no modificados, cada uno de los cuales puede hibridarse o unirse covalentemente a al menos un oligonucleótido modificado y/o entre sí;. En este documento, cuando se describe que dos oligonucleótidos están unidos covalentemente entre sí, dicha unión no es a través de un enlace internucleósido directo. Por lo tanto, un oligonucleótido único, no ramificado, que comprende únicamente enlaces internucleósidos directos no puede describirse como dos oligonucleótidos separados unidos covalentemente.

10 Tal como se utiliza en este documento, "compuesto oligomérico" significa un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado y opcionalmente una o más características químicas enlazadas covalentemente seleccionadas de uno o más grupos conjugados y uno o más grupos terminales.

15 Tal como se utiliza en este documento, "oligonucleótido" significa una cadena de nucleósidos enlazados, en donde, independientemente, cada nucleósido y/o independientemente cada enlace internucleósido de la cadena de nucleósidos enlazados puede estar independientemente modificado o no modificado. A menos que se indique lo contrario, los oligonucleótidos consisten en 12-50 nucleósidos enlazados. A menos que se indique lo contrario, no más del 10% de los nucleósidos de un oligonucleótido son nucleósidos abásicos. Tal como se utiliza en este documento, "oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido, en donde al menos un nucleósido y/o enlace internucleósido está modificado. Tal como se utiliza en este documento, "oligonucleótido no modificado" significa un oligonucleótido que consiste en nucleósidos no modificados enlazados mediante enlaces fosfodiéster-internucleósido. Un oligonucleótido puede estar emparejado con un segundo oligonucleótido que es complementario al oligonucleótido para formar un dúplex oligomérico, o puede no estar emparejado.

25 Tal como se utiliza en este documento, "composición farmacéutica" significa una mezcla de sustancias adecuadas para la 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. Una composición farmacéutica puede mostrar actividad en determinadas líneas celulares.

30 Tal como se utiliza en este documento, "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 deseable en la preparación de una composición farmacéutica.

35 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.

40 Tal como se utiliza en este documento, "nucleósido de ARN" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar de ARN no modificado. Un nucleósido de ARN puede comprender una nucleobase modificada o no modificada. Un nucleósido de ARN puede comprender una nucleobase timina o una nucleobase modificada, o puede ser un nucleósido abásico.

Tal como se utiliza en este documento, "fracción de azúcar de ARN" significa una fracción de azúcar de ARN no modificado.

5 Tal como se utiliza en este documento, "agente de RNasa H" significa un agente antisentido que actúa, al menos en parte, a través de la RNasa H para modular un ácido nucleico diana y/o una proteína codificada por un ácido nucleico diana. Los agentes RNasa H pueden ser monocatenarios o agentes RNasa H bicatenarios. Los compuestos de RNasa H pueden comprender grupos conjugados y/o grupos terminales. Los agentes RNasa H pueden modular la cantidad y/o la actividad de un ácido nucleico diana. El término agente de RNasa H excluye los
10 agentes antisentido que actúan principalmente a través de RISC/Ago2. Un "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 bicatenaria, ARNi monocatenario (ssARNi) y microARN, incluidos los imitadores de
15 microARN. Los agentes de ARNi pueden comprender 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.

20 Tal como se utiliza en este documento, "monocatenario" en referencia a un ácido nucleico (por ejemplo, un oligonucleótido) significa que la cadena o región no está emparejada; es decir, la cadena de nucleósidos enlazados no forma parte de un dúplex, no forma parte de una región bicatenaria. Los ácidos nucleicos monocatenarios (por ejemplo, los oligonucleótidos monocatenarios) pueden hibridarse con ácidos nucleicos complementarios para formar dúplex, momento en el
25 que dejan de ser monocatenarios.

Tal como se utiliza en este documento, "fracción de fosfato estabilizada" se entiende un análogo de 5'-fosfato que es metabólicamente más estable que un 5'-fosfato tal como se encuentra naturalmente en el ADN o ARN.

30 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 absoluta de un centro quiral puede controlarse utilizando materiales de partida estereoquímicamente puros, por ejemplo,
35 utilizando monómeros de nucleósido de β -D-ribosilo para la síntesis de oligonucleótidos. Por el contrario, 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 estereorándomico, la cantidad de
40 moléculas que tienen la configuración (S) del centro quiral estereorándomico puede ser la misma que la cantidad de moléculas que tienen la configuración (R) del centro quiral estereorándomico ("racémico"). El centro quiral estereoaleatorio puede no ser racémico porque una configuración absoluta predomina tras la síntesis, por ejemplo, debido a la acción de reactivos no quirales cerca de la estereoquímica enriquecida
45 de una fracción de azúcar adyacente. El centro quiral estereoaleatorio puede estar

en el átomo de fósforo de un enlace internucleósido estereoaleatorio de fosforotioato o estereoaleatorio de mesil fosforamidato.

5 Tal como se utiliza en este documento, una "cadena" o "cadena de nucleósidos enlazados" significa nucleósidos enlazados contiguos conectados mediante enlaces internucleósidos. Una cadena de nucleósidos enlazados tiene una secuencia de nucleobases.

Tal como se utiliza en este documento, "sujeto" significa un ser humano o un animal no humano.

10 Tal como se utiliza en este documento, "fracción de azúcar" significa una fracción de azúcar no modificada o una fracción de azúcar modificada.

Tal como se utiliza en este documento, "imitador de azúcar" significa un grupo de átomos que forma la porción de un nucleósido correspondiente al azúcar β -D-ribosilo del ARN, distinto de una fracción de azúcar furanosilo modificada, un sustituto de azúcar cíclico o un sustituto de azúcar acíclico.

15 Tal como se utiliza en este documento, "nucleósido sustituto de azúcar" significa un nucleósido sustituto de azúcar cíclico o un nucleósido sustituto de azúcar acíclico.

20 Tal como se utiliza en este documento, "síntoma" de una enfermedad significa cualquier manifestación, indicación, signo o evidencia de una enfermedad. Los síntomas incluyen indicios subjetivos y objetivos de una enfermedad y pueden percibirse, experimentarse, detectarse, observarse, medirse y/o cuantificarse. Un síntoma puede manifestarse mediante pruebas diagnósticas y, en algunos casos, solo mediante pruebas diagnósticas invasivas, incluidas, entre otras, las pruebas post mortem. Un síntoma puede ser la ausencia de una característica, como no
25 alcanzar los hitos de desarrollo esperados. Los síntomas pueden incluir, entre otros, angina de pecho, dolor torácico, dificultad respiratoria, palpitaciones, debilidad, mareos, náuseas, sudoración, taquicardia, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, hinchazón de las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desmayo, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las extremidades, claudicación o
30 calambres musculares, hinchazón abdominal y fiebre.

Tal como se utiliza en este documento, "ácido nucleico diana" significa un ácido nucleico LPA que un oligonucleótido antisentido está diseñado para afectar. Tal como se utiliza en este documento, "ARN diana" significa un transcrito de ARN de LPA e incluye pre-ARNm y/o ARNm, a menos que se especifique lo contrario.

35 Tal como se utiliza en este documento, "región diana" se refiere a una porción de un ácido nucleico diana que es complementaria a la región diana de un oligonucleótido antisentido.

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.

40 Tal como se utiliza en este documento, "índice terapéutico" significa la relación de una medida de toxicidad o intolerabilidad dividida por una medida de potencia o actividad. Normalmente, el índice terapéutico se expresa como la relación entre la concentración (o dosis) a la que un compuesto se vuelve tóxico o induce efectos adversos inaceptables (o la concentración o dosis más alta a la que un compuesto
45 no es tóxico, o se tolera, antes de que se vuelva tóxico o induzca efectos adversos

inaceptables) para un sujeto y la concentración (o dosis) a la que el compuesto es farmacológicamente eficaz o produce el efecto deseado.

Tal como se utiliza en este documento, "tratar" o "tratamiento", con respecto a una enfermedad, significa administrar un compuesto o agente a un sujeto que padece o tiene el riesgo de padecer dicha enfermedad. El tratamiento de una enfermedad puede dar lugar a la mejoría de al menos un síntoma de dicha enfermedad. El tratamiento puede reducir, mejorar y/o prevenir uno o más síntomas, de manera que un síntoma de la enfermedad disminuya o deje de manifestarse.

Tal como se utiliza en este documento, "nucleobase no modificada" significa adenina (A) no modificada, timina (T) no modificada, citosina (C) no modificada, uracilo (U) no modificado o guanina (G) no modificada.

Tal como se utiliza en este documento, un "nucleósido no modificado" significa un compuesto o subunidad que comprende una fracción de azúcar no modificada y una nucleobase no modificada.

Tal como se utiliza en este documento, "fracción de azúcar no modificada" significa una fracción de azúcar 2'-OH(H) β -D-ribosilo, como la que se encuentra en el ARN.

MODALIDADES

1. Un dúplex oligomérico que comprende un primer compuesto oligomérico y un segundo compuesto oligomérico, en donde:

el primer compuesto oligomérico comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases comprende una secuencia de nucleobases que es al menos 80% idéntica a 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 SEQ ID NO: 83-87, en donde al menos uno, pero no más de 22%, no más de 20%, no más de 18%, no más de 15%, no más de 10%, o no más de 5% de los nucleósidos modificados en el primer oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-F y/o un sustituto de azúcar FHNA, y

el segundo compuesto oligomérico comprende un segundo oligonucleótido modificado que consiste en 16 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases comprende una secuencia de nucleobases que es al menos 80% idéntica a 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 SEQ ID NO: 99, 100 o 112, en donde al menos uno, pero no más de 25%, no más de 20%, no más de 18%, no más de 16%, no más de 14%, no más de 12% o no más de 10% de los nucleósidos modificados en el segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-F y/o un sustituto de azúcar FHNA;

en donde el primer oligonucleótido modificado y el segundo oligonucleótido modificado son complementarios entre sí; y

en donde cada uno de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado y el segundo oligonucleótido modificado comprende independientemente una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar.

2. El dúplex oligomérico de la modalidad 1,

- 1) en donde el primer oligonucleótido modificado comprende al menos uno, y no más de cuatro nucleósidos modificados que comprenden una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende una fracción de azúcar 2'F y/o un sustituto de azúcar FHNA, y/o en donde el segundo oligonucleótido modificado
- 5 comprende al menos uno, y no más de cuatro nucleósidos modificados que comprenden una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende una fracción de azúcar 2'-F y/o un sustituto de azúcar FHNA; y/o en donde el dúplex oligomérico comprende al menos uno, y no más de ocho nucleósidos modificados que comprenden una fracción de azúcar modificada o
- 10 sustituto de azúcar que comprende una fracción de azúcar 2'-F y/o un sustituto de azúcar FHNA; y/o
- 2) en donde al menos 18 nucleósidos del primer oligonucleótido modificado, cada uno independientemente, y al menos 16 nucleósidos del segundo oligonucleótido modificado, cada uno independientemente, comprende una fracción
- 15 de azúcar modificada o sustituto de azúcar seleccionado de una fracción de azúcar 2'-F, una fracción de azúcar 2'-MOE, una fracción de azúcar 2'-OMe, una fracción de azúcar de ADN, y un sustituto de azúcar FHNA; y/o
- 3) en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al
- 20 menos 22 o al menos 23 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NO: 83-87; 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 la secuencia de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NO: 99, 100 o 112.
- 25 3. Un dúplex oligomérico que comprende un primer compuesto oligomérico y un segundo compuesto oligomérico, en donde:
- un primer compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 28 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al
- 30 menos 23 nucleobases complementarias a la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 2, en donde no más de 20%, no más de 18%, no más de 15%, no más de 10%, o no más de 5% de los nucleósidos modificados en el primer oligonucleótido modificado comprende un flúor, y
- un segundo compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado que
- 35 consiste en 16 a 26 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases comprende al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, o al menos 21 nucleobases de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 2, en donde no más de 18%, no más de 16%, no más de 14%, no más de 12%, o no más de 10% de los nucleósidos modificados en el segundo oligonucleótido modificado
- 40 comprende un flúor; 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 sustituto de azúcar seleccionado independientemente de una fracción de azúcar 2'F, una fracción de azúcar 2'-MOE, una fracción de azúcar 2'-OMe, una fracción
- 45 de azúcar de ADN, una fracción de azúcar desoxixilosa, y un FHNA;

en donde el primer oligonucleótido modificado comprende un grupo fosfato estabilizado unido al nucleósido 5'-terminal;

en donde uno o más nucleósidos del primer oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar 2'-MOE y uno o más de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar 2'-OMe, y uno o más de los nucleósidos del segundo oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar 2'-MOE, y uno o más de los nucleósidos del segundo oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar 2'-OMe; y en donde el primer oligonucleótido modificado y el segundo oligonucleótido modificado comprende al menos un enlace internucleósido modificado.

4. El dúplex oligomérico de la modalidad 3, en donde el primer oligonucleótido modificado comprende al menos uno y no más de cuatro nucleósidos modificados que comprenden una fracción de azúcar modificada o un sustituto de azúcar que comprende un flúor, y/o en donde el segundo oligonucleótido modificado comprende al menos uno y no más de cuatro nucleósidos modificados que comprenden una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende un flúor; y/o en donde el dúplex oligomérico comprende al menos dos y no más de ocho nucleósidos modificados que comprenden una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende un flúor.

5. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-4, 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, sexto y decimocuarto nucleósido contando desde el extremo 5', o
- iv. el segundo y decimosexto nucleósido contando desde el extremo 5', o
- v. el segundo, decimocuarto y decimosexto nucleósido contando desde el extremo 5', o
- vi. el segundo, sexto, decimocuarto y decimosexto 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; y/o en donde un nucleósido que comprende una fracción de azúcar o sustituto de azúcar que comprende un flúor del segundo oligonucleótido modificado se selecciona independientemente de uno de:

- i. el noveno y décimo nucleósido contando desde el extremo 5', o
- ii. el décimo y decimoprimer nucleósido contando desde el extremo 5', o
- iii. el noveno y decimoprimer nucleósido contando desde el extremo 5', o
- iv. el noveno, décimo y decimoprimer nucleósido contando desde el extremo 5', o

- v. el séptimo, noveno, décimo y decimoprimer nucleósido contando desde el extremo 5', o
 - vi. el séptimo, noveno y decimoprimer nucleósido contando desde el extremo 5';
- 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.
6. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde un nucleósido modificado del primer oligonucleótido modificado que comprende un
- 10 flúor comprende una fracción de azúcar 3'-fluoro-hexitol o sustituto de azúcar.
7. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde uno o más nucleósidos del primer oligonucleótido modificado es un 2'-desoxinucleósido; y en donde opcionalmente uno o más nucleósidos del segundo oligonucleótido modificado es un 2'-desoxinucleósido.
- 15 8. El dúplex oligomérico de la modalidad 7, en donde 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 es un 2'-desoxinucleósido.
9. El dúplex oligomérico de la modalidad 8, en donde el uno o más 2'-
- 20 desoxinucleósidos en el primer oligonucleótido modificado es cualquiera del quinto, sexto, séptimo, decimocuarto y/o decimosexto nucleósido contando desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado, en donde el uno o más 2'-desoxinucleósidos está opcionalmente en una posición seleccionada independientemente de uno de:
- 25 i. el quinto, sexto o séptimo nucleósido contando desde el extremo 5', o
 - ii. el sexto y decimocuarto nucleósido contando desde el extremo 5', o
 - iii. el sexto y decimosexto nucleósido contando desde el extremo 5', o
 - 30 iv. el sexto, decimocuarto y decimosexto nucleósido contando desde el extremo 5', o
 - v. el decimocuarto y decimosexto nucleósidos contando desde el extremo 5'; y
- en donde opcionalmente uno o más 2'-desoxinucleósidos se selecciona
- 35 independientemente de uno de los nucleósidos noveno, décimo y/o decimoprimer contando desde el extremo 5' del segundo oligonucleótido modificado.
10. El dúplex oligomérico de la modalidad 9, en donde cada 2' desoxinucleósido comprende independientemente una fracción de azúcar 2'-2'-β-D-deoxirribosa o una fracción de azúcar 2'-β-D-deoxixilosa.
- 40 11. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-10, en donde dos de los nucleósidos 3'-terminal del primer oligonucleótido modificado comprende un saliente de dos nucleósidos, en donde los nucleósidos salientes comprenden una adenosina (A) modificada, dos adenosinas (AA) modificadas, dos nucleósidos de uridina (UU) modificados, dos nucleósidos de inosina (II) modificados, o dos
- 45 nucleósidos modificados, en donde uno es una inosina y uno es una adenosina (AI o IA).

12. El dúplex oligomérico de la modalidad 11, en donde cada uno de los nucleósidos 5'- y/o 3'-terminal del primer oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-MOE; y opcionalmente, cada uno de los nucleósidos 5'- y/o 3'-terminal del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-MOE.

13. El dúplex oligomérico de la modalidad 11, en donde uno de los nucleósidos 5'- terminal y/o dos de los nucleósidos 3'-terminal del primer oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar 2'-MOE; y opcionalmente, dos de los nucleósidos 5'- terminal y/o dos de los nucleósidos 3'-terminal del segundo oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar 2'-MOE.

14. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-13, 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, o al menos diecinueve nucleósidos del primer oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-OMe; y 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, o al menos diecinueve nucleósidos del segundo oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar 2'-OMe.

15. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-14, 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.

16. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-15, en donde el primer compuesto oligomérico comprende un grupo fosfato estabilizado unido al nucleósido 5'-terminal, en donde el grupo fosfato estabilizado comprende un metilen fosfonato, ciclopropil fosfonato o un vinil fosfonato.

17. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-16, en donde el primer oligonucleótido modificado y/o el segundo oligonucleótido modificado comprende al menos un enlace internucleósido modificado, en donde al menos un enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato.

18. El dúplex oligomérico de la modalidad 17, en donde cada enlace internucleósido se selecciona independientemente de un enlace internucleósido fosfodiéster y un enlace internucleósido fosforotioato.

19. El dúplex oligomérico de la modalidad 17, en donde los enlaces internucleósido entre el primer y segundo nucleósidos y el segundo y tercer nucleósidos contando desde el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado son enlaces internucleósido fosforotioato, y/o en donde los enlaces internucleósidos entre el primer y segundo nucleósidos y el segundo y tercer nucleósidos contando desde el extremo 3' del primer oligonucleótido modificado son enlaces internucleósidos fosforotioato; y opcionalmente, en donde los enlaces internucleósidos entre el primer y segundo nucleósidos y el segundo y tercer nucleósidos contando desde el extremo 5' del segundo oligonucleótido modificado son enlaces internucleósidos fosforotioato, y/o en donde los enlaces internucleósidos entre el primer y segundo nucleósidos y el

segundo y tercer nucleósidos contando desde el extremo 3' del segundo oligonucleótido modificado son enlaces internucleósidos fosforotioato.

20. El dúplex oligomérico de la modalidad 1, en donde el primer oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado
 5 independientemente de uno de efyyyfyyyyyyfyfyyyyyy, yfyyyfyyyyyyfyfyyyyyy, efyydyeyyydydydydyee, efyydydydydyfyfyyyyee, efyydyeyyyfyfyyyyee, ehyyfyyyyyyfyfyyyyee, y ehyyfyeyyyfyfyyyyee, en donde cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-MOE, cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, cada "h" representa una fracción de
 10 azúcar 3'-fluoro-hexitol, y cada "d" representa una fracción de azúcar 2'-desoxi, y en donde todas excepto las modificaciones 0, 1, o 2 son idénticas al motivo de azúcar; y/o el segundo oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado independientemente de uno de yyyyyfyfffyfyyyyyy y eeyyyyyfyfyyyyyyee, en donde cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-
 15 MOE, cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe, y cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, y en donde todas excepto las modificaciones 0, 1, o 2 son idénticas al motivo de azúcar.

21. El dúplex oligomérico de la modalidad 1, en donde el primer oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado
 20 independientemente de uno de efyyyfyyyyyyfyfyyyyyy, yfyyyfyyyyyyfyfyyyyyy, efyydyeyyydydydydyee, efyydydydydyfyfyyyyee, efyydyeyyyfyfyyyyee, ehyyfyyyyyyfyfyyyyee, y ehyyfyeyyyfyfyyyyee, en donde cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-MOE, cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, cada "h" representa una fracción de
 25 azúcar 3'-fluoro-hexitol, y cada "d" representa una fracción de azúcar 2'-desoxi; y/o el segundo oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado independientemente de uno de yyyyyfyfffyfyyyyyy y eeyyyyyfyfyyyyyyee, en donde cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-
 30 MOE, cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe, y cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F.

22. El dúplex oligomérico de la modalidad 21, en donde el primer oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado y está emparejado con el
 segundo oligonucleótido modificado que comprende un motivo de azúcar
 seleccionado de: efyyfyyyyyyfyfyyyyyy y yyyyyfyfffyfyyyyyy;
 35 yfyyyfyyyyyyfyfyyyyyy y yyyyyfyfffyfyyyyyy; efyydyeyyydydydydyee y eeyyyyyfyfyyyyyyee; efyydydydydyfyfyyyyee y eeyyyyyfyfyyyyyyee; efyydyeyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfyfyyyyyyee; ehyyfyeyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfyfyyyyyyee; y ehyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfyfyyyyyyee.

23. El dúplex oligomérico de la modalidad 1-3, en donde el primer
 40 oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado independientemente de uno de yfyyyfyyyyyyfyfyyyyyy, efyydyeyyydydydydyee, efyydydydydyfyfyyyyee, efyydyeyyyfyfyyyyee, ehyyfyyyyyyfyfyyyyee, ehyyfyeyyyfyfyyyyee, efyyyyfyyyyyyfyfyyyyee, efyyfyyyyyyfyfyyyyee, efyyyyeyyyfyfyyyyee, efyyfyeyyyfyfyyyyee,
 45 efyyxfyyyyyyfyfyyyyyyee, efyyfxyyyyyyfyfyyyyyyee, y efyyxyyyyyyyfyfyyyyyyee, y/o el segundo oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado

seleccionado independientemente de uno de eeyyyyyyyffyyyyyyyyee,
 yyyyyyyffyyeyyyyyy, eeyyyyyffyyeyyyyyee, eeyyyyydffyyeyyyyyee,
 eeyyyyyfdyyeyyyyyee, eeyyyyyffdyeyyyyyee, eeyyyyyhffyyeyyyyyee,
 eeyyyyyfhfyyeyyyyyee, eeyyyyyffhyeyyyyyee, eeyyyyyfxfyyeyyyyyee,
 5 eeyyyyyffxyeyyyyyee, y eeyyyyyxfyyeyyyyyee; en donde cada "e" representa
 una fracción de azúcar 2'-MOE, cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe,
 cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, cada "h" representa una fracción de
 azúcar 3'-fluoro-hexitol, cada "d" representa una fracción de azúcar 2'-
 desoxirribosa, y cada "x" representa una fracción de azúcar 2'-desoxixilosa; y en
 10 donde todas las modificaciones excepto 0, 1 o 2 son idénticas al motivo de azúcar.

24. El dúplex oligomérico de la modalidad 1-3, en donde el primer
 oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado
 seleccionado independientemente de uno de efyydyeyyyyydydyyyyyee,
 efyyyyyyyyyyfyfyyyyee, efyyfyyyyyyfyfyyyyee, efyyxfyyyyyyfyfyyyyee, y
 15 efyyfxfyyyyyyfyfyyyyee, y/o el segundo oligonucleótido modificado comprende un
 motivo de azúcar modificado seleccionado independientemente de uno de
 eeyyyyyffyyeyyyyyee y eeyyyyyfdyyeyyyyyee;
 en donde cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-MOE, cada "y" representa
 una fracción de azúcar 2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F,
 20 cada "h" representa una fracción de azúcar 3'-fluoro-hexitol, cada "d" representa
 una fracción de azúcar 2'-desoxirribosa, y cada "x" representa una fracción de
 azúcar 2'-desoxixilosa; y en donde todas excepto las modificaciones 0, 1 o 2 son
 idénticas al motivo de azúcar.

25. El dúplex oligomérico de la modalidad 24, en donde el primer
 25 oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado y está
 emparejado con el segundo oligonucleótido modificado que comprende un motivo
 de azúcar seleccionado de: efyyfyyyyyyfyfyyyyy y yyyyyfyffyyyyyyyyy;
 yfyyfyyyyyyfyfyyyyy y yyyyyfyffyyyyyyyyy; efyydyeyyyyydydyyyyyee y
 eeyyyyyffyyyyyyyyee; efyydyfyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffyyyyyyyyee;
 30 efyydyeyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffyyyyyyyyee; ehyyfyyyyyyfyfyyyyee y
 eeyyyyyffyyyyyyyyee; ehyyfyeyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffyyyyyyyyee;
 efyyyyyyyyyyfyfyyyyee y yyyyyffyyeyyyyyy; efyyyyyyyyyyfyfyyyyee y
 eeyyyyyffyyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y yyyyyffyyeyyyyyy;
 efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffyyeyyyyyee; efyyyyyyyyyyfyfyyyyee y
 35 eeyyyyyffyyyyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffyyyyyyyyee;
 efyydyeyyyyydydyyyyyee y yyyyyffyyeyyyyyy; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y
 eeyyyyydffyyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfdyyeyyyyyee;
 efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffdyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y
 eeyyyyyhffyyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfhfyyeyyyyyee;
 40 efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffhyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y
 eeyyyyyfxfyyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffxyeyyyyyee;
 efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyxfyyeyyyyyee; efyydyeyyyyydydyyyyyee y
 eeyyyyyfhfyyeyyyyyee; efyydyeyyyyydydyyyyyee y eeyyyyyfdyyeyyyyyee;
 efyydyeyyyyydydyyyyyee y eeyyyyyffhyeyyyyyee; efyydyeyyyyydydyyyyyee y
 45 eeyyyyyfdyyeyyyyyee; efyydyeyyyyydydyyyyyee y eeyyyyydffyyeyyyyyee;
 efyydyeyyyyydydyyyyyee y eeyyyyyhffyyeyyyyyee; efyydyeyyyyydydyyyyyee y

eeyyyyyxxffyyeyyyyyee; efyydyeyyyyydydyyyyyee y eeyyyyyxfyyeyyyyyee;
 efyydyeyyyyydydyyyyyee y eeyyyyyffxyeyyyyyee; efyyyyeyyyyyfyfyyyyee y
 eeyyyyyffyyyyyyyyee; efyyfyeyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffyyyyyyyyee;
 efyyyyeyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffyyeyyyyyee; efyyfyeyyyyyfyfyyyyee y
 5 eeyyyyyffyyeyyyyyee; efyyxfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffyyeyyyyyee;
 efyyxfxyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffyyeyyyyyee; y efyyxyyyyyyyfyfyyyyee y
 eeyyyyyffyyeyyyyyee.

26. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-25, en donde el
 agente comprende un grupo conjugado que comprende una fracción dirigida a
 10 células hepáticas que comprende una fracción conjugada y un enlazador
 conjugado.

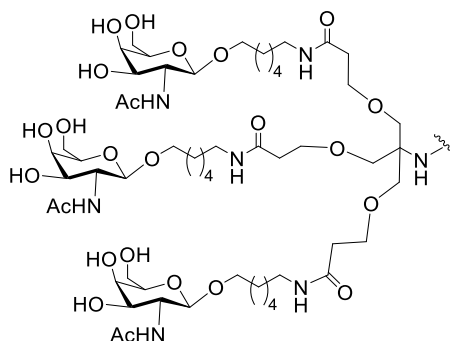
27. El dúplex oligomérico de la modalidad 26, en donde el dúplex
 oligomérico comprende una fracción conjugada que se une al receptor de
 asialoglicoproteína (ASGPR).

28. El dúplex oligomérico de la modalidad 27, en donde la fracción
 conjugada se selecciona de una fracción GalNAc.

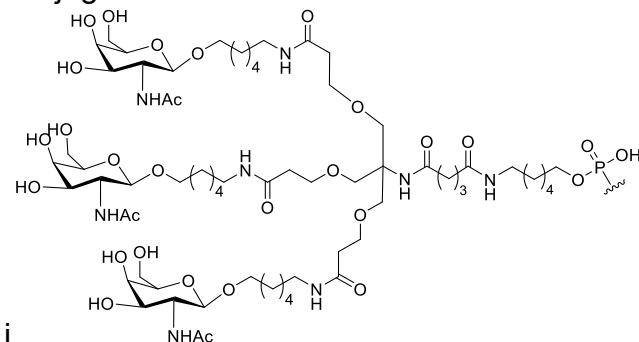
29. El dúplex oligomérico de la modalidad 28, en donde la fracción de
 conjugado GalNAc se selecciona de la Tabla A.

30. El dúplex oligomérico de la modalidad 28, en donde el grupo
 conjugado consiste en un ligando de GalNAc y un enlazador conjugado.

31. El dúplex oligomérico de la modalidad 28, en donde el ligando de
 GalNAc tiene la estructura:



32. El dúplex oligomérico de la modalidad 30, en donde el grupo
 conjugado tiene la estructura:



i

o ii

33. El dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 25-30, en
5 donde el grupo conjugado se conjuga directamente al oligonucleótido modificado o
el enlazador conjugado del grupo conjugado consiste en un enlace simple.

10 35. El dúplex oligomérico de la modalidad 34, en donde el grupo conjugado está unido al nucleósido 5'-terminal del segundo oligonucleótido modificado o al nucleósido 3'-terminal del segundo oligonucleótido modificado.

37. El dúplex oligomérico de la modalidad 36, en donde el enlazador conjugado comprende de 1 a 3 nucleósidos enlazadores.

20 al nucleósido 3'-terminal del oligonucleótido modificado.

25 de cualquiera de SEQ ID NO: 83-87, en donde todas excepto 0, 1, o 2 nucleobases son idénticas a la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 99, 100, o 112, y en donde cada uno del primer oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada seleccionada de: efyyfyfyyyyyyfyfyyyyyy,

efyydyeyyyfyfyyyee, ehyyfyyyfyyfyfyyyee, y ehyyfyeyyyfyfyyyee, en donde cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-MOE, cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, cada "h" representa una fracción de azúcar 3'-fluoro-hexitol, y cada "d" representa una fracción de azúcar 2'-desoxi; y ii) un segundo compuesto oligomérico que comprende un segundo oligonucleótido modificado que consiste en 14-50 nucleósidos enlazados en donde la secuencia de nucleobases comprende una secuencia de nucleobases que es al menos 80% idéntica a al menos 14 nucleobases contiguas de cualquiera de las SEQ ID NO: 83-87, en donde todas

excepto 0, 1 o 2 nucleobases son idénticas a la secuencia de nucleobases de las SEQ ID NO: 99, 100 o 112, y en donde cada uno de los segundos oligonucleótidos modificados comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado entre uno de yyyyyyyfyyfyyyyyyyyyy y eeyyyyyyyfyyfyyyyyyee, en donde cada «e» representa una fracción de azúcar 2'-MOE, cada «y» representa una fracción de azúcar 2'-OMe y cada «f» representa una fracción de azúcar 2'-F.

40. Un dúplex oligomérico que comprende i) un primer oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 28 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases comprende al menos 16 nucleobases complementarias a SEQ ID NO: 2, y en donde todas excepto 0, 1, o 2 nucleobases son idénticas a cualquiera de SEQ ID NO: 3-48, o 132-140; y ii) un segundo oligonucleótido modificado que consiste en 16 a 26 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases comprende al menos 15 nucleobases de SEQ ID NO: 2, y en donde todas excepto 0, 1 o 2 nucleobases son idénticas a cualquiera de SEQ ID NO: 49-82, o 141-142.

41. El dúplex oligomérico de la modalidad 40, en donde la secuencia del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 20, al menos 21, al menos 22 o 23 bases de la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 3-48, o 132-140; y en donde la secuencia del segundo oligonucleótido modificado comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20 o 21 bases de la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 49-82, o 141-142.

42. El dúplex oligomérico de la modalidad 40, en donde la secuencia del primer oligonucleótido modificado comprende la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 3-48, o 132-140; y en donde la secuencia del segundo oligonucleótido modificado comprende la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 49-82, o 141-142.

43. El dúplex oligomérico de la modalidad 40, en donde la secuencia del primer oligonucleótido modificado comprende la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 3-48, o 132-140; y en donde la secuencia del segundo oligonucleótido modificado consiste en la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 49-82, o 141-142.

44. El dúplex oligomérico de la modalidad 40, que comprende i) un primer oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 28 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases comprende al menos 16 nucleobases complementarias a SEQ ID NO: 2, y en donde todas excepto 0, 1, o 2 nucleobases son idénticas a cualquiera de SEQ ID NO: 5-6, 15-48, o 132-140; y ii) un segundo oligonucleótido modificado que consiste en 16 a 26 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases comprende al menos 15 nucleobases de SEQ ID NO: 2, y en donde todas excepto 0, 1 o 2 nucleobases son idénticas a cualquiera de SEQ ID NO: 52-82, o 141-142.

45. El dúplex oligomérico de la reivindicación 44, en donde la secuencia del primer oligonucleótido modificado comprende al menos 20, al menos 21, al menos 22 o 23 bases de la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 5-6 o 15-48, o 132-140; y en donde la secuencia del segundo oligonucleótido modificado comprende al menos 18, al menos 19, al menos 20 o 21 bases de la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 52-82, o 141-142.

46. El dúplex oligomérico de la reivindicación 44, en donde la secuencia del primer oligonucleótido modificado comprende la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 5-6 o 15-48, o 132-140; y en donde la secuencia del segundo

oligonucleótido modificado comprende la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 52-82, o 141-142.

47. El dúplex oligomérico de la reivindicación 44, en donde la secuencia del primer oligonucleótido modificado comprende la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 5-6 o 15-48, o 132-140; y en donde la secuencia del segundo oligonucleótido modificado consiste en la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 52-82, o 141-142.

48. Un dúplex oligomérico que comprende cualquiera de los siguientes pares de compuesto antisentido y compuesto sentido:

N.º de compuesto	Compuesto antisentido Núm.	Compuesto sentido Núm.	N.º de compuesto	Compuesto antisentido Núm.	Compuesto sentido Núm.	N.º de compuesto	Compuesto antisentido Núm.	Compuesto sentido Núm.
1749546	1749544	1749524	1829951	1819835	1821829	1840201	1838448	1838396
1764923	1764919	1749524	1829952	1819835	1821830	1840202	1838470	1838396
1792737	1792668	1792669	1829953	1819835	1821831	1840453	1838449	1838398
1792748	1792676	1792677	1829954	1819835	1821832	1840454	1838471	1838398
1792749	1792678	1792679	1829955	1819835	1821833	1840892	1838451	1838410
1792778	1792688	1792677	1829956	1819835	1821835	1840893	1838473	1838410
1792779	1792689	1792679	1829957	1819835	1821836	1841023	1838453	1838404
1792808	1792699	1792679	1829958	1819835	1821834	1841095	1838475	1838404
1792809	1792698	1792677	1829959	1792676	1821832	1841097	1838454	1838406
1792825	1792704	1792669	1829960	1792676	1821829	1841125	1838476	1838406
1792838	1792709	1792679	1829961	1792676	1821833	1841126	1838464	1838377
1792839	1792708	1792677	1829962	1792676	1821830	1841127	1838465	1838389
1792855	1792714	1792669	1829963	1792676	1821669	1841128	1838472	1838400
1792867	1792718	1792677	1829964	1792676	1821831	1841129	1838450	1838400
1792869	1792719	1792679	1829965	1792676	1821834	1841133	1838469	1838395
1820728	1814997	1814995	1829966	1792676	1821835	1841134	1838447	1838395

182073 1	1814997	1814996	182996 7	1792676	1821836	1841135	1838468	1838393
182073 4	1814998	1814995	183189 0	1826580	1792677	1841136	1838446	1838393
182073 7	1814998	1814996	183189 2	1826581	1792677	1841137	1838466	1838390
182482 7	1819834	1819832	183189 5	1826580	1819833	1843479	1792676	1841270
182483 9	1819835	1819832	183189 6	1826581	1819833	1843480	1792676	1841096
182484 0	1819834	1819833	183189 7	1826582	1814996	1843481	1792676	1841271
182484 2	1819835	1819833	183189 8	1826583	1814996	1843482	1792676	1841369
182632 8	1819834	1792677	183940 7	1839388	1826559	1858685	1838442	1838377
182633 1	1819835	1792677	183940 8	1839376	1826559	1859018	1838443	1838389
182633 7	1814997	1792679	183940 9	1839378	1826559	1859347	1838444	1838390
182634 0	1814998	1792679	183941 0	1839377	1814996	1859802	1838445	1838392
182634 3	1792678	1814995	183941 1	1839379	1814996	1861908	1838455	1838408
182634 6	1814998	1792679	183941 2	1839380	1814996	1861909	1838467	1838392
182657 3	1819835	1826559	183960 1	1826581	1826559	1861910	1838477	1838408
182993 2	1819835	1821669	184007 1	1792676	1839284			

49. Un dúplex oligomérico que comprende i) un primer oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 28 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases comprende al menos 18 nucleobases complementarias a SEQ ID NO: 2, y en donde el oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar y un motivo de enlace internucleósido seleccionado de cualquiera de:
- i ehyyfyfyyeeyyyfyfyyeey y ss000000000000000000ss,
 - ii efyydyfyyeeyyydyfyyeey y ss000s0000000s0s0000ss,
 - iii efyyyyyyyyyyfyfyyeey y ss000000000000000000ss,
 - iv efyyfyfyyeeyyyfyfyyeey y ss000000000000000000ss,
 - v efyyyyyeyyyfyfyyeey y ss000000000000000000ss,
 - vi efyyfyfyyeeyyyfyfyyeey y ss000000000000000000ss,
 - vii efyyxfyyfyyeeyyyfyfyyeey y ss000000000000000000ss,

viii efyxxfyxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx y ssxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx,

```
ix  efyyyxyyyyyyyfyyyyyyee  y  ss000000000000000000ss;
```

y ii) un segundo oligonucleótido modificado que consiste en 16 a 26 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases comprende al menos 16 nucleobases de SEQ ID NO: 2, el oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar y un motivo de enlace internucleósido seleccionado de cualquiera de:

```

i      eeyyyyyyyffyyyyyyyyyee  y  ss0000000s0000000ss,

```

```

ii      vvvvvvvvfffvvevvvvvvv   y  ss000000000000000000ss,

```

```

iii      eeyyyyyyyffyyeyyyyyyee   y   ss000000000000000000ss,

```

iv eevvvvvvdfvvvevvvvvee Y ss000000s000000000ss.

```
y      eevvvvvvfdffvevvvvvvee  y  ss0000000s00000000ss.
```

vi eevvvvvvffdvvevvvvvvee y ss00000000s0000000ss.

```
vij      eevvvvvvhffvvevvvvvvee   y   ss0000000000000000ss.
```

```
viii      eevvvvvvfhfvvevvvvvvee  y  ss0000000000000000ss.
```

```
ix      eevvvvvvffhvvvevvvvvye  y  ss0000000000000000ss,
```

```
x  eeyyyyyyxfxyeyyyyyyee  y  ss000000000000000000ss,
```

xi eeyyyyyyffxyyeyyyyyee y ss0000000000000000ss,
o

```
xii      eeyyyyyyyxfyyeyyyyyyee   y   ss000000000000000000ss.
```

5 50. Un dúplex oligomérico que comprende A y B:

A. un compuesto oligomérico de acuerdo con cualquiera de las siguientes notaciones químicas:

vP-

10 TesGfsGyoAyoGyoUdsAyoUyoGeoUyoGyoCyoCyoUdsCyoGdsAyoUyoAyoAyoCys
AesAe (SEQ ID NO: 5),

vP-

TesCfsCyoUyoCyoGdsAyoUyoAeoAyoCyoUyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoAyoUyoUys
AesAe (SEQ ID NO: 6),

vP-

15 TesGfsCyoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGfoUyoCyoCyoAyoUysA
esAe (SEQ ID NO: 15),

vP-

TesGfsCyoCyoUyoCfoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUysA
esAe (SEQ ID NO: 16),

20 vP-

TesGfsGyoAyoGyoUyoAyoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGfoAyoUyoAyoAyoCysA
esAe (SEQ ID NO: 17),

vP-

25 TesGfsGyoAyoGyoUfoAyoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCysA
esAe (SEQ ID NO: 18),

vP-

TesGfsGyoAyoGyoUyoAyoUyoGeoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGfoAyoUyoAyoAyoCysA
esAe (SEQ ID NO: 19),

- vP-
 TesGfsGyoAyoGyoUfoAyoUyoGeoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCysA
 esAe (SEQ ID NO: 20),
 vP-
- 5 TesGfsCyoCyoUyoCyoGyoAyoUeoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGfoUyoCyoCyoAyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 21),
 vP-
 TesGfsCyoCyoUyoCfoGyoAyoUeoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 22),
- 10 vP-
 TesGfsGyoAyoGxoUfoAyoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCysA
 esAe (SEQ ID NO: 23),
 vP-
 TesGfsGyoAyoGyoUfoAxoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCysA
 esAe (SEQ ID NO: 24),
- 15 vP-
 TesGfsGyoAyoGyoUxoAyoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCys
 AesAe (SEQ ID NO: 25),
 vP-
- 20 TesGfsCyoCyoUyoCfoGxoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 26),
 vP-
 TesGfsCyoCyoUyoCxoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 27),
- 25 vP-
 TesGfsCyoCyoUxoCfoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 28),
 vP-
 TesUfsGyoCyoCyoUfoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUfoCyoUyoGyoUyoCyoCyoAysA
 esAe (SEQ ID NO: 29),
- 30 vP-
 TesUfsGyoCyoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUfoCyoUfoGyoUyoCyoCyoAysA
 esAe (SEQ ID NO: 30),
 vP-
- 35 TesGfsUyoGyoCyoCfoUyoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCfoUyoCyoUyoGyoUyoCyoCysA
 esAe (SEQ ID NO: 31),
 vP-
 TesGfsUyoGyoCyoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCfoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCysA
 esAe (SEQ ID NO: 32),
- 40 vP-
 TesAfsUyoGyoUyoGfoCyoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAfoAyoCyoUyoCyoUyoGyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 33),
 vP-
 TesAfsUyoGyoUyoGyoCyoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAfoAyoCfoUyoCyoUyoGyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 34),
- 45

- vP-
 TesGfsUyoAyoUyoGfoUyoGyoCyoCyoUyoCyoGyoAfoUyoAyoAyoCyoUyoCyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 35),
 vP-
 5 TesGfsUyoAyoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUyoCyoGyoAfoUyoAfoAyoCyoUyoCyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 36),
 vP-
 TesAfsGyoUyoAyoUfoGyoUyoGyoCyoCyoUyoCyoGfoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCysA
 esAe (SEQ ID NO: 37),
 10 vP-
 TesAfsGyoUyoAyoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUyoCyoGfoAyoUfoAyoAyoCyoUyoCysA
 esAe (SEQ ID NO: 38),
 vP-
 TesUfsAyoAyoCyoUyoCyoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUfoUyoAfoCyoCyoAyoUyoGysA
 esAe (SEQ ID NO: 39),
 15 vP-
 TesAfsUyoAyoAyoCyoUyoCyoUyoGyoUyoCyoCyoAfoUyoUfoAyoCyoCyoAyoUysA
 esAe (SEQ ID NO: 40),
 vP-
 20 TesUfsGyoUyoGyoCyoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAyoAfoCyoUfoCyoUyoGyoUyoCysA
 esAe (SEQ ID NO: 41),
 vP-
 TesUfsGyoUyoGyoCfoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAyoAfoCyoUyoCyoUyoGyoUyoCysA
 esAe (SEQ ID NO: 42),
 25 vP-
 TesCfsUyoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCyoUyoGfoUyoCfoCyoAyoUyoUyoAysA
 esAe (SEQ ID NO: 43),
 vP-
 TesCfsUyoCyoGyoAfoUyoAyoAyoCyoUyoCyoUyoGfoUyoCyoCyoAyoUyoUyoAysA
 esAe (SEQ ID NO: 44),
 30 vP-
 TesUfsCyoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCyoUyoGyoUfoCyoCfoAyoUyoUyoAyoCysA
 esAe (SEQ ID NO: 45),
 vP-
 35 TesUfsCyoGyoAyoUfoAyoAyoCyoUyoCyoUyoGyoUfoCyoCyoAyoUyoUyoAyoCysA
 esAe (SEQ ID NO: 46),
 vP-
 TesGfsAyoUyoAyoAyoCyoUyoCyoUyoGyoUyoCyoCfoAyoUfoUyoAyoCyoCyoAysA
 esAe (SEQ ID NO: 47), y
 40 vP-
 TesUfsGyoCyoCyoUdsCyoGyoAeoUyoAyoAyoCyoUdsCyoUdsGyoUyoCyoCyoAys
 AesAe (SEQ ID NO: 48); 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'-2'-β-D-
 desoxirribosilo, x = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxilosilo, e = una fracción de
 45 azúcar 2'-MOE, f = una fracción de azúcar 2'-fluoro, h = una fracción de azúcar 3'-

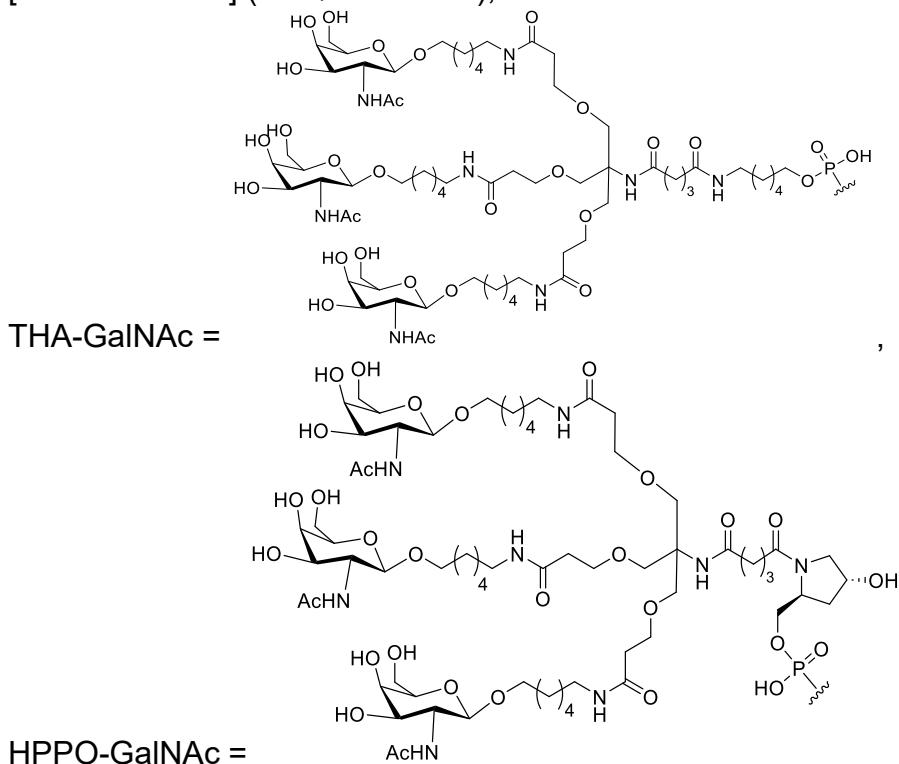
fluoro-hexitol, y = una fracción de azúcar 2'-OMe, o = un enlace internucleósido fosfodiéster, s = un enlace internucleósido fosforotioato, y VP = una fracción de 5' vinil fosfonato; y

B. un compuesto oligomérico de acuerdo con cualquiera de las siguientes notaciones

- 5 químicamente:
[THA-GalNAc]-
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGyoGfsCfoAyoCyoAyoUyoAyoCyoUyoCysCesAe
(SEQ ID NO: 50),
[THA-GalNAc]-
- 10 AesAesUyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoAfsGfoUyoUyoAyoUyoCyoGyoAyoGysGesAe
(SEQ ID NO: 51),
[THA-GalNAc]-
AysUysGyoGyoAyoCyoAyoGyoAfoGfoUfoUyoAyoUeoCyoGyoAyoGyoGysCysAy
(SEQ ID NO: 52),
- 15 [THA-GalNAc]-
AesUesGyoGyoAyoCyoAyoGyoAfoGfoUfoUyoAyoUeoCyoGyoAyoGyoGysCesAe
(SEQ ID NO: 53),
GysUysUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCysAy-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 54),
- 20 GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 55),
[THA-GalNAc]-
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe
(SEQ ID NO: 56),
- 25 GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGdsGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 57),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGdsCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 58),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoCdsAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
30 [HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 59),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGhoGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 60),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGhoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 61),
- 35 GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoChoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 62),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGxoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 63),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGxoGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
40 [HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 64),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGxoGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 65),
[THA-GalNAc]-
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGdsCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe
45 (SEQ ID NO: 66),

[THA-GalNAc]-
 UesGesGyoAyoCyoAyoGyoAyoGfoUfoUfoAyoUyoCeoGyoAyoGyoGyoCysAesAe
 (SEQ ID NO: 67),
 [THA-GalNAc]-
 5 GesGesAyoCyoAyoGyoAyoGyoUfoUfoAfoUyoCyoGeoAyoGyoGyoCyoAysCesAe
 (SEQ ID NO: 68),
 [THA-GalNAc]-
 AesCesAyoGyoAyoGyoUyoUyoAfoUfoCfoGyoAyoGeoGyoCyoAyoCyoAysUesAe
 (SEQ ID NO: 69),
 10 [THA-GalNAc]-
 AesGesAyoGyoUyoUyoAyoUyoCfoGfoAfoGyoGyoCeoAyoCyoAyoUyoAysCesAe
 (SEQ ID NO: 70),
 [THA-GalNAc]-
 GesAesGyoUyoUyoAyoUyoCyoGfoAfoGfoGyoCyoAeoCyoAyoUyoAyoCysUesAe
 15 (SEQ ID NO: 71),
 [THA-GalNAc]-
 CesAesUyoGyoGyoUyoAyoAyoUfoGfoGfoAyoCyoAeoGyoAyoGyoUyoUysAesAe
 (SEQ ID NO: 72),
 [THA-GalNAc]-
 20 AesUesGyoGyoUyoAyoAyoUyoGfoGfoAfoCyoAyoGeoAyoGyoUyoUyoAysUesAe
 (SEQ ID NO: 73),
 [THA-GalNAc]-
 GesAesCyoAyoGyoAyoGyoUyoUfoAfoUfoCyoGyoAeoGyoGyoCyoAyoCysAesAe
 (SEQ ID NO: 74),
 25 [THA-GalNAc]-
 UesAesAyoUyoGyoGyoAyoCyoAfoGfoAfoGyoUyoUeoAyoUyoCyoGyoAysGesAe
 (SEQ ID NO: 75),
 [THA-GalNAc]-
 GesUesAyoAyoUyoGyoGyoAyoCfoAfoGfoAyoGyoUeoUyoAyoUyoCyoGysAesAe
 30 (SEQ ID NO: 76),
 [THA-GalNAc]-
 UesGesGyoUyoAyoAyoUyoGyoGfoAfoCfoAyoGyoAeoGyoUyoUyoAyoUysCesAe
 (SEQ ID NO: 77),
 [THA-GalNAc]-
 35 GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoCdsAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe
 (SEQ ID NO: 78),
 [THA-GalNAc]-
 GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGdsGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe
 (SEQ ID NO: 79),
 40 [THA-GalNAc]-
 GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGhoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe
 (SEQ ID NO: 80),
 [THA-GalNAc]-
 GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoChoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe
 45 (SEQ ID NO: 81), y

UesGesGyoAyoCyoAyoGyoAyoGyoUfsUfoAyoUyoCyoGyoAyoGyoGyoCysAesAe-[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 82); en donde:



- 5 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'-2'-β-D-desoxirribosilo, x = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxilosilo, e = una fracción de azúcar 2'-MOE, f = una fracción de azúcar 2'-fluoro, h = una fracción de azúcar 3'-fluoro-hexitol, y = una fracción de azúcar 2'-OMe, o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y s = un enlace internucleósido fosforotioato.

10 51. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del Compuesto 1829960 (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 58), o un ion o sal de estos.

52. El dúplex oligomérico de la modalidad 51, que es la sal de sodio o la sal de potasio.

15 53. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1829960 (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 58).

54. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del Compuesto 1840071 (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 66), o un ion o sal de estos.

20 55. El dúplex oligomérico de la modalidad 54, que es la sal de sodio o la sal de potasio.

56. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1840071 (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 66).

57. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del Compuesto 1839410 (SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 53), o un ion o sal de estos.

25 58. El dúplex oligomérico de la modalidad 57, que es la sal de sodio o la sal de potasio.

59. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1839410 (SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 53).
60. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del Compuesto 1839412 (SEQ ID NO: 28 y SEQ ID NO: 53), o un ion o sal de estos.
- 5 61. El dúplex oligomérico de la modalidad 60, que es la sal de sodio o la sal de potasio.
62. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1839412 (SEQ ID NO: 28 y SEQ ID NO: 53).
63. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del Compuesto 10 1840453 (SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 68), o un ion o sal de estos.
64. El dúplex oligomérico de la modalidad 63, que es la sal de sodio o la sal de potasio.
65. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1840453 (SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 68)
- 15 66. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del Compuesto 1841135 (SEQ ID NO: 45 y SEQ ID NO: 76), o un ion o sal de estos.
67. El dúplex oligomérico de la modalidad 66, que es la sal de sodio o la sal de potasio.
68. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de 20 sodio del Compuesto 1841135 (SEQ ID NO: 45 y SEQ ID NO: 76).
69. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del Compuesto 1841136 (SEQ ID NO: 46 y SEQ ID NO: 76), o un ion o sal de estos.
70. El dúplex oligomérico de la modalidad 69, que es la sal de sodio o la sal de potasio.
- 25 71. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1841136 (SEQ ID NO: 46 y SEQ ID NO: 76).
72. Una composición farmacéutica que comprende el dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-60 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 73. La composición farmacéutica de la modalidad 72, en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es agua o solución salina amortiguada con fosfato.
74. La composición farmacéutica de la modalidad 72, en donde la composición farmacéutica consiste esencialmente en el dúplex oligomérico y agua o solución salina amortiguada con fosfato.
- 35 75. Un método para disminuir la cantidad de ARN de LPA o proteína Lipoproteína(a) en una célula, tejido, órgano o sujeto, que comprende poner en contacto la célula, tejido, órgano o sujeto con el dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74.
- 40 76. El método de la modalidad 75, en donde la célula es una célula hepática.
77. Un método que comprende administrar a un sujeto un dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74; en donde el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (CVD), enfermedad arterial coronaria (CAD), 45 hipercolesterolemia, infarto de miocardio (MI), enfermedad arterial periférica (PAD), enfermedad valvular aórtica calcificada (CAVD), estenosis aórtica, enfermedad

cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), aterosclerosis, dislipidemia, trombosis o accidente cerebrovascular.

78. Un método para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, una enfermedad, trastorno o afección metabólica, y/o un trastorno o afección inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que padece, o tiene riesgo de padecer, una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, metabólica y/o inflamatoria, un dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74; en donde la enfermedad, trastorno, afección o lesión es hipertrigliceridemia, lipidemia (por ejemplo, hiperlipidemia), dislipidemia (por ejemplo, dislipidemia aterogénica, dislipidemia diabética o dislipidemia mixta), hiperlipoproteínemia, enfermedad arterial coronaria, síndrome metabólico, síndrome coronario agudo, estenosis de la válvula aórtica, calcificación de la válvula aórtica, regurgitación de la válvula aórtica, disección aórtica, oclusión de la arteria retiniana, enfermedad cerebrovascular, isquemia mesentérica, oclusión de la arteria mesentérica superior, reestenosis, estenosis de la arteria renal, angina de pecho, aterosclerosis cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular o trombosis venosa.

79. Un método para disminuir la cantidad de ARN de LPA y/o proteína lipoproteína(a) en el hígado de un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección asociada con Lp(a) elevada, que comprende administrar a un sujeto que padece o tiene riesgo de padecer una enfermedad, trastorno o afección asociada con una regulación errónea del metabolismo de la lipoproteína(a), un dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74; en donde la enfermedad, trastorno, afección o lesión es una enfermedad, trastorno, afección cardiovascular, una enfermedad, trastorno o afección metabólica, y/o una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria.

80. El método de cualquiera de las modalidades 75-79, en donde la cantidad de ARN de LPA disminuye y/o proteína lipoproteína(a) en hígado y/o plasma del sujeto.

81. El método de cualquiera de las modalidades 75-79, en donde la enfermedad, trastorno o afección es hipertrigliceridemia o enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o enfermedad arterial coronaria (CAD).

82. El método de la modalidad 81, en donde al menos un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociado con lipoproteína(a) elevada son episodios de dolor abdominal, fatiga física, dificultad para pensar, diarrea, pancreatitis aguda recurrente, xantomata cutánea eruptiva y hepatoesplenomegalia o una combinación de estos.

83. El método de cualquiera de las modalidades 75-79, en donde el método previene o protege contra la evolución de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o la enfermedad arterial coronaria (CAD).

84. El método de cualquiera de las modalidades 75-79, en donde la administración del dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74 mejora la hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, hiperlipoproteínemia, 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.

85. El método de cualquiera de las modalidades 75-79, en donde la administración del dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la
5 composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74 es parenteral.

86. El método de cualquiera de las modalidades 75-79, en donde la administración del dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74 es subcutánea.

87. El método de cualquiera de las modalidades 75-79, en donde la
10 administración del dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74 es coadministrada con un segundo agente.

88. El método de cualquiera de las modalidades 74-78, en donde la administración del dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la
15 composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74 y el agente se administran concomitantemente.

89. Uso del dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74 para tratar o
20 prevenir 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 lipoproteína(a) elevada.

90. Uso del dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74 en la fabricación
25 de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, enfermedad, trastorno o afección metabólica, o enfermedad, trastorno o afección inflamatoria.

91. Un dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74 para usar en la
30 disminución de la cantidad de ARN de LPA o proteína Lipoproteína(a) en una célula, tejido, órgano o sujeto, que comprende poner en contacto la célula, tejido, órgano o sujeto.

92. El dúplex oligomérico para usar de la modalidad 91, en donde la célula es una célula hepática.

93. Un dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la
35 composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74 para usar en el método de tratamiento de enfermedades cardiovasculares (CVD) enfermedad arterial coronaria (CAD), hipercolesterolemia, infarto de miocardio (MI), enfermedad arterial periférica (PAD), enfermedad valvular aórtica calcificada (CAVD), estenosis aórtica, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), aterosclerosis,
40 dislipidemia, trombosis o accidente cerebrovascular.

94. Un dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74 para usar en un
45 método de prevención o tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, una enfermedad, trastorno o afección metabólica, y/o una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria en un sujeto que padece, o tiene el riesgo de padecer, una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, metabólica

y/o inflamatoria; en donde la enfermedad, trastorno, afección o lesión es hipertrigliceridemia, lipidemia (por ejemplo, hiperlipidemia), dislipidemia (por ejemplo, dislipidemia aterogénica, dislipidemia diabética o dislipidemia mixta), hiperlipoproteinemias, enfermedad arterial coronaria, síndrome metabólico, síndrome coronario agudo, estenosis de la válvula aórtica, calcificación de la válvula aórtica, regurgitación de la válvula aórtica, disección aórtica, oclusión de la arteria retiniana, enfermedad cerebrovascular, isquemia mesentérica, oclusión de la arteria mesentérica superior, reestenosis, estenosis de la arteria renal, angina de pecho, aterosclerosis cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular o trombosis venosa.

95. Un dúplex oligomérico de cualquiera de las modalidades 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 72-74 para usar en un método de disminución de la cantidad de ARN de LPA y/o proteína lipoproteína(a) en el hígado de un sujeto que tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección asociada con Lp(a) elevada en un sujeto que padece, o tiene el riesgo de padecer, una enfermedad, trastorno o afección asociada con una regulación errónea del metabolismo de las lipoproteínas(a); en donde la enfermedad, trastorno, afección o lesión es una enfermedad, trastorno, afección cardiovascular, una enfermedad, trastorno o afección metabólica, y/o una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria.

96. El dúplex oligomérico o composición para usar de cualquiera de las modalidades 91-95, en donde la cantidad de ARN de LPA y/o proteína lipoproteína(a) disminuye en el hígado y/o plasma del sujeto.

97. El dúplex oligomérico o composición para usar de cualquiera de las modalidades 91-95, en donde la enfermedad, trastorno o afección es hipertrigliceridemia o enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o enfermedad arterial coronaria (CAD).

98. El dúplex oligomérico o composición para usar de la modalidad 97, en donde al menos un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociada con lipoproteína(a) elevada son episodios de dolor abdominal, fatiga física, dificultad para pensar, diarrea, pancreatitis aguda recurrente, xantomata cutánea eruptiva y hepatoesplenomegalia o una combinación de estos.

99. El dúplex oligomérico o la composición para usar de cualquiera de las modalidades 91-95, en donde el método previene o protege contra la evolución de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) o enfermedad arterial coronaria (CAD).

100. El dúplex oligomérico o la composición para usar de cualquiera de las modalidades 91-95, en donde la administración del dúplex oligomérico o la composición farmacéutica mejora la hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, hiperlipoproteinemias, dolor abdominal, fatiga física, dificultad para pensar, diarrea, pancreatitis aguda, xantomas eruptivos, lipemia retiniana o hepatoesplenomegalia, o una combinación de dos o más de las anteriores en el sujeto.

101. El dúplex oligomérico o la composición para usar de cualquiera de las modalidades 91-95, en donde la administración del dúplex oligomérico o de la composición farmacéutica es parenteral.

102. El dúplex oligomérico o la composición para usar de cualquiera de las modalidades 91-95, en donde la administración del dúplex oligomérico o la composición farmacéutica es subcutánea.

103. El dúplex oligomérico o la composición para usar de cualquiera de las modalidades 91-95, en donde la administración del dúplex oligomérico o la composición farmacéutica es coadministrada con un segundo agente.

104. El dúplex oligomérico o la composición para usar de cualquiera de las modalidades 91-95, en donde la administración del dúplex oligomérico o la composición farmacéutica y el agente se administran concomitantemente.

10

I. Oligonucleótidos

En este documento se proporcionan dúplex oligoméricos y compuestos oligoméricos que comprenden un oligonucleótido antisentido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico antisentido) complementario al ARN de LPA 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.

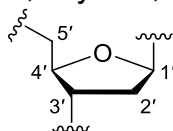
A. Nucleósidos modificados

Los nucleósidos modificados comprenden una fracción de azúcar modificada, una nucleobase modificada o una combinación de estas. 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 oligonucleótidos sentido modificados descritos en este documento.

1. *Fracciones de azúcares modificadas*

Las fracciones de azúcar modificadas incluyen fracciones de azúcar furanosilo modificadas, sustitutos de azúcar cíclicos, sustitutos de azúcar acíclicos o imitadores de azúcar. En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas son fracciones de azúcar furanosilo no bicíclicas modificadas. En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas son fracciones de azúcar furanosilo bicíclicas o tricíclicas. En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas son sustitutos 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, las fracciones de azúcar modificadas son fracciones de azúcar furanosilo modificadas no bicíclicas que comprenden uno o más grupos sustituyentes, incluidos, entre otros, sustituyentes en las posiciones 2', 3', 4' y/o 5', según su numeración basada en ribosa:



En determinadas modalidades, la fracción de azúcar furanosilo modificada es una fracción de azúcar ribosilo que no es una fracción de azúcar no modificada (es decir, un ARN no modificado). En determinadas modalidades, la fracción de azúcar furanosilo modificada es una fracción de azúcar xilosilo, lixosilo o arabinosilo. En determinadas modalidades, la fracción de azúcar furanosilo modificada es una fracción de azúcar desoxirribosilo, desoxixilosilo, desoxilixosilo o desoxiarabinosilo. En determinadas modalidades, la fracción de azúcar furanosilo modificada es una fracción de azúcar desoxixilosilo o desoxirribosilo.

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas no bicíclicas son fracciones de azúcar 2'-sustituidas y comprenden un grupo sustituyente en la posición 2'. En determinadas modalidades, uno o más sustituyentes que no forman puentes de las fracciones de azúcares modificadas no bicíclicas son ramificados. Ejemplos de grupos sustituyentes adecuados 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 de: halo, alilo, amino, azido, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, alcoxi C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido, alquilo C₁-C₁₀, alquilo 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-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. Ciertas modalidades de estos grupos 2'-sustituyentes pueden estar además sustituidas con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre: halo, ciano, OR^{a2}, NO₂, NH₂, NHR^{a2}, N(R^{a2})₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo, heterociclilo, alquilenilo C₁-C₆-NH₂, alquilenilo C₁-C₆-NHR^{a2}, alquilenilo C₁-C₆-N(R^{a2})₂, C(O)R^{a3}, C(O)OR^{a3}, C(O)NHR^{a3}, C(O)N(alquilo C₁-C₄)R^{a3}, SR^{a3}, S(O)₂R^{a3}, S(O)R^{a3}, NHC(O)R^{a3}, N(alquilo C₁-C₄)C(O)R^{a3}, NHS(O)R^{a3}, N(alquilo C₁-C₄)S(O)R^{a3}, NHS(O)₂R^{a3}, y N(alquilo C₁-C₄)S(O)₂R^{a3}; cada R^{a2} se selecciona independientemente de alquilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo, y heterociclilo; cada R^{a3} es independientemente hidrógeno, OH, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo, o heterociclilo. En determinadas modalidades, una fracción de azúcar comprende dos de los sustituyentes anteriores en la posición 2'. En determinadas modalidades, una fracción de azúcar comprende un 2'-fluoro y un segundo sustituyente 2'.

En determinadas modalidades, una fracción de azúcar 2'-sustituida comprende un grupo sustituyente 2' que no forma puente 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 comprende un grupo sustituyente 2' que no forma puente 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

5 OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ ("NMA").

En determinadas modalidades, una fracción de azúcar 2'-sustituida comprende un grupo sustituyente 2' que no forma puente 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").

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

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar furanosilo modificadas y los nucleósidos que incorporan dichas fracciones de azúcar furanosilo modificadas se definen además por configuración estereoquímica. Por ejemplo, una fracción de azúcar 2'-deoxifuranosilo (es decir, fracción de azúcar furanosilo 2'-(H)H) puede estar en siete configuraciones isoméricas distintas de la configuración β-D-deoxirribosilo natural. Dichas fracciones de azúcar modificadas se describen, por ejemplo, en el documento WO 2020/072991, incorporado por

15 referencia en este documento. Una fracción de azúcar modificada en 2' tiene un estereocentro adicional en la posición 2' con respecto a una fracción de azúcar 2'-deoxifuranosilo; por lo tanto, dichas fracciones de azúcar tienen un total de dieciséis configuraciones estereoquímicas posibles. Las fracciones de azúcar furanosilo modificadas descritas en este documento se encuentran en la configuración estereoquímica β-D-ribosilo, a menos que se especifique lo contrario. En

25 determinadas modalidades, la fracción de azúcar furanosilo modificada es una fracción de azúcar β-D-xilosilo, β-D-lixosilo o β-D-arabinosilo. En determinadas modalidades, la fracción de azúcar furanosilo modificada es una fracción de azúcar β-D-deoxirribosilo, β-D-deoxiloxilosilo, β-D-deolixosilo o β-D-deoxiarabinosilo. En determinadas modalidades, la fracción de azúcar furanosil modificada es una

30 fracción de azúcar β-D-deoxilosilo o β-D-deoxirribosilo.

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas no bicíclicas comprenden un grupo sustituyente en la posición 4'. Ejemplos de grupos sustituyentes adecuados para la posición 4' de fracciones de azúcar modificadas incluyen, entre otros, alcoxi (por ejemplo, metoxi), alquilo, y los descritos en

35 Manoharan *et al.*, WO 2015/106128, que se incorpora a este documento mediante referencia.

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

40

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

45

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas no bicíclicas comprenden más de un sustituyente de azúcar que no forma puente, por ejemplo, fracciones de azúcar 2'-F-5'-metilo, como las descritas en Migawa *et al.*, US 2010/0190837, que se incorpora en este documento por referencia; o fracciones de azúcar modificadas alternativamente en 2' y 5', como las descritas en Rajeev *et al.*, US 2013/0203836, que se incorpora en este documento por referencia.

Ciertas fracciones de azúcar modificadas son fracciones de azúcar bicíclicas y comprenden un sustituyente que une dos átomos del anillo furanosilo para formar un segundo anillo. 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 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 azúcar bicíclicas incluyen, entre otras: Imanishi *et al.*, U.S. 7.427.672; Swayze *et al.*, U.S. 7.741.457; Swayze *et al.*, U.S. 8.022.193; Seth *et al.*, U.S. 8.278.283; Prakash *et al.*, U.S. 8.278.425; y Seth *et al.*, U.S. 8.278.426, cada uno de los cuales se incorpora aquí mediante referencia.

En determinadas modalidades, dichos puentes de 4' a 2' comprenden independientemente de 1 a 4 grupos enlazados seleccionados independientemente 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 C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, radical heterociclo, radical heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C₅-C₇, radical alicíclico C₅-C₇ sustituido, halógeno, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, CN, sulfonilo (S(=O)₂-J₁) o sulfoxilo (S(=O)-J₁); y

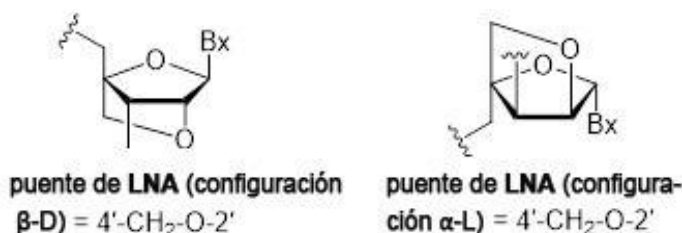
cada J₁ y J₂ es, independientemente, H, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido, alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂ sustituido, o un grupo protector.

En determinadas modalidades, la fracción de azúcar bicíclica comprende un puente entre los átomos del anillo de furanosa 5' y 3'. Ejemplos de tales sustituyentes de azúcar que forman puentes 4' a 2' incluyen, entre otros: 5'-(CH₂)₂-

3' (bcADN), 5'-(CH₂)₃-3' (bc^{4,3}ADN), 5'-C(F)=CH-CH₂-3', y 5'-CH₂-CHQ-3', en donde Q es una unión a un enlace internucleósido.

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, cada uno de los cuales se incorporan aquí mediante referencia.

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

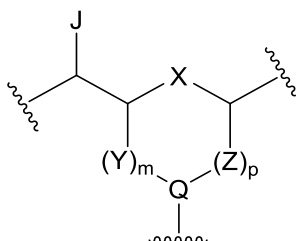


Se han incorporado α-L-metilenoxi (4'-CH₂-O-2') o nucleósidos bicíclicos α-L-LNA en oligonucleótidos que mostraron actividad antisentido (Frieden *et al. Nucleic Acids Res.* 2003, 21, 6365-6372). Se ha demostrado que la adición de ácidos nucleicos bloqueados a los ARNip aumenta la estabilidad del ARNip en suero y reduce los efectos inespecíficos (Elmén, J. *et al. Nucleic Acids Res.* 2005, 33(1), 439-447; Mook, O. R. *et al. Mol. Canc. Ther.* 2007, 6(3), 833-843; Grunweller, A. *et al. Nucleic Acids Res.* 2003, 31(12), 3185-3193). En este documento, las descripciones generales de los nucleósidos bicíclicos incluyen ambas configuraciones estequímicas. Cuando las posiciones de nucleósidos bicíclicos específicos (por ejemplo, LNA o cEt) se identifican en las modalidades ejemplificadas en este documento, están en la configuración estequímica 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 5'-sustituídos y 4'-2' con puente).

En determinadas modalidades, las fracciones de azúcar modificadas son sustitutos de azúcar, seleccionados de sustitutos de azúcar cíclicos y sustitutos de azúcar acíclicos.

Un sustituto de azúcar cíclico está representado por la Fórmula 1a:



Fórmula Ia

En donde:

J es H, alquilo C₁-C₆, o alquenilo C₂-C₆;

X es O, S, C(R₁R₂), N(R₃), C(R₁)=C(R₂), C(R₁R₂)-C(R₁R₂), O-C(R₁R₂),
5 C(R₁R₂)-O, S-C(R₁R₂), C(R₁R₂)-S, N(R₃)-C(R₁R₂), o C(R₁R₂)-N(R₃);

Y es C(R₁R₂), C(R₁)=C(R₂), o C(R₁R₂)-C(R₁R₂);

Z es C(G₁G₂), C(G₁)=C(R₁), C(R₁)=C(G₁), C(G₁G₂)-C(R₁R₂), C(R₁R₂)-
C(G₁G₂), C(G₁G₂)-C(R₁R₂)-C(R₁R₂), o C(R₁R₂)-C(R₁R₂)-C(G₁G₂);

Q es CH o N;

10 cada R₁ y R₂ es independientemente H, OH, alquilo C₁-C₆, o N(R₄); en donde
si R₁ es OH, entonces R₂ no es OH;

cada R₃ y R₄ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, o C(=O)R₅, en donde
R₅ es alquilo C₁-C₆;

15 cada G₁ y G₂ es independientemente H, OH, halógeno u O-[C(R₆)(R₇)]_q-
[(C=O)_s-X^G]_j-R₈; en donde si G₁ es OH, entonces G₂ no es OH;

cada R₆ y R₇ es, independientemente, H, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-
C₆ sustituido;

cada X^G es O, S o N(E₁);

20 R₈ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₂-C₆,
alquenilo C₂-C₆ sustituido, alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ sustituido o N(E₂)(E₃);

E₁, E₂ y E₃ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-
C₆ sustituido;

m es 0 o 1;

p es 0 o 1;

25 q es de 1 a 6;

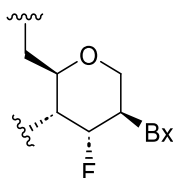
s es 0 o 1;

j es 0 o 1; y

con la condición de que si X es O, Z es C(G₁G₂), y Q es CH, entonces m es 1.

30 En determinadas modalidades, el átomo de oxígeno de una fracción de
azúcar se sustituye, por ejemplo, por un átomo de azufre, carbono o nitrógeno (X es
S, C(R₁R₂), o N(R₃)). 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 azufre 4' y una sustitución en la
35 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
40 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:

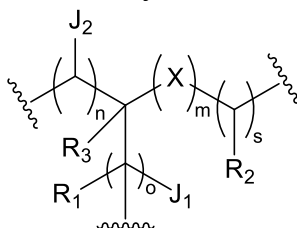
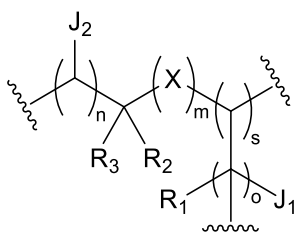
**FHNA**

($G_1=F$; $G_2=H$; "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),
 5 cada uno de los cuales se incorpora a este documento mediante referencia.

En determinadas modalidades, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que tienen más de 5 átomos y más de un heteroátomo. Por ejemplo, se han descrito nucleósidos que comprenden fracciones de azúcar morfolino y su uso en oligonucleótidos. Tal como se utiliza en este documento, el término "morfolino"
 10 significa un sustituto de azúcar que tiene Fórmula Ia, anterior, en donde X es O, Y y Z son cada uno CH_2 , y Q es N. En determinadas modalidades, un morfolino se modifica, por ejemplo añadiendo o alterando varios grupos sustituyentes de la estructura morfolino anterior. Tales sustitutos de azúcar se denominan en este documento "morfolinos modificados".

15 En determinadas modalidades, los sustitutos de azúcar son sustitutos de azúcar acíclicos y tienen Fórmula IIa o IIIa:

**Fórmula IIa****Fórmula IIIa**

En donde:

X es O, S, $C(R_4R_5)$, $N(E_1)$, $N(E_1)-C(=O)$;

cada J_1 y J_2 es independientemente H o alquilo C_1-C_6 ;

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1 o 2;

o es 0 o 1;

s es 0 o 1;

R_1 es H, OH, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o $(CH_2)_qR_7$

R₂ y R₃ son cada uno independientemente H, OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, S-CH₃, N(CH₃)(CH₃), OCH₂CH₂OCH₃, O-alquilamino, o (CH₂)_qR₇;

E₁ es H, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido;

5 R₄ y R₅ son independientemente H, OH, alquilo C₁-C₆ o N(R₆); en donde si R₄ es OH, entonces R₅ no es OH; R₆ es H, alquilo C₁-C₆, o C(=O)R₈, en donde R₈ es alquilo C₁-C₆;

R₇ es OH, halógeno, metoxi, etoxi, azido, y alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆, y q es 1, 2, o 3.

10 En determinadas modalidades, los sustitutos de azúcar acíclico son la estructura de azúcar "desbloqueada" de nucleósidos UNA (ácido nucleico desbloqueado). Patentes estadounidenses representativas que enseñan la preparación de UNA incluyen, entre otras, la publicación de patente estadounidense núm. 2011/0313020.

15 En determinadas modalidades, los sustitutos de azúcar acíclico son el glicerol como se encuentra en los nucleósidos de GNA (ácido nucleico glicólico), que tienen Fórmula IIa en donde n es 1, m y o son 0, s es 1, y J₂, R₂ y R₃ son cada uno H, o el butilo como se encuentra en el ácido nucleico butílico acíclico, que tiene Fórmula IIa en donde n es 2, m y o son 0, s es 1, y J₂, R₂ y R₃ son cada uno H. En
20 determinadas modalidades, los sustitutos de azúcar acíclico también se conocen como "espaciadores C3" y tienen la Fórmula IIa, en donde n y o son 1; m y s son 0, y J₁, J₂, R₁ y R₃ son cada uno H.

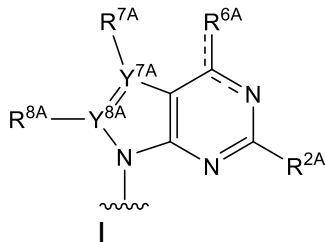
Otros sustitutos de azúcares acíclicos incluyen los descritos en Manoharan *et al.*, U.S. 10.913.767; publicación de patente estadounidense US 2021/0238595; y
25 publicación PCT WO 2023/109940.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados incluyen uno o más imitadores de azúcar, en los que un grupo de átomos distintos de una "fracción de azúcar furanosilo" o un "sustituto de azúcar" forman la porción de un nucleósido correspondiente al azúcar β-D-ribosilo en el ARN. En determinadas
30 modalidades, un imitador de azúcar es una porción de la cadena principal de un ácido nucleico peptídico, mientras que el resto de la cadena principal del ácido nucleico peptídico es un enlace internucleósido. Patentes estadounidenses representativas que enseñan la preparación de compuestos de PNA incluyen, entre otras, la patente estadounidense nros. 5.539.082; 5.714.331; y 5.719.262.

35 2. Nucleobases modificadas

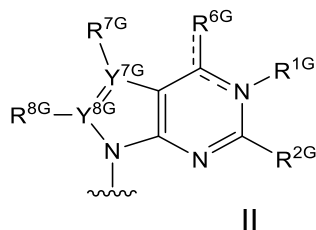
En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una nucleobase no modificada. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una nucleobase modificada. En determinadas
40 modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos abásicos. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden solo nucleósidos que comprenden nucleobases. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos de inosina (es decir, nucleósidos que comprenden una nucleobase de hipoxantina).
45 En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una 5-metilcitosina.

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



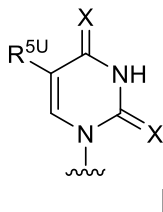
- 5 en donde: R^{2A} es H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, tioalquilo C₁-C₆, o tioalquilo C₁-C₆ sustituido, alquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ sustituido; R^{6A} es H, N(R^a)(R^b), oxo, acetilo, formilo u O-fenilo; Y^{7A} es N y R^{7A} está ausente o es alquilo C₁-C₆; o Y^{7A} es C y R^{7A} es H, 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} es H, un halógeno, OH, alquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ sustituido; R^a y R^b son cada uno independientemente 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).

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



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

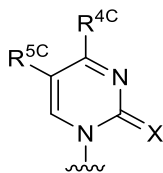
- 25 A menos que se indique lo contrario, la timina modificada o uracilo modificado tiene la estructura (III):



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

en donde: X es O o S; R^{4C} es N(R^a)(R^b); R^{5C} es H, OH, halógeno, O- alquilo C₁-C₁₂, O- alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₁-C₁₂, o alquenilo C₁-C₁₂ sustituido; R^a y R^b son independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆ sustituido, alquinilo C₁-C₁₂, alquinilo C₁-C₁₂ sustituido; acetilo, o 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).

En determinadas modalidades, las nucleobases modificadas de un oligonucleótido modificado se selecciona de: pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas, pirimidinas alquil o alquilil sustituidas, purinas alquil sustituidas, y purinas N-2, N-6, y O-6 sustituidas. En determinadas modalidades, las nucleobases modificadas se seleccionan entre: 5-metilcitosina, hipoxantina, 1-metilpseudouridina, 2-aminopropiladenina, 5-hidroximetil citosina, xantina, 2-aminoadenina, 6-N-metilguanina, 6-N-metiladenina, 2-propiladenina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-propinilo (-C^oC-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-sustituidass, 5-halo (particularmente 5-bromo), 5-trifluorometilo, 5-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 basas fluorinadas. Otras nucleobases modificadas son 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). MLas nucleobases modificadas también pueden incluir aquellas en las que la base de purina o pirimidina se sustituye por otros heterociclos, por ejemplo, 7-deaza-adenina, 7-deazaguanosina, 2-aminopiridina y 2-piridona. Otras nucleobases incluyen las descritas en Englisch, U. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 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 442-443.

La preparación de algunas de las nucleobases modificadas mencionadas anteriormente, así como de otras nucleobases modificadas, es conocida en la técnica y puede identificarse fácilmente en publicaciones que incluyen, entre otras,

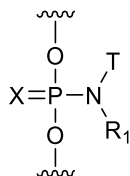
Rogers *et al.*, U.S. 5.134.066; Benner *et al.*, U.S. 5.432.272; Matteucci *et al.*, U.S. 5.502.177; Froehler *et al.*, U.S. 5.594.121; y Cook *et al.*, U.S. 5.681.941.

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, cada nucleobase de un oligonucleótido modificado se selecciona de A no modificada, G no modificada, C no modificada, T no modificada, U no modificada, ^mC, o hipoxantina.

3. Enlaces internucleósidos modificados

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos que comprenden un oligonucleótido antisentido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico antisentido) y/o un oligonucleótido sentido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico sentido) proporcionados en este documento comprenden o consisten en un oligonucleótido modificado 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 este documento, todos los enlaces internucleósidos entre las fracciones de azúcar furanosilo son enlaces internucleósidos 3' a 5' a menos que se indique lo contrario. 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, fosfatos, que contienen un enlace fosfodiéster ("P=O") (también denominados enlaces no modificados), fosfotriesteres, metilfosfonatos, fosforamidatos, 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 internucleósidos modificados, en comparación con los enlaces fosfodiéster naturales, pueden usarse para alterar, típicamente aumentar, la resistencia a 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 tiene la fórmula:



en donde independientemente para cada enlace internucleósido del oligonucleótido modificado:

X se selecciona de O y 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:

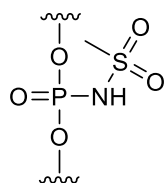
R₂ se selecciona entre un arilo, un arilo sustituido, un heterociclo, un heterociclo sustituido, un heterociclo aromático, un heterociclo aromático sustituido, un diazol, un diazol sustituido, un alcoxi C₁-C₆, un alquilo C₁-C₆, un alquenilo C₁-C₆, un alquinilo C₁-C₆, un alquilo C₁-C₆ sustituido, un alquenilo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

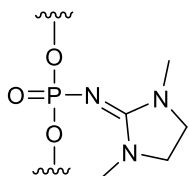
R₅ se selecciona entre OCH₃, OH, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido.

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, fosfortriesteres, 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) (véase US 9.926.556), 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.

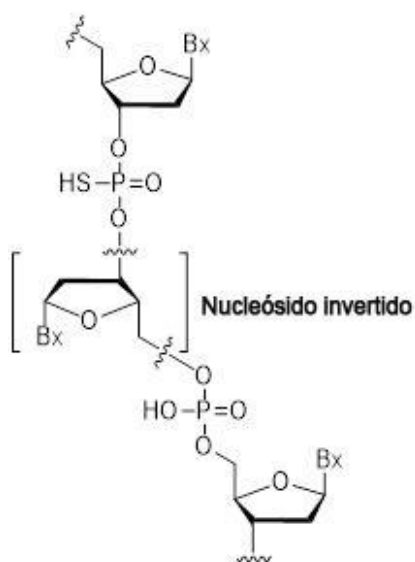
En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado comprende un enlace internucleósido que comprende una fracción de triazol, alquino o guanidina cíclica. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado comprende un enlace internucleósido que tiene una fórmula:



que puede ser estereoaleatoria, o puede estar enriquecida para la configuración R_p o S_p.

En determinadas modalidades, los enlaces internucleósidos no son enlaces internucleósidos 3' a 5'.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos invertidos, donde una fracción de azúcar está enlazada 3' a 3' y/o 5' a 5', como se muestra a continuación:

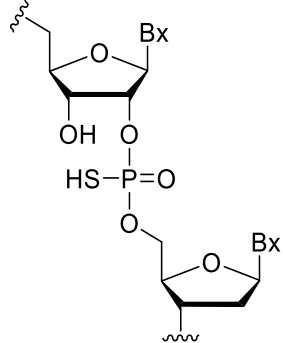


en donde cada Bx representa independientemente cualquier nucleobase.

- 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.

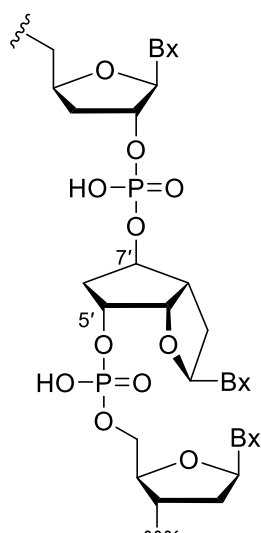
- En determinadas modalidades, los nucleósidos invertidos carecen de una nucleobase (son nucleósidos abásicos). En ciertas tales modalidades, se unen características adicionales (por ejemplo, un grupo conjugado) al nucleósido abásico invertido. Un nucleósido invertido terminal puede unirse a uno o ambos extremos de un oligonucleótido.

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



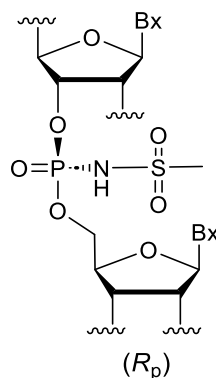
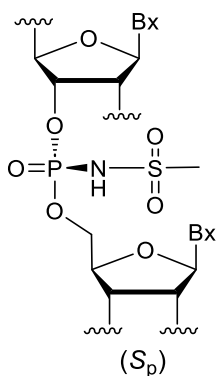
en donde cada Bx representa cualquier nucleobase.

- En determinadas modalidades, una fracción de azúcar bicíclica puede enlazarse a través de un átomo del anillo no furanosilo. En determinadas modalidades, una fracción de azúcar bicíclica está unida 7' a 5', como se muestra a continuación:

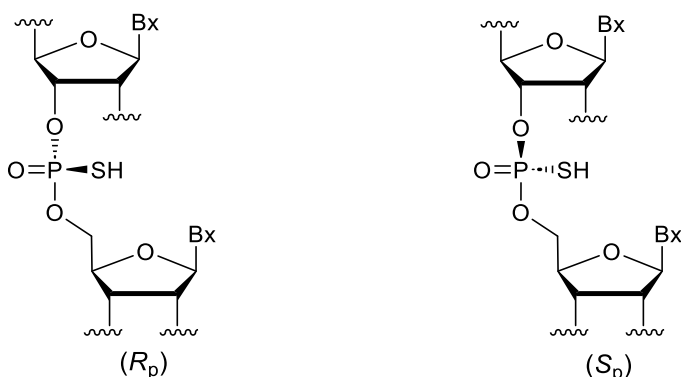


En determinadas modalidades, los enlaces internucleósidos tienen al menos un centro quiral. En tales modalidades, un átomo quiral puede prepararse como una mezcla racémica, o como enantiómeros separados. Los enlaces internucleósidos representativos que tienen un centro quiral incluyen, entre otros, alquilfosfonatos, 5 mesil fosforamidatos y fosforotioatos.

El enlace internucleósido de fosforamidato de mesilo comprende un centro quiral. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados que comprenden (*R_p*) y/o (*S_p*) mesil fosforamidatos comprenden una o más de las 10 siguientes fórmulas, respectivamente, en donde "Bx" indica una nucleobase:



El enlace internucleósido fosforotioato comprende un centro quiral. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados que comprenden 15 fosforotioatos (*R_p*) y/o (*S_p*) comprenden una o más de las siguientes fórmulas, respectivamente, en donde "Bx" 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 internucleósidos 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. En determinadas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados comprenden uno o más enlaces internucleósidos mesil fosforamidato en donde todos los enlaces internucleósidos mesil fosforamidato son estereoaleatorios. Tales oligonucleótidos modificados pueden generarse utilizando métodos sintéticos que dan lugar a una selección aleatoria de la configuración estereoquímica de cada enlace fosforotioato y/o mesil fosforamidato. No obstante, cada fosforotioato y/o mesil fosforamidato individual de cada molécula de oligonucleótido individual tiene una estereoconfiguración definida. En determinadas modalidades, las poblaciones de oligonucleótidos modificados están enriquecidas para oligonucleótidos modificados que comprenden uno o más enlaces internucleósidos fosforotioato y/o mesil fosforamidato particulares en una configuración estereoquímica particular, seleccionada independientemente. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato y/o fosforamidato de mesilo particular está presente en al menos el 65% de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato y/o fosforamidato de mesilo particular está presente en al menos el 70% de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato y/o fosforamidato de mesilo particular está presente en al menos el 80% de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato y/o fosforamidato de mesilo particular está presente en al menos el 90% de las moléculas de la población. En determinadas modalidades, la configuración particular del enlace fosforotioato y/o fosforamidato de mesilo particular está presente en al menos el 99% de las moléculas de la población. Tales poblaciones quiralmente enriquecidas de oligonucleótidos modificados pueden generarse usando métodos sintéticos conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos descritos en Oka, N., *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8307-8317; Wan, W. B., *et al. Nucleic Acids Res.* 2014, 42, 13456. 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 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, el centro quiral se encuentra en el átomo de fósforo de un enlace internucleósido de fosforotioato. En determinadas modalidades, el centro quiral se encuentra en el átomo de fósforo de un enlace internucleósido de fosforamidato de mesilo. En determinadas modalidades, una población de oligonucleótidos modificados está enriquecida para oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato y/o mesil fosforamidato indicado en la configuración (*Sp*). En determinadas modalidades, una población de oligonucleótidos modificados está enriquecida para oligonucleótidos modificados que tienen al menos un fosforotioato y/o mesil fosforamidato en la configuración (*Rp*). A menos que se indique lo contrario, los enlaces internucleósidos quirales de los oligonucleótidos modificados descritos en este documento pueden ser estereoaleatorios o estar en una configuración estereoquímica particular. En determinadas modalidades, el centro quiral está en las posiciones 1', 2', 3', y/o 4' de una fracción de azúcar furanosilo. En determinadas modalidades, cada centro quiral de cada fracción de azúcar furanosilo está enriquecido de tal manera que las fracciones de azúcar tienen la configuración estereoquímica β -D ribosilo. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados de una población están enriquecidos para las fracciones de azúcar β -D ribosilo, y todos los enlaces internucleósidos fosforotioato son estereoaleatorios y todos los enlaces internucleósidos mesil fosforamidato son estereoaleatorios. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados de una población están enriquecidos para fracciones de azúcar β -D ribosilo, al menos un enlace internucleósido fosforotioato particular en una configuración estereoquímica particular está enriquecido, y todos los enlaces internucleósidos mesil fosforamidato son estereoaleatorios. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados de una población están enriquecidos para fracciones de azúcar β -D ribosilo, al menos un enlace internucleósido mesil fosforamidato particular en una configuración estereoquímica particular está enriquecido, y todos los enlaces internucleósidos fosforotioato son estereoaleatorios. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados de una población están enriquecidos para ambas fracciones de azúcar β -D ribosilo y al menos un enlace internucleósido fosforotioato particular en una configuración estereoquímica particular y al menos un enlace internucleósido mesil fosforamidato particular en una configuración estereoquímica particular están enriquecidos.

45 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
 5 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
 10 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
 15 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
 20 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
 25 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
 30 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
 35 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 y un dúplex oligomérico comprende una fracción de azúcar 2'-desoxi
 40 que no tiene modificaciones adicionales. En determinadas modalidades, al menos un nucleósido de un oligonucleótido modificado y un dúplex oligomérico 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
 45 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'-

5 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

10 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'-

15 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, tres nucleósidos de un compuesto oligomérico antisentido son nucleósidos modificados con azúcar 2'-

20 desoxirribosilo y un 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.

25 En determinadas modalidades, al menos un nucleósido de un oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-desoxixilosilo que no tiene modificaciones adicionales. En determinadas modalidades, al menos un nucleósido comprende una fracción de azúcar 2'-desoxixilosilo. En determinadas modalidades, al menos 2 nucleósidos comprenden una fracción de azúcar 2'-desoxixilosilo. En

30 determinadas modalidades, al menos 3 nucleósidos comprenden una fracción de azúcar 2'-desoxixilosilo. En determinadas modalidades, al menos 4 nucleósidos comprenden una fracción de azúcar 2'-desoxixilosilo. En determinadas modalidades, un nucleósido comprende una fracción de azúcar 2'-desoxixilosilo. En determinadas modalidades, 1 o 3 nucleósidos comprenden una fracción de azúcar

35 2'-desoxixilosilo. En determinadas modalidades, 1-3 nucleósidos comprenden una fracción de azúcar 2'-desoxixilosilo. En determinadas modalidades, tres nucleósidos comprenden una fracción de azúcar 2'-desoxixilosilo. En determinadas modalidades, 1, 2, 3, o 4 nucleósidos de un compuesto oligomérico antisentido son un nucleósido modificado con azúcar 2'-desoxixilosilo y cada nucleósido modificado

40 2'-desoxixilosilo es no contiguo. En determinadas modalidades, 1, o 3 nucleósidos de un compuesto oligomérico antisentido son un nucleósido modificado con azúcar 2'-desoxixilosilo y cada nucleósido modificado 2'-desoxixilosilo es no contiguo. En determinadas modalidades, ningún nucleósido de un compuesto oligomérico sentido es un nucleósido modificado con azúcar 2'-desoxixilosilo. En determinadas

45 modalidades, tres nucleósidos de un compuesto oligomérico antisentido son nucleósidos modificados con azúcar 2'-desoxixilosilo y ningún nucleósido de un

compuesto oligomérico sentido es un nucleósido modificado 2'-desoxixilosilo. En determinadas modalidades, un nucleósido de un compuesto oligomérico antisentido es un nucleósido modificado con azúcar 2'-desoxixilosilo y ningún nucleósido de un compuesto oligomérico sentido es un nucleósido modificado 2'-desoxixilosilo. En determinadas modalidades, ningún nucleósido de un compuesto oligomérico antisentido es un nucleósido modificado con azúcar 2'-desoxixilosilo y un nucleósido de un compuesto oligomérico sentido es un nucleósido modificado 2'-desoxixilosilo.

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

determinadas modalidades, un nucleósido de un compuesto oligomérico antisentido es un nucleósido modificado con azúcar 2'-desoxirribosa y un nucleósido de un compuesto oligomérico sentido es un nucleósido modificado 2'-desoxixilosa. En determinadas modalidades, un nucleósido de un compuesto oligomérico antisentido es un nucleósido modificado con azúcar 2'-desoxixilosa y un nucleósido de un compuesto oligomérico sentido es un nucleósido modificado 2'-desoxirribosa.

En determinadas modalidades, al menos un nucleósido de un oligonucleótido modificado comprende una fracción de sustituto de azúcar. En determinadas modalidades, al menos un nucleósido de un oligonucleótido modificado comprende una fracción de sustituto de azúcar que comprende FHNA. En determinadas modalidades, al menos un nucleósido comprende un sustituto de azúcar. En determinadas modalidades, al menos dos nucleósidos comprenden un sustituto de azúcar. En determinadas modalidades, solo un nucleósido comprende un sustituto de azúcar. En determinadas modalidades, dos nucleósidos de un compuesto oligomérico antisentido son sustitutos de azúcar y cada uno de esos sustitutos no es contiguo. En determinadas modalidades, al menos un nucleósido comprende un sustituto de azúcar FHNA. En determinadas modalidades, al menos dos nucleósidos comprenden un sustituto de azúcar FHNA. En determinadas modalidades, solo un nucleósido comprende un sustituto de azúcar FHNA. En determinadas modalidades, dos nucleósidos de un compuesto oligomérico antisentido son sustitutos de azúcar FHNA y cada uno de esos sustitutos no es contiguo. En determinadas modalidades, un nucleósido de un compuesto oligomérico antisentido en un FHNA, localizado en la posición 2 desde el extremo 5' del oligonucleótido antisentido.

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, un 3'-fluoro-hexitol, 2'-MOE, 2'-OMe, 2'-desoxixilosilo y 2'-desoxirribosilo. En determinadas modalidades, un motivo de azúcar (de 5' a 3') del compuesto oligomérico antisentido se selecciona de efyydyeyyydydyyyyyee, efyydyyyyyyyfyfyyyyyee, efyydyeyyyfyfyyyyyee, ehyyfyfyyyyfyfyyyyyee, ehyyfyeyyyfyfyyyyyee, efyyyyyyfyfyyyyyee, efyyfyfyyyyfyfyyyyyee, efyyyyeyyyfyfyyyyyee, efyyfyeyyyfyfyyyyyee, efyyxfyyfyyfyfyyyyyee, efyyfxfyyfyyfyfyyyyyee, y efyyxfyyfyyfyfyyyyyee, en donde cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-MOE, cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, cada "h" representa una fracción de azúcar 3'-fluoro-hexitol, cada "d" representa una fracción de azúcar 2'-desoxirribosa, y cada "x" representa una fracción de azúcar 2'-desoxixilosa. En determinadas modalidades, un motivo de azúcar (de 5' a 3') de un compuesto oligomérico sentido se selecciona de: eeyyyyyfffyfyyyyyee, yyyyyyyfffyeyyyyyy, eeyyyyyfffyeyyyyyy, eeyyyyydfffyeyyyyyy, eeyyyyyfdfyeyyyyyy, eeyyyyyffdyeyyyyyy, eeyyyyyhfffyeyyyyyy, eeyyyyyfhfyeyyyyyy, eeyyyyyffhyeyyyyyy, eeyyyyyxfhyeyyyyyy, eeyyyyyffxyeyyyyyy, y eeyyyyyxhfyeyyyyyy, en donde cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-MOE, cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, cada "h" representa una fracción de azúcar 3'-fluoro-hexitol, cada "d" representa una

fracción de azúcar 2'-desoxirribosa, y cada "x" representa una fracción de azúcar 2'-desoxixilosa.

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, guanina no modificada e hipoxantina no modificada. En determinadas modalidades, cada nucleobase se selecciona de 5-metilcitosina, citosina no modificada, timina no modificada, uracilo no modificado, adenina no modificada, guanina no modificada e hipoxantina 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 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, 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. En determinadas modalidades, cada enlace internucleósido de un oligonucleótido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato. En determinadas modalidades, cada enlace internucleósido de un oligonucleótido modificado se selecciona independientemente de un enlace internucleósido fosforotioato, un enlace internucleósido mesil fosforamidato y un enlace internucleósido 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 de un oligonucleótido modificado se selecciona independientemente de un enlace internucleósido mesil fosforamidato y un enlace internucleósido fosforotioato. En determinadas modalidades, cada enlace internucleosídico fosforotioato se selecciona de forma independiente entre un fosforotioato estereoaleatorio, un fosforotioato (Sp) y un fosforotioato (Rp). En determinadas modalidades, cada enlace internucleósido mesil fosforamidato se selecciona independientemente de un mesil fosforamidato estereoaleatorio, un mesil fosforamidato (Sp), y un mesil fosforamidato (Rp).

En determinadas modalidades, el oligonucleótido antisentido modificado tiene un motivo de enlace internucleósido seleccionado independientemente de (5' a 3') de: ssooooooooooooooooooss, ssoosooooooooosoooooooooss, y ssoosoooooooooooooooooss, en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato y cada "o" representa un internucleósido fosfodiéster. En determinadas modalidades, el oligonucleótido sentido modificado tiene un motivo de enlace internucleósido seleccionado independientemente de (5' a 3') de: ssooooooooooooooooooss, ssooooooooooooooooooss, ssooooooooooooooooooss, y ssooooooooooooooooooss, en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato, y cada "o" representa un internucleósido fosfodiéster.

Los compuestos oligoméricos proporcionados comprenden una o más modificaciones, (por ejemplo, una fracción de azúcar modificada, una nucleobase modificada, un enlace internucleósido modificado), y/o combinaciones de estos, incorporadas en un oligonucleótido modificado. 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 modificado 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 o motivo de azúcar. Por ejemplo, los enlaces internucleósidos dentro de una región de un oligonucleótido modificado 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 o motivo de azúcar e independientes de los enlaces internucleósidos o del motivo de enlace internucleósido. A menos que se indique específicamente, todas las modificaciones son independientes de la secuencia de nucleobases.

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. EE. UU. 89:7305-7309, 1992), se evaluó la capacidad de una serie de oligonucleótidos de 13-25 nucleobases de longitud para 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.

5 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.
 10 En ciertas tales modalidades, X e Y se selecciona cada uno independientemente de 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 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,
 15 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 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
 25 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
 30 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
 35 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
 40 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
 45 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.

5 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.

20 En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos antisentido consisten en 16-30 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.

45 En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos sentido consisten en 15-30 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. Secuencia de nucleobases

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos modificados (por ejemplo, compuestos oligoméricos) se describen además por su secuencia de nucleobases. 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 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 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 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: 85-98, o 143-144. En determinadas modalidades, un segundo compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado que consiste en 18 a 50 nucleósidos enlazados, en donde la secuencia de nucleobases del segundo compuesto 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 SEQ ID NO: 99-112 o 145-146.

45 II. 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 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, 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.

15 *Fracciones conjugadas*

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 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 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 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 es un carbohidrato. En determinadas modalidades, cada ligando se selecciona independientemente de galactosa, N-acetil galactosamina (GalNAc), manosa, glucosa, glucosamina y fucosa.

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 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 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-glucopiranososa, 4,6-dideoxi-4-
- 5 formamido-2,3-diO-metil-D-manopiranososa, 2-desoxi-2-sulfoamino-D-glucopiranososa y *N*-sulfo-D-glucosamina, y ácido *N*-glicolil- α -neuramínico. Por ejemplo, los tioazúcares pueden seleccionarse entre la 5-tio- β -D-glucopiranososa, el metil 2,3,4-tri-O-acetil-1-tio-6-O-tritil- α -D-glucopiranosido, la 4-tio- β -D-galactopiranososa y el etil 3,4,6,7-tetra-O-acetil-2-deoxi-1,5-ditio- α -D-*gluco*-heptopiranosido.
- 10 En determinadas modalidades, cada ligando es N-acetil galactosamina (GalNAc). En determinadas modalidades, la fracción dirigida a células comprende un 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
- 15 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
- 20 grupo conjugado comprende una fracción dirigida a células seleccionada de cualquiera de las fórmulas establecidas en la TABLA A:

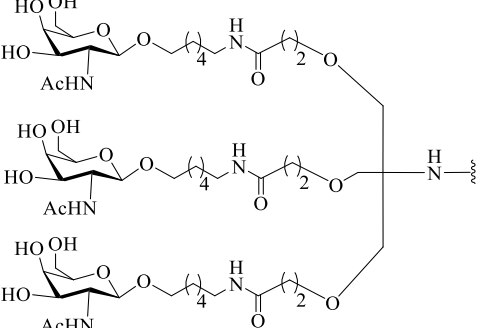
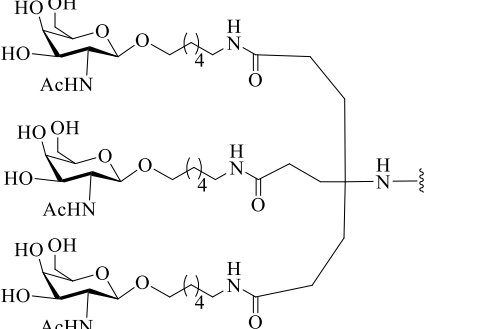
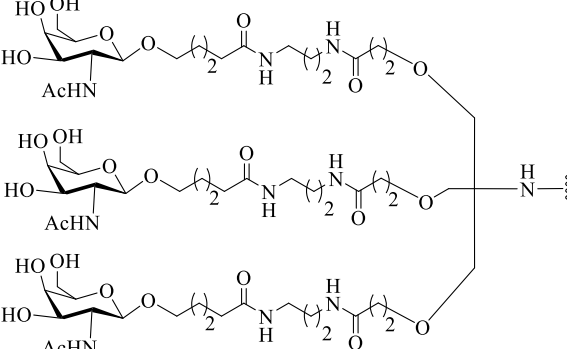
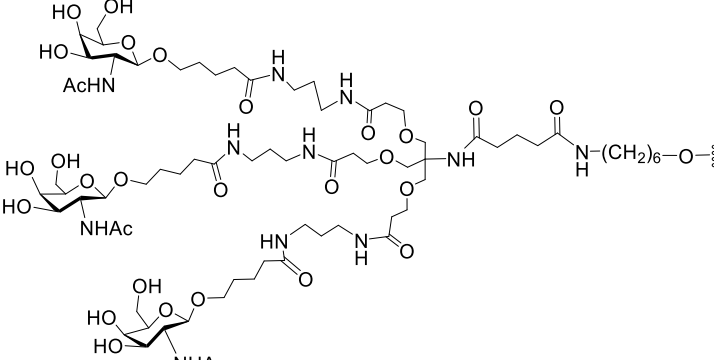
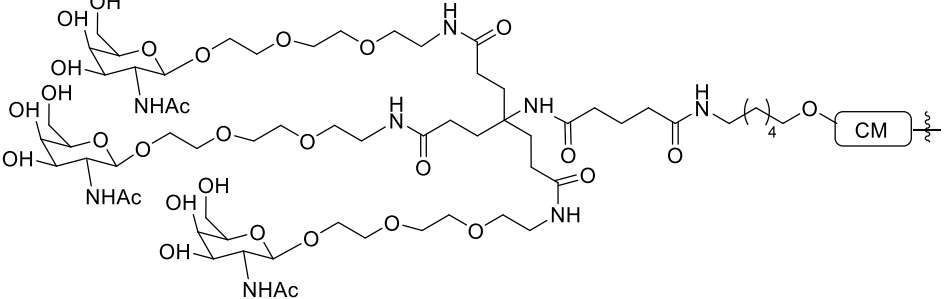
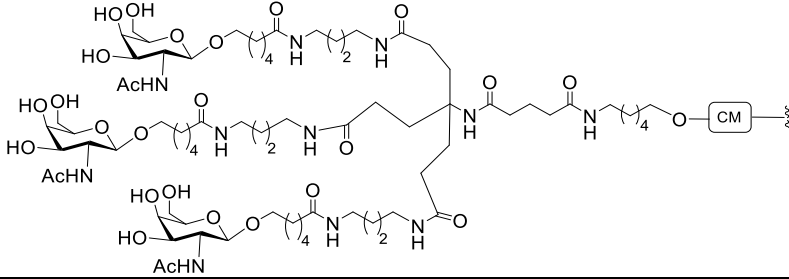
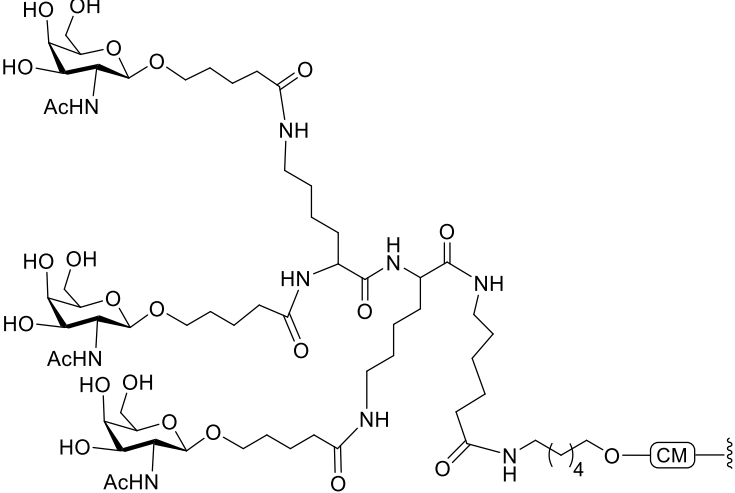
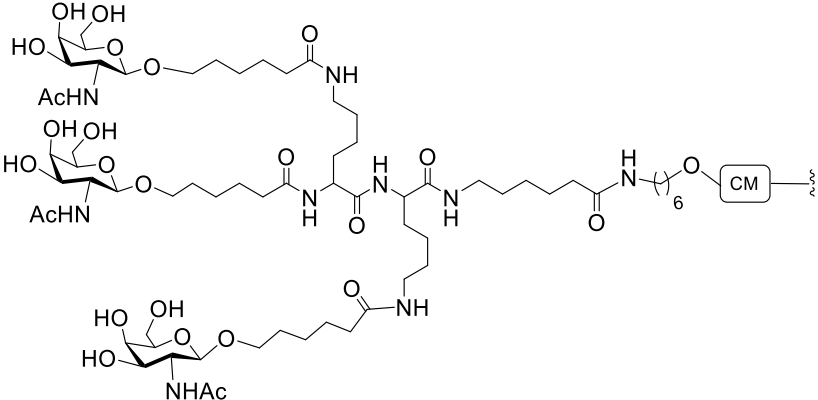
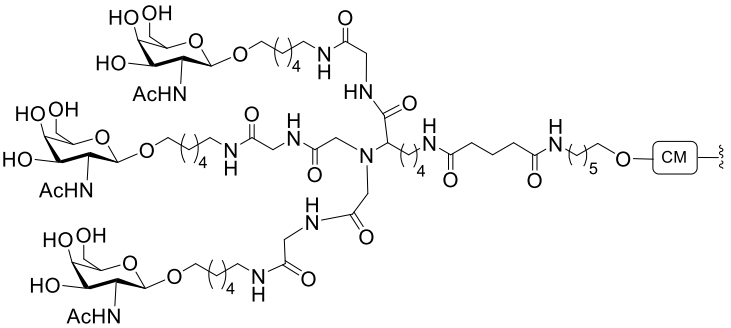
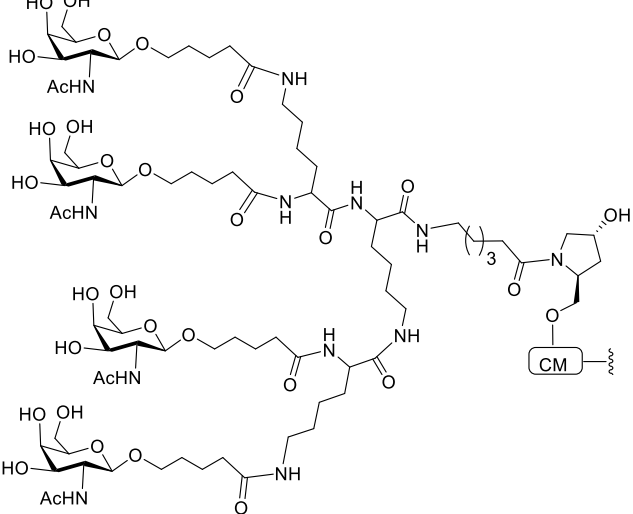
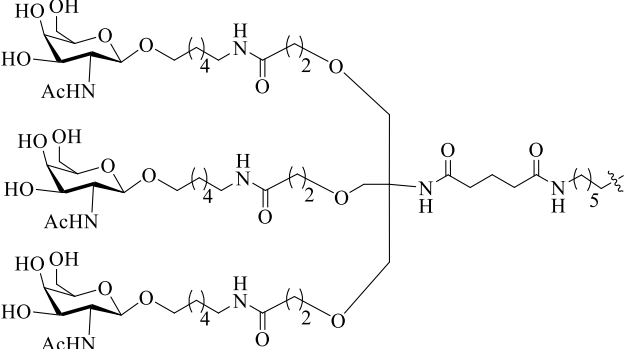
TABLA A: Grupos conjugados	
	GalNAc3-7
	GalNAc3-10
	GalNAc3-1
	GalNAc3-3

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, 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.

- 5 En determinadas modalidades, el enlazador conjugado comprende uno o más 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
10 conjugado comprende al menos un grupo fosfato. En determinadas modalidades, 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
15 fracciones conjugadas a compuestos originales, tales como los oligonucleótidos 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
20 funcionales utilizados en una porción de enlace bifuncional incluyen, entre otros, 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 alquínico.

- 25 En determinadas modalidades, los enlazadores conjugados comprenden 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,
30 los dos compuestos se mezclan en condiciones específicas para producir el compuesto oligomérico final. 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 promovida por tensión (SPAAC), la reacción de clic catalizada por cobre
35 (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 de intercambio de fluoruro de azufre (SuFEx) y la reacción de Diels Alder de
40 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
45 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 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.

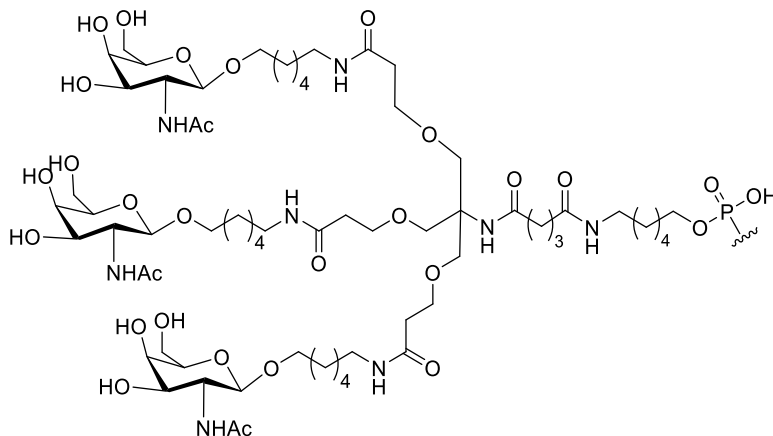
En determinadas modalidades, una fracción escindible comprende o consiste en uno o más nucleósidos enlazadores. En determinadas modalidades, los uno o

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 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.

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 preparado utilizando la química Click en donde los enlaces internucleósidos fosfonato de alquililo 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 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.

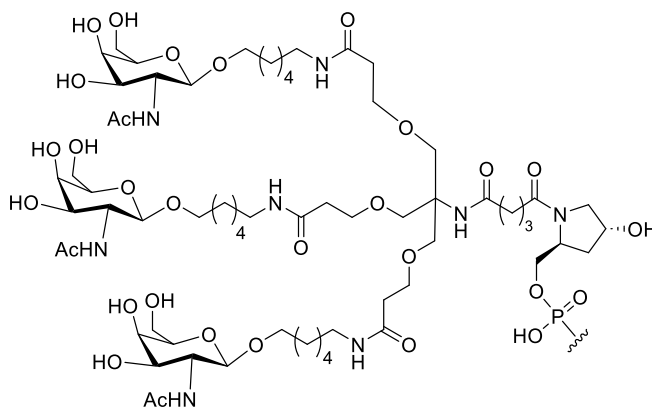
En determinadas modalidades, los compuestos comprenden un oligonucleótido, una fracción dirigida a células y un enlazador conjugado. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden un oligonucleótido, un ligando del receptor de asialoglicoproteína hepática (ASGP-R) y un enlazador 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 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 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 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



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

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).

III. Ácidos nucleicos diana

A. LPA

En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico comprende o consiste en un oligonucleótido modificado que comprende una región diana que es complementaria a una región diana de igual longitud de un ácido nucleico diana, en donde el ácido nucleico diana es LPA. En determinadas modalidades, el ácido nucleico LPA tiene la secuencia nucleobásica establecida en SEQ ID NO: 1 (el complemento del número de acceso de GenBank NM_005577.4) o a una región de LPA humano que comprende las nucleobases 486-530 del número de acceso de GenBank NM_005577.4: GCAUCCAUGGUAUAUGGACAGAGUUAUCGAGGCACAUACUCCACCA (SEQ ID NO: 2), o a ambos. En determinadas modalidades, el contacto de una célula con un dúplex oligomérico que comprende un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que es complementario a una región diana de igual longitud de SEQ ID NO: 1 y/o SEQ ID NO: 2 inhibe el ARN de LPA en la célula, y en

determinadas modalidades inhibe la proteína apo(a) o Lp(a) producida en la célula. En determinadas modalidades, el compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado. En 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 grupos terminales. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido antisentido que comprende una región diana que es complementaria a una región de LPA humano que comprende SEQ ID NO: 2.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos antisentido proporcionados en este documento son complementarios a una región diana de un ácido nucleico LPA en toda la longitud del oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos antisentido son al menos 99%, al menos 95%, al menos 90%, al menos 85%, o al menos 80% complementarios a una porción de igual longitud del ácido nucleico LPA. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos antisentido son al menos 80% complementarios a una región diana del ácido nucleico LPA en toda la longitud del oligonucleótido antisentido y comprenden una región diana que es 100% o totalmente complementaria a la región diana del ácido nucleico LPA.

En determinadas modalidades, una región diana tiene una longitud de 6 a 20, 10 a 18, 14 a 18, 16 a 20, o 18 a 20 nucleobases. En determinadas modalidades, la región diana 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 diana 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 23 nucleobases contiguas. En determinadas modalidades, la región diana constituye al menos el 75%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90% o al menos el 95% de los nucleósidos del oligonucleótido antisentido. En determinadas modalidades, la región diana constituye todos los nucleósidos del oligonucleótido antisentido. En determinadas modalidades, la región diana del oligonucleótido antisentido es al menos 99%, al menos 95%, al menos 90%, al menos 85%, o al menos 80% complementaria a una región diana del ácido nucleico LPA. En determinadas modalidades, la región diana del oligonucleótido antisentido es 100% complementaria a una región diana del ácido nucleico LPA.

En determinadas modalidades, los oligonucleótidos antisentido comprenden uno o más emparejamientos incorrectos en relación con la región diana del ácido nucleico LPA. En determinadas modalidades, la actividad antisentido contra la diana se reduce por dicho emparejamiento incorrecto, y se reduce la actividad contra la no diana. En determinadas modalidades, la actividad contra la no diana se reduce en una cantidad mayor que la actividad contra la diana. Así, en determinadas modalidades se mejora la selectividad de los oligonucleótidos antisentido. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos antisentido son al

menos 80% complementarios a la región diana del ácido nucleico LPA en toda la longitud del oligonucleótido antisentido y comprenden no más de uno a tres emparejamientos incorrectos con respecto al ácido nucleico LPA. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos antisentido comprenden una región diana que es

5 al menos 80% complementaria a una región diana del ácido nucleico LPA en toda la longitud de la región diana, y la región diana comprende no más de una a tres emparejamientos incorrectos con respecto a la región diana. En determinadas modalidades, los oligonucleótidos antisentido comprenden una región diana que es

10 al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o 100% complementaria a una región diana del ácido nucleico LPA en toda la longitud de la región diana. En determinadas modalidades, puede haber emparejamientos incorrectos adicionales en un extremo o en ambos extremos del oligonucleótido antisentido, fuera de la región diana. En determinadas modalidades, un emparejamiento incorrecto se sitúa específicamente dentro de un oligonucleótido

15 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 oligonucleótido 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 oligonucleótido antisentido. En determinadas modalidades, un emparejamiento incorrecto se encuentra en la posición 1, 2, 3 o 4 del extremo 5' del oligonucleótido antisentido. En determinadas modalidades, un emparejamiento incorrecto se encuentra en la posición 4, 3, 2 o 1 del extremo 3' del oligonucleótido antisentido.

B. Ácidos nucleicos diana en determinados tejidos

En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos comprenden o

25 consisten en un oligonucleótido modificado que comprende una región diana que es complementaria a una región diana en un ácido nucleico LPA, en donde el ácido nucleico LPA se expresa en un tejido farmacológicamente relevante. En determinadas modalidades, el ácido nucleico LPA se expresa en el hígado.

C. Secuencias de oligonucleótidos

En este documento, se proporcionan compuestos oligoméricos que comprenden oligonucleótidos modificados complementarios a una región diana en un ácido nucleico LPA, como, por ejemplo, un ácido nucleico LPA humano, como la

30 SEQ ID NO: 1 (número de acceso de GENBANK NM_005577.4) o SEQ ID NO: 2 (una región de LPA humano que comprende las nucleobases 486-530 del número de acceso de GenBank NM_005577.4), o a ambas y composiciones que comprenden dichos compuestos oligoméricos. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende o

35 consiste en una región diana que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99% complementaria a una región de SEQ ID NO: 1 y/o

40 2. En determinadas modalidades, un oligonucleótido modificado tiene una región complementaria que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99% complementaria a una región diana que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99% complementaria a una región diana de las SEQ ID NO: 1 y/o 2. En determinadas modalidades, un

45 oligonucleótido modificado tiene una región diana que es 100% complementaria a una región diana de las SEQ ID NO: 1 y/o 2. En determinadas modalidades, un

oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende o consiste en una región complementaria que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99% complementaria a una región diana que es 100% complementaria a una región diana de las SEQ ID NO: 1 y/o 2. En determinadas modalidades, un oligonucleótido antisentido modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende o consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 3-48 o 132-140 u 83-98 o 143-144. En determinadas modalidades, un segundo oligonucleótido sentido modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende o consiste en una región complementaria que es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99% complementaria al primer oligonucleótido antisentido modificado, que es 100% complementaria al oligonucleótido antisentido modificado. En determinadas modalidades, un oligonucleótido sentido modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende o consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 49-82, 141-142, 99-112 o 145-146.

IV. 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 LPA emparejado con un segundo compuesto oligomérico para formar un dúplex 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 LPA y un segundo compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una porción complementaria al primer compuesto oligomérico. En determinadas 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 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 determinadas modalidades, los nucleósidos no complementarios o no emparejados que sobresalen incluyen inosina. En 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 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 de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 3-48 o 132-140 u 83-98 o 143-

144; y un segundo compuesto 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 de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 49-82, 141-142, 99-112 o 145-146; y 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 de 22%, no más de 20%, no más de 18%, no más de 15%, no más de 10%, o no más de 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 o sustituto de azúcar modificado y en donde no más de 25%, no más de 20%, no más de 18%, no más de 16%, no más de 14%, no más de 12%, o no más de 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 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 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 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 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 de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 3-48 o 132-140, u 83-98 o 143-144; y un segundo compuesto 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 de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 49-82, 141-142, 99-112 o 145-146 y en donde cada uno de los 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: 3-48 o 132-140 u 83-98 o 143-144; y un segundo compuesto 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 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 de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 49-82, 141-142, 99-112 o 145-146; 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, 2'-desoxirribosilo, 2'-desoxixilosilo y 3'-fluoro-hexitol, 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 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, 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 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 de la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 3-48 o 132-140; y un segundo compuesto 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 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 de la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 49-82, 141-142; 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, 2'-desoxirribosilo, 2'-desoxixilosilo, y 3'-fluoro-hexitol en donde solo un nucleósido, solo dos nucleósidos o solo tres nucleósidos del primer oligonucleótido modificado son un 2'-desoxinucleósido y ningún nucleósido o un nucleósido del segundo

oligonucleótido modificado son 2'-desoxinucleósido; en donde uno, dos o tres de la fracción de azúcar modificada y/o sustituto de azúcar comprende 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 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 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.

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 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21 o al menos 22 nucleobases de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 5-6 o 15-48 o 132-140 y un segundo compuesto 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 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o al menos 20 nucleobases de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 52-82 o 141-142; 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, 2'-desoxirribosilo, 2'-desoxixilosilo y 3'-fluoro-hexitol, en donde solo un nucleósido de los primeros oligonucleótidos modificados comprende un 3'-fluoro-hexitol y ningún nucleósido del segundo oligonucleótido modificado comprende 3'-fluoro-hexitol o en donde ningún nucleósido de los primeros oligonucleótidos modificados comprende un 3'-fluoro-hexitol y solo un nucleósido del segundo oligonucleótido modificado comprende 3'-fluoro-hexitol; en donde uno, dos o tres de los azúcares modificados y/o sustitutos de azúcar comprenden una modificación 2'-F en el primer oligonucleótido modificado, y dos o tres 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
 5 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
 10 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
 15 compuesto oligomérico que comprende un primer oligonucleótido modificado, en donde el primer oligonucleótido modificado consiste en 21 - 23 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia que comprende al menos una secuencia de 19 bp de cualquiera de las SEQ ID NO: 5-6 o 15-48, o 132-140 que tiene 0, 1, 2 o 3
 20 nucleósidos que son diferentes del nucleótido correspondiente en cualquiera de las SEQ ID NO: 5-6, o 15-48, o 132-140; y un segundo compuesto oligomérico que comprende un segundo oligonucleótido modificado en donde el segundo oligonucleótido modificado consiste en 19 - 21 nucleósidos enlazados y tiene una
 25 secuencia que comprende al menos una secuencia de 17 bp de cualquiera de las SEQ ID NO: 52-82 o 141-142, que tiene 0, 1, 2 o 3 nucleósidos que son diferentes del nucleósido correspondiente en cualquiera de las SEQ ID NO: 52-82 o 141-142, 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
 30 independientemente de 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe, 2'-desoxirribosilo, 2'-desoxixilosilo, y 3'-fluoro-hexitol, en donde uno, dos o tres nucleósidos o ningún nucleósido del primer oligonucleótido modificado es 2'-desoxinucleósido y un nucleósido o ningún nucleósido del segundo oligonucleótido modificado es 2'-desoxinucleósido; en
 donde uno, dos o tres de los azúcares modificados y/o sustitutos de azúcar comprenden una modificación 2'-F en el primer oligonucleótido modificado, y dos o
 35 tres 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
 40 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 del
 45 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

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

10 comprenden una fracción de azúcar modificada o sustituto de azúcar que comprende un flúor. En determinadas modalidades, dos o tres de las fracciones de azúcares modificadas y/o sustitutos de azúcar comprenden una modificación 2'-F en el primer oligonucleótido modificado, y dos o tres nucleósidos modificados del segundo oligonucleótido modificado comprenden una modificación 2'-F. En

15 determinadas modalidades, el dúplex oligomérico comprende uno o dos nucleósidos no emparejados 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'

20 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 dúplex oligomérico es un agente

30 antisentido en donde no más de cuatro nucleósidos, no más de cinco nucleósidos, no más de seis nucleósidos o no más de siete 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

35 compuesto oligomérico que comprende un primer oligonucleótido modificado, en donde el primer oligonucleótido modificado consiste en 21-23 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia que comprende al menos una secuencia de 19 bp de cualquiera de las SEQ ID NO: 5-6 o 15-48 o 132-140, que tiene 0, 1, 2 o 3 emparejamientos incorrectos con SEQ ID NO: 2; y un segundo compuesto

40 oligomérico que comprende un segundo oligonucleótido modificado, en donde el segundo oligonucleótido modificado consiste en 19-21 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia que comprende al menos una secuencia de 19 bp de cualquiera de las SEQ ID NO: 52-82 o 141-142 que tiene 0, 1, 2 o 3 emparejamientos incorrectos con respecto al primer oligonucleótido modificado. En

45 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 85%, 90%, 95% o 100% complementaria a la secuencia de nucleobases de una porción de igual longitud del primer oligonucleótido modificado. En determinadas modalidades, el

5 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, 2'-desoxirribosilo, 2'-desoxixilosilo, y 3'-fluoro-hexitol, y en donde al

10 menos un nucleósido modificado y no más de tres nucleósidos modificados del primer oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F, y al menos un nucleósido modificado y no más de tres nucleósidos modificados del segundo oligonucleótido modificado comprende una modificación 2'-F. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico comprende uno o dos nucleósidos no

15 emparejados 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

20 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

25 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 emparejados salientes comprenden nucleobase inosina. En determinadas modalidades, los dos últimos nucleósidos salientes 3' no emparejados comprenden una nucleobase timina y una nucleobase inosina. En

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

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

En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico comprende un primer

40 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

45 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 nucleósidos contiguos de cualquiera de los siguientes pares seleccionados de un primer compuesto oligomérico seleccionado de cualquiera de las SEQ ID NO: 3-48 o 132-140 u 83-98 o 143-144 y un segundo compuesto

5 oligomérico seleccionado de cualquiera de las SEQ ID NO: 52-82, o 141-142. 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

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

15 En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico comprende un primer 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

20 nucleósidos enlazados, en donde las secuencias del primer oligonucleótido modificado y segundo oligonucleótido modificado consisten en cualquiera de los siguientes pares seleccionados de un primer compuesto oligomérico seleccionado de cualquiera de las SEQ ID NO: 5-6 o 15-48 o 132-140 y un segundo compuesto oligomérico seleccionado de cualquiera de las SEQ ID NO: 52-82, o 141-142. En determinadas modalidades, el primer compuesto oligomérico es un agente

25 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 primer oligonucleótido modificado es un

30 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, el dúplex oligomérico comprende uno o dos nucleósidos no apareados en uno o ambos extremos, formando uno o dos

35 extremos salientes. 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

40 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

45 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 oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada. Ejemplos de fracciones de azúcar modificados adecuados incluyen, entre otras, una fracción 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, o una fracción de azúcar 2'-OMe. 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 o 2'-desoxixilosilo. En determinadas modalidades, al menos un nucleósido del primer oligonucleótido modificado y/o del segundo oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificada 3'-fluoro-hexitol. En determinadas modalidades, al menos 80%, al menos 90% o 100% de los nucleósidos del primer oligonucleótido modificado y/o del segundo oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar modificada seleccionada independientemente de 2'-F, 2'-MOE, 2'-OMe, 2'-desoxirribosilo, 2'-desoxixilosilo y 3'-fluoro-hexitol. 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, 2'-desoxirribosilo y 2'-desoxixilosilo.

En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en este documento, el primer oligonucleótido modificado y el segundo oligonucleótido modificado comprenden una fracción de azúcar modificada y/o sustituto de azúcar. En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en este documento, un motivo de azúcar (de 5' a 3') del primer oligonucleótido modificado que comprende un motivo de azúcar modificado se empareja con el segundo oligonucleótido modificado que comprende un motivo de azúcar (de 5' a 3') seleccionado de:

efyyyyyyyyyyfyfyyyyee y yyyyyyyfffyeyyyyyy; efyyyyyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfffyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y yyyyyyyfffyeyyyyyy; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfffyeyyyyyee; efyydyeyyydydyyyyyee y yyyyyyyfffyeyyyyyy; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyydfyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyydfyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyhfyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfhfyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffhyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyfxfyeyyyyyee; efyyfyyyyyyfyfyyyyee y eeyyyyyffxyeyyyyyee; efyydyeyyydydyyyyyee y eeyyyyyfhfyeyyyyyee; efyydyeyyydydyyyyyee y eeyyyyydfyeyyyyyee; efyydyeyyydydyyyyyee y eeyyyyyffhyeyyyyyee; efyydyeyyydydyyyyyee y eeyyyyydfyeyyyyyee; efyydyeyyydydyyyyyee y eeyyyyydfyeyyyyyee;

efyyydyeyyyydydydydydy y eeyyyyyyhfyyeyyyyyy; efyyydyeyyyydydydydydy y eeyyyyyyxfyyeyyyyyy; efyyydyeyyyydydydydydy y eeyyyyyyfxyyeyyyyyy; efyyydyeyyyydydydydydy y eeyyyyyyffyyeyyyyyy; efyyyfyeyyyyfydydydydy y eeyyyyyyffyyeyyyyyy; efyyxfyydydydydydydydydydy y eeyyyyyyffyyeyyyyyy; efyyxfyydydydydydydydydydy y eeyyyyyyffyyeyyyyyy; en donde cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-MOE, cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, cada "h" representa una fracción de azúcar 3'-fluoro-hexitol, cada "d" representa una fracción de azúcar 2'-desoxirribosa, y cada "x" representa una fracción de azúcar 2'-desoxixilosa; y en donde todas excepto 0, 1, o 2 modificaciones independientemente en cada uno del primer y segundo oligonucleótidos modificados son idénticas al motivo de azúcar.

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'-ssooooooooosoooooooooss-3', y 5'-ssoooooooooooooooooss-3', 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'-

ssoooooooooooooooooss-3', 5'- ssoooooooooooooooooss-3', 5'-

- 5 ssoooooooooooooooooss-3', y 5'- ssoooooooooooooooooss-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
- 10 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 metilcitosina. En determinadas modalidades, la nucleobase modificada es inosina.
- 15

- En determinadas modalidades, en un dúplex oligomérico proporcionado en este documento, el primer compuesto oligomérico comprende un grupo terminal 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
- 20 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 este documento, el primer oligonucleótido modificado está opcionalmente unido a un
- 25 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 conjugado está unido al primer oligonucleótido modificado en el extremo 3' del
- 30 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. En determinadas modalidades, el grupo conjugado está unido al primer oligonucleótido
- 35 modificado a través de un enlace internucleósido modificado. En determinadas modalidades, el grupo conjugado comprende N-acetil galactosamina.

- 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
- 40 conjugado y una fracción conjugada. En determinadas modalidades, el 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
- 45 unido al segundo oligonucleótido modificado en una posición interna. En 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 dúplex oligomérico comprende un compuesto oligomérico, que es un agente antisentido descrito en este 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 LPA a través de la activación de RISC/Ago2.

En determinadas modalidades, un agente oligomérico comprende al menos dos dúplex oligoméricos unidos entre sí. En determinadas modalidades, un agente oligomérico comprende dos dúplex oligoméricos en donde al menos un dúplex oligomérico está dirigido al ARN de LPA 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 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 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 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 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).

V. Métodos y usos

1. Actividad antisentido

En determinadas modalidades, los dúplex oligoméricos proporcionados en este documento comprenden un compuesto oligomérico que es capaz de hibridarse a un ácido nucleico diana, dando como resultado al menos una actividad antisentido; tales dúplex oligoméricos y compuestos 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 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 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 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.

En determinadas modalidades, la hibridación de un agente antisentido a un ácido nucleico diana produce la inhibición de una interacción de unión entre el ácido nucleico diana y una proteína u otro ácido nucleico (por ejemplo, miARN, lncARN, sncARN). En determinadas modalidades, la hibridación de un agente antisentido con un ácido nucleico diana produce la modulación de la traducción del ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, la hibridación de un compuesto oligomérico a un ácido nucleico diana produce un aumento de la cantidad o actividad de un ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, la hibridación de un oligonucleótido antisentido a un ácido nucleico diana produce un aumento de la traducción del ácido nucleico diana. En determinadas modalidades, la hibridación de un oligonucleótido antisentido con un ácido nucleico diana produce una reducción de la traducción del ácido nucleico diana.

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 un ácido nucleico o proteína y/o un cambio fenotípico en una célula o animal.

Ciertas modalidades proporcionan composiciones y métodos para reducir los niveles de ARN de LPA. Ciertas modalidades proporcionan composiciones y métodos para reducir los niveles de apo(a) y/o Lp(a). En determinadas modalidades, la reducción de los niveles de apo(a) en un tejido, órgano y/o sujeto mejora la relación de LDL con respecto a HDL o la relación de TG con respecto a HDL. En determinadas modalidades, se proporcionan métodos para utilizar un agente antisentido oligomérico dirigido a un ácido nucleico de apo(a) para modular la expresión de apo(a) en un sujeto. En determinadas modalidades, se reduce la expresión de apo(a).

En determinadas modalidades, la inhibición de la expresión de apo(a) o Lp(a) se produce en una célula, tejido u órgano. En determinadas modalidades, la inhibición de la expresión de apo(a) o Lp(a) se produce en una célula, tejido u órgano de un sujeto. En determinadas modalidades, la inhibición consiste en una reducción del nivel de ARNm de apo(a). En determinadas modalidades, la inhibición

consiste en una reducción del nivel de proteína apo(a). En determinadas modalidades, se reducen tanto los niveles de ARNm como los de proteína apo(a). En determinadas modalidades, la inhibición consiste en una reducción del nivel de Lp(a). Dicha reducción puede producirse en función del tiempo o de la dosis.

- 5 En determinadas modalidades, un método para modular la expresión de LPA o modular la proteína apo(a) o Lp(a) en una célula comprende poner en contacto la célula con un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una región diana complementaria a una región diana de un ácido nucleico LPA. En
- 10 determinadas modalidades, un método para inhibir la expresión de LPA o inhibir la proteína apo(a) o la proteína Lp(a) en una célula comprende poner en contacto la célula con un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases complementaria a una región diana de un ácido nucleico LPA. En
- 15 determinadas modalidades, la célula es un hepatocito.

- En determinadas modalidades, se proporcionan en este documento métodos para inhibir o reducir la expresión de LPA, los niveles de ARN de LPA y/o los niveles y/o actividad de la proteína apo(a) o Lp(a), en un sujeto que padece, o tiene el riesgo de padecer, una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con
- 20 LPA y/o proteína apo(a) o Lp(a), tal como una enfermedad, trastorno, afección o lesión asociada con una enfermedad cardiovascular inflamatoria, en donde el método incluye administrar al sujeto un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un agente oligomérico antisentido que comprende un oligonucleótido modificado dirigido a un ácido nucleico LPA, inhibiendo así la expresión del ácido
- 25 nucleico LPA en el sujeto. En determinadas modalidades, se inhibe la expresión del ácido nucleico LPA. En determinadas modalidades, la administración de un dúplex oligomérico inhibe la expresión de LPA, los niveles de ARN de LPA y/o los niveles y/o la actividad de la proteína apo(a) o Lp(a) en el plasma/suero sanguíneo. En determinadas modalidades, la administración de un dúplex oligomérico inhibe o
- 30 reduce la expresión de LPA, los niveles de ARN de LPA, y/o los niveles de proteína apo(a) o Lp(a), y/o la actividad en el hígado. En determinadas modalidades, la administración de dicho dúplex oligomérico inhibe o reduce la expresión de LPA, los niveles de ARN de LPA y/o los niveles de proteína apo(a) o Lp(a) y/o la actividad en el plasma/suero sanguíneo y el hígado del sujeto. En determinadas modalidades, la
- 35 cantidad detectable de ARN de LPA 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 compuesto oligomérico que comprende o consiste en un oligonucleótido modificado que comprende una región diana complementaria a una región diana de SEQ ID NO: 1
- 40 o SEQ ID NO: 2 es capaz de disminuir o reducir una cantidad detectable de una proteína apo(a) o Lp(a) 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 apo(a) o Lp(a) puede reducirse en al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al
- 45 menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o al menos 90%.

En algunas modalidades, un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un agente antisentido oligomérico tiene actividad de reducción de ARN de LPA y/o proteína apo(a) o Lp(a), y, en modalidades particulares, actividad de reducción de ARN de LPA hepático y/o proteína apo(a) o Lp(a), que es comparable o mayor que la actividad de reducción de ARN de LPA y/o proteína apo(a) o Lp(a) de un agente comparador. En determinadas modalidades, el agente comparador es un agente que comprende un oligonucleótido modificado comparador que tiene una región diana complementaria a una región diana de LPA. En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado comparador es complementario a la misma región diana o a una similar a la del oligonucleótido modificado del compuesto oligomérico. En determinadas modalidades, el oligonucleótido modificado comparador es complementario a una región diana diferente del oligonucleótido modificado del compuesto oligomérico. En algunas modalidades, la cantidad de ARN de LPA 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%, 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, hepatocito), órgano (por ejemplo, hígado), o sujeto (por ejemplo, animal) que se ha puesto en contacto con, o se le ha administrado, un dúplex oligomérico proporcionado en este documento (o una composición que comprende dicho dúplex oligomérico) en comparación con un control (por ejemplo, una célula, órgano, tejido, sistema o sujeto que no se ha puesto en contacto con, o no se le ha administrado, el dúplex oligomérico, o se puso en contacto con, o se le ha administrado, una sustancia de control (por ejemplo, PBS)). En algunas modalidades, el porcentaje de disminución o reducción de ARN de LPA en una célula (por ejemplo, un hepatocito), órgano (por ejemplo, un hígado), tejido, sistema o sujeto (por ejemplo, animal) puesto en contacto con, o administrado, un dúplex oligomérico o una composición proporcionada en este documento es 0,1% a 30% mayor que o menor que, 0,1% a 25% mayor que o menor que, 0,1% a 20% mayor que o menor que, 0,1% a 15% mayor que o menor que, 0,1% a 10% mayor que o menor que, o 0,1% a 5% mayor que o menor que, 0,1% a 1% mayor que o menor que, 5% a 40% mayor que, 5% a 35% mayor que, 10% a 40% mayor que, al menos 5% mayor que, al menos 10% mayor que, al menos 15% mayor que, al menos 20% mayor que, al menos 25% mayor que, o al menos 30% mayor que el porcentaje de disminución o reducción de ARN de LPA en una célula (por ejemplo, un cardiomiocito), un órgano (por ejemplo, un corazón), un tejido, un sistema o un sujeto (por ejemplo, un animal) puesto en contacto con, o administrado, la misma concentración o dosis de un agente comparador.

B. Indicaciones terapéuticas, métodos

Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas son muy frecuentes y siguen siendo la principal causa de mortalidad en todo el mundo, a pesar del uso generalizado de terapias reductoras de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Aunque las terapias de reducción de las LDL reducen el riesgo de eventos cardíacos mayores, el riesgo cardiovascular residual encontrado en algunos pacientes con niveles bajos de LDL implica otros mecanismos de patología cardiovascular. En la última década, los estudios epidemiológicos y los

metaanálisis, los estudios de aleatorización mendeliana y los estudios de asociación genómica han demostrado que una concentración sérica elevada de Lp(a) se asocia a un mayor riesgo de enfermedad coronaria y trastornos relacionados con la aterosclerosis (Clarke et al., N. Engl. J. Med., Vol. 361 :2518-2528, 2009; Kamstrup et al., JAMA, Vol. 301 :2331-2339, 2009; Nordestgaard et al., European Heart Journal, Vol. 31 :2844-2853, 2010; Helgadottir et al., J. Am. Coll. Cardiol., Vol. 60:722-729, 2012; Thanassoulis et al., J. Am. Coll. Cardiol., Vol. 55:2491-2498, 2010; Kamstrup et al., J. Am. Coll. Cardiol., Vol. 63:470-477, 2014; Kral et al., Journal of Cardiology, Vol. 118:656-661, 2016; Thanassoulis et al., J. Lipid Res., Vol. 57: 917-924, 2016; Tsimikas et al., J. Am. Coll. Cardiol., Vol. 69:692-711, 2017). Se ha observado que esta relación de riesgo es continua y se hace proporcionalmente más impactante con niveles más altos de Lp(a), y la asociación persiste tras la corrección por otros parámetros lipídicos (Emerging Risk Factors Collaboration, JAMA, Vol. 302:412-423, 2009). Las mutaciones del gen de LPA pueden aumentar los niveles de ARN de LPA, dar lugar a una escisión anormal de la apo(a) que provoque un aumento de los niveles de apo(a) (y de Lp(a)), o una disminución en la degradación y el aclaramiento, y/o interacciones anormales entre la Lp(a) y otras proteínas u otras sustancias endógenas o exógenas (por ejemplo, el receptor del plasminógeno) de forma que aumente el nivel de Lp(a) o disminuya su degradación. Una afección asociada a niveles elevados de Lp(a) puede ser relativamente insensible a los cambios en el estilo de vida y a los fármacos habituales a base de estatinas y, por lo tanto, difícil de tratar.

Los sujetos con niveles elevados de Lp(a) presentan un riesgo significativo de padecer una enfermedad (Lippi et al., Clinica Chimica Acta, 2011, 412:797-801; Solfrizz et al.). Por ejemplo, se considera que los sujetos con niveles de Lp(a) superiores a ≥ 75 nanomoles/litro (nmol/L) o ≥ 30 mg/dL tienen un mayor riesgo de padecer diversas enfermedades. En muchos sujetos con niveles elevados de Lp(a), los tratamientos actuales no pueden reducir los niveles de Lp(a) a niveles seguros. La apo(a) desempeña un papel clave en la formación de Lp(a), por lo que reducir la apo(a) puede reducir la Lp(a) y prevenir, tratar o mejorar una enfermedad asociada a la Lp(a). En determinadas modalidades, el tratamiento con los dúplex oligoméricos y los métodos proporcionados en este documento está indicado para un sujeto con niveles elevados de apo(a) y/o niveles de Lp(a). En determinadas modalidades, el sujeto tiene niveles de apo(a) ≥ 10 mg/dL, ≥ 20 mg/dL, ≥ 30 mg/dL, ≥ 40 mg/dL, ≥ 50 mg/dL, ≥ 60 mg/dL, ≥ 70 mg/dL, ≥ 80 mg/dL, ≥ 90 mg/dL o ≥ 100 mg/dL. En determinadas modalidades, el sujeto tiene niveles de ≥ 10 mg/dL, ≥ 15 mg/dL, ≥ 20 mg/dL, ≥ 25 mg/dL, ≥ 30 mg/dL, ≥ 35 mg/dL, ≥ 40 mg/dL, ≥ 50 mg/dL, ≥ 60 mg/dL, ≥ 70 mg/dL, ≥ 80 mg/dL, ≥ 90 mg/dL, ≥ 100 mg/dL, ≥ 110 mg/dL, ≥ 120 mg/dL, ≥ 130 mg/dL, ≥ 140 mg/dL, ≥ 150 mg/dL, ≥ 160 mg/dL, ≥ 170 mg/dL, ≥ 175 mg/dL, ≥ 180 mg/dL, ≥ 190 mg/dL, ≥ 200 mg/dL. En determinadas modalidades, un sujeto tiene un nivel de apo(a) superior al límite superior de la normalidad, por ejemplo, en donde el sujeto tiene niveles de apo(a) ≥ 30 mg/dL, ≥ 35 mg/dL, ≥ 40 mg/dL, ≥ 50 mg/dL, ≥ 60 mg/dL, ≥ 70 mg/dL, ≥ 80 mg/dL, ≥ 90 mg/dL, ≥ 100 mg/dL, ≥ 110 mg/dL, ≥ 120 mg/dL, ≥ 130 mg/dL, ≥ 140 mg/dL, ≥ 150 mg/dL, ≥ 160 mg/dL, ≥ 170 mg/dL, ≥ 175 mg/dL, ≥ 180 mg/dL, ≥ 190 mg/dL, ≥ 200 mg/dL.

En determinadas modalidades, se proporcionan en este documento métodos para prevenir, tratar, o retrasar o prevenir el desarrollo o evolución de enfermedades, trastornos, afecciones o lesiones asociadas con niveles elevados de LPA y/o proteína apo(a) o Lp(a), en donde el método comprende administrar a un
 5 sujeto un dúplex oligomérico descrito en este documento (por ejemplo, un compuesto oligomérico antisentido que comprende o consiste en un oligonucleótido modificado que comprende una región diana complementaria a una región diana de un ácido nucleico LPA). En este documento también se proporcionan métodos para mejorar, prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas asociados con
 10 enfermedades, trastornos, afecciones o lesiones asociadas con LPA o proteína apo(a) y/o Lp(a), en donde el método comprende administrar a un sujeto un compuesto 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 LPA.

Una afección asociada a Lp(a) puede ser, por ejemplo, una afección cardiovascular, una afección metabólica o una afección inflamatoria. En determinadas modalidades, una afección asociada a Lp(a) es una enfermedad o trastorno inflamatorio, cardiovascular o metabólico. En determinadas modalidades, una afección asociada a Lp(a) o trastorno metabólico de lipoproteínas es un
 20 trastorno cardiometabólico. En algunas modalidades, un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un agente antisentido oligomérico descrito en este documento se utiliza para tratar a un sujeto con una enfermedad cardiovascular (CVD) tal como hipertrigliceridemia y/u otra afección seleccionada de lipidemia (por ejemplo, hiperlipidemia), dislipidemia (por ejemplo, dislipidemia aterogénica, dislipidemia diabética o dislipidemia mixta), hiperlipoproteinemia,
 25 hiperapobetalipoproteinemia, cardiopatía crónica, incluida la enfermedad arterial coronaria (CAD) o cualquier síntoma o afección asociada a una CVD, por ejemplo, hipercolesterolemia (por ejemplo, hipercolesterolemia resistente a estatinas, hipercolesterolemia familiar heterocigota u homocigota), infarto de miocardio (MI),
 30 síndrome coronario agudo, isquemia mesentérica, oclusión de la arteria mesentérica superior, reestenosis, estenosis de la arteria renal, angina de pecho, enfermedad arterial periférica (PAD), valvulopatía aórtica calcificada (CAVD), estenosis aórtica, regurgitación de la válvula aórtica, disección aórtica, oclusión de la arteria retiniana, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD),
 35 aterosclerosis, dislipidemia, trombosis, aterosclerosis cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular o accidente cerebrovascular.

Así, en determinadas modalidades, un método comprende administrar a un sujeto un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un agente antisentido oligomérico que comprende una región diana complementaria a una región diana
 40 de un ácido nucleico LPA. En determinadas modalidades, el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar una lesión, enfermedad, afección o trastorno cardiovascular, metabólico y/o inflamatorio. En determinadas modalidades, el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular (CVD), como hipertrigliceridemia y/u otra afección seleccionada de lipidemia (por ejemplo, hiperlipidemia), dislipidemia (por ejemplo, dislipidemia aterogénica, dislipidemia diabética o dislipidemia mixta), hiperlipoproteinemia, hiperapobetalipoproteinemia,

cardiopatía crónica, incluida la enfermedad arterial coronaria (CAD) o cualquier síntoma o afección asociada a una CVD, por ejemplo, hipercolesterolemia (por ejemplo, hipercolesterolemia resistente a estatinas, hipercolesterolemia familiar heterocigota u homocigota), infarto de miocardio (MI), síndrome coronario agudo, isquemia mesentérica, oclusión de la arteria mesentérica superior, reestenosis, estenosis de la arteria renal, angina de pecho, enfermedad arterial periférica (PAD), valvulopatía aórtica calcificada (CAVD), estenosis aórtica, regurgitación de la válvula aórtica, disección aórtica, oclusión de la arteria retiniana, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), aterosclerosis, dislipidemia, trombosis, aterosclerosis cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular o accidente cerebrovascular. En determinadas modalidades, se mejora al menos un síntoma de la lesión, enfermedad, afección o trastorno cardiovascular. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma incluye, entre otros, angina, dolor torácico, falta de aliento, palpitaciones, debilidad, mareos, náuseas, sudoración, taquicardia, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, hinchazón de las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desmayos, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las extremidades, claudicación o calambres musculares, hinchazón abdominal y fiebre. En determinadas modalidades, la administración al sujeto de un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un agente antisentido oligomérico proporcionado en este documento reduce o retrasa la aparición o evolución de al menos un síntoma de estenosis aórtica.

Ciertas modalidades proporcionan composiciones y métodos para prevenir, retrasar, ralentizar la evolución de enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con la apo(a) en un sujeto que lo necesite. Ciertas modalidades proporcionan composiciones y métodos para mejorar enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con apo(a) en un sujeto que lo necesite. Ciertas modalidades proporcionan composiciones y métodos para prevenir, retrasar o ralentizar la evolución de enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con Lp(a) en un sujeto que lo necesite. Ciertas modalidades proporcionan composiciones y métodos para mejorar enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con Lp(a) en un sujeto que lo necesite. En determinadas modalidades, dichas enfermedades, trastornos y afecciones incluyen enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorias, cardiovasculares y/o metabólicas.

En determinadas modalidades, se proporcionan métodos para tratar a un individuo con una enfermedad, trastorno o afección relacionados con apo(a) que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones farmacéuticas según se describe en este documento. En determinadas modalidades, el individuo tiene niveles elevados de apo(a). En determinadas modalidades, se proporcionan métodos para tratar a un individuo con una enfermedad, trastorno o afección relacionados con Lp(a) que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones farmacéuticas según se describe en este documento. En determinadas modalidades, el individuo tiene niveles elevados de Lp(a). En determinadas modalidades, el individuo padece una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria, cardiovascular y/o metabólica. En determinadas modalidades, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un dúplex oligomérico

se acompaña de una monitorización de los niveles de apo(a) o Lp(a). En determinadas modalidades, la administración de un dúplex oligomérico se acompaña de la monitorización de marcadores de enfermedad inflamatoria, cardiovascular y/o metabólica, u otro proceso de enfermedad asociado con la expresión de apo(a), para determinar la respuesta de un individuo a un dúplex oligomérico. La respuesta de un individuo a la administración de un dúplex oligomérico puede ser utilizada por un médico para determinar la cantidad y duración de la intervención terapéutica con un dúplex oligomérico.

En determinadas modalidades, se proporcionan en este documento métodos de tratamiento de un sujeto que comprenden la administración de una o más composiciones farmacéuticas como se describe en este documento. En determinadas modalidades, un método de tratamiento comprende administrar un dúplex oligomérico para inhibir o reducir la expresión de ácido nucleico LPA, tal como ARN, en un sujeto que padece o está en riesgo de padecer una enfermedad, lesión, afección o trastorno asociado con LPA, donde comprende administrar al sujeto un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un oligonucleótido modificado que tiene una región diana complementaria a una región diana de un ácido nucleico LPA, inhibiendo o reduciendo así la expresión de ácido nucleico LPA en el sujeto. En determinadas modalidades, el individuo padece una enfermedad relacionada con apo(a). En determinadas modalidades, el individuo padece una enfermedad relacionada con Lp(a). En determinadas modalidades, el individuo padece una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria, cardiovascular y/o metabólica.

En determinadas modalidades, un método para tratar a un sujeto comprende administrar a un sujeto un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un agente antisentido oligomérico que comprende o consiste en un oligonucleótido modificado que tiene una región diana complementaria a una región diana de un ácido nucleico LPA, tratando así al sujeto. En determinadas modalidades, el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno cardiovascular, metabólico o inflamatorio. En determinadas modalidades, la administración de la cantidad terapéuticamente eficaz del dúplex oligomérico mejora uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno cardiovascular, metabólico y/o inflamatorio en el sujeto. En determinadas modalidades, se mejora al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno cardiovascular, metabólico y/o inflamatorio. En determinadas modalidades, la administración de una composición farmacéutica que comprende un dúplex oligomérico al sujeto reduce o retrasa la aparición o evolución de al menos uno o más síntomas.

En determinadas modalidades, las enfermedades, trastornos o afecciones cardiovasculares incluyen, entre otros, estenosis aórtica, aneurisma (por ejemplo, aneurisma aórtico abdominal), angina de pecho, arritmia, aterosclerosis, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria, enfermedad coronaria, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica (por ejemplo, enfermedad arterial periférica, enfermedad oclusiva arterial periférica), oclusión vascular retiniana, accidente cerebrovascular, riesgo de CVD asociado a Lp(a) elevada, eventos cardiovasculares recurrentes con Lp(a) elevada, estenosis valvular aórtica

calcificada asociada a Lp(a) elevada, y similares. Ciertas modalidades proporcionan composiciones y métodos para prevenir, retrasar o ralentizar la evolución de la estenosis aórtica. Ciertas modalidades proporcionan composiciones y métodos para mejorar la estenosis aórtica.

5 En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico modula marcadores fisiológicos o fenotipos de una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular. Por ejemplo, la administración de un dúplex oligomérico a un ser humano puede disminuir los niveles de Lp(a), LDL y colesterol en comparación con sujetos no tratados. En determinadas modalidades, la modulación de los marcadores
10 fisiológicos o fenotipos puede asociarse con la inhibición de apo(a) mediante un dúplex oligomérico. En determinadas modalidades, los marcadores fisiológicos de la enfermedad, trastorno o afección cardiovascular pueden ser cuantificables. Por ejemplo, los niveles de Lp(a), LDL o colesterol pueden medirse y cuantificarse mediante, por ejemplo, pruebas estándar de lípidos. Para tales marcadores, en
15 determinadas modalidades, el marcador puede disminuir en aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99%, o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores.

En este documento se proporcionan métodos para tratar un síntoma asociado con una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular en un sujeto que
20 lo necesite. En determinadas modalidades, el tratamiento reduce la tasa de aparición de un síntoma asociado a la enfermedad, trastorno o afección cardiovascular. En determinadas modalidades, el tratamiento reduce la gravedad de un síntoma asociado a la afección cardiovascular. Una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular puede caracterizarse por numerosos síntomas físicos.
25 Cualquier síntoma conocido por un experto en la técnica que esté asociado con la enfermedad, trastorno o afección cardiovascular puede prevenirse, tratarse, mejorarse o modularse de otro modo con los compuestos y métodos descritos en este documento. En determinadas modalidades, el síntoma puede ser cualquiera de angina, dolor torácico, falta de aliento, palpitaciones, debilidad, mareos,
30 náuseas, sudoración, taquicardia, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, hinchazón de las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desmayos, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las extremidades, claudicación o calambres musculares, hinchazón abdominal o fiebre, entre otros.

En determinadas modalidades, un método de tratamiento de un sujeto
35 comprende administrar al sujeto un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un agente antisentido oligomérico que tiene una región diana complementaria a una región diana de un ácido nucleico LPA, tratando así al sujeto. En determinadas modalidades, el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, por ejemplo, una enfermedad cardiovascular aterosclerótica, una
40 enfermedad cerebrovascular aterosclerótica, una hiperlipidemia, en donde la enfermedad se asocia con niveles elevados de partículas que contienen Lp(a). En determinadas modalidades, el tratamiento es para prevenir y/o reducir el riesgo de padecer y/o tratar accidente cerebrovascular, aterosclerosis, trombosis, estenosis aórtica calcificada como la estenosis aórtica calcificada, accidente cerebrovascular
45 isquémico, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal, insuficiencia cardíaca secundaria a la miocardiopatía isquémica

o hipercolesterolemia familiar, en donde la enfermedad está asociada con niveles elevados de partículas que contienen Lp(a).

En determinadas modalidades, el tratamiento con un dúplex oligomérico es para prevenir y/o reducir el riesgo de padecer, y/o tratar una enfermedad cardiovascular, como una enfermedad coronaria y cualquier otra enfermedad o patología asociada con niveles elevados de partículas que contienen Lp(a). En determinadas modalidades, el tratamiento es para prevenir y/o reducir el riesgo de padecer, y/o tratar una enfermedad cardiovascular, por ejemplo, una enfermedad cardiovascular aterosclerótica, una enfermedad cerebrovascular aterosclerótica, una hiperlipidemia, en donde la enfermedad está asociada con niveles elevados de partículas que contienen Lp(a). En determinadas modalidades, el tratamiento es para prevenir y/o reducir el riesgo de padecer y/o tratar accidente cerebrovascular, aterosclerosis, trombosis, estenosis aórtica calcificada como la estenosis aórtica calcificada, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal, insuficiencia cardíaca secundaria a la miocardiopatía isquémica o hipercolesterolemia familiar, en donde la enfermedad está asociada con niveles elevados de partículas que contienen Lp(a).

En determinadas modalidades, el tratamiento con un dúplex oligomérico reduce el riesgo de un evento cardiovascular en un paciente con enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En determinadas modalidades, el evento cardiovascular es muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y/o revascularización coronaria. En determinadas modalidades, un sujeto tiene antecedentes de revascularización coronaria, antecedentes de injerto de derivación arterial coronaria, diagnóstico de enfermedad arterial coronaria, diagnóstico de enfermedad cerebrovascular aterosclerótica, diagnóstico de enfermedad arterial periférica y/o antecedentes de infarto de miocardio. En determinadas modalidades, la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un agente antisentido oligomérico reduce o retrasa la aparición o evolución de al menos uno de accidente cerebrovascular, aterosclerosis, trombosis, estenosis aórtica calcificada como la estenosis aórtica calcificada, accidente cerebrovascular isquémico, arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica, aneurisma aórtico abdominal, insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía isquémica o hipercolesterolemia familiar. En determinadas modalidades, la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un agente antisentido oligomérico reduce o retrasa la aparición o evolución de al menos uno de angina de pecho, dolor torácico, dificultad respiratoria, palpitaciones, debilidad, mareo, náuseas, sudoración, taquicardia, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, hinchazón de las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desmayo, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las extremidades, claudicación o calambres musculares, hinchazón del abdomen y fiebre, o una combinación de estos.

En determinadas modalidades, el tratamiento con un dúplex oligomérico es para mejorar uno o más síntomas de una enfermedad cardiovascular, como una cardiopatía coronaria y/u otra enfermedad o patología asociada con niveles

elevados de partículas que contienen Lp(a). En determinadas modalidades, el tratamiento es para mejorar los síntomas asociados con una enfermedad cardiovascular como la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad arterial carotídea, la enfermedad arterial periférica, el infarto de miocardio, la enfermedad cerebrovascular, el accidente cerebrovascular, la estenosis de la válvula aórtica, la angina estable o inestable, la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia familiar heterocigota o la hipercolesterolemia familiar homocigota. En determinadas modalidades, a un sujeto se le diagnostica una enfermedad cardiovascular o riesgo de padecerla; infarto de miocardio diagnosticado, síndrome coronario agudo. En determinadas modalidades, los síntomas incluyen, entre otros, angina, dolor torácico, falta de aliento, palpitaciones, debilidad, mareos, náuseas, sudoración, taquicardia, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, hinchazón de las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desmayos, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las extremidades, claudicación o calambres musculares, hinchazón abdominal y fiebre. Ciertas modalidades proporcionan un método para reducir al menos un síntoma de estenosis aórtica.

En determinadas modalidades, la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un agente antisentido oligomérico mejora o reduce uno o más síntomas de al menos uno de accidente cerebrovascular, aterosclerosis, trombosis, estenosis aórtica calcificada como la estenosis aórtica calcificada, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal, insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía isquémica o hipercolesterolemia familiar. En determinadas modalidades, la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un agente antisentido oligomérico mejora uno o más síntomas de angina de pecho, dolor torácico, dificultad respiratoria, palpitaciones, debilidad, mareo, náuseas, sudoración, taquicardia, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, hinchazón de las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desmayo, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las extremidades, claudicación o calambres musculares, hinchazón del abdomen y fiebre, o una combinación de estos.

En determinadas modalidades, las enfermedades, trastornos o afecciones metabólicas incluyen, entre otras, hiperglucemia, prediabetes, diabetes (tipo I y tipo II), obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y dislipidemia diabética.

En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico modula marcadores fisiológicos o fenotipos de una enfermedad, trastorno o afección metabólica. Por ejemplo, la administración de un dúplex oligomérico a seres humanos puede disminuir los niveles de glucosa y resistencia a la insulina en esos sujetos en comparación con sujetos no tratados. En determinadas modalidades, la modulación de los marcadores fisiológicos o fenotipos puede asociarse a la inhibición de apo(a) por un dúplex oligomérico. En determinadas modalidades, los marcadores fisiológicos de la enfermedad, trastorno o afección metabólica pueden ser cuantificables. Por ejemplo, los niveles de glucosa o la resistencia a la insulina pueden medirse y cuantificarse mediante pruebas estándar conocidas en la técnica. Para tales marcadores, en determinadas modalidades, el marcador puede disminuir

en aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99%, o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores. En otro ejemplo, la sensibilidad a la insulina pueden medirse y cuantificarse mediante pruebas estándar conocidas en la técnica. Para tales marcadores, en determinadas modalidades, el marcador puede aumentar en aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99%, o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores.

En este documento se proporcionan métodos para tratar un síntoma asociado con una enfermedad, trastorno o afección metabólica en un sujeto que lo necesite. En determinadas modalidades, el tratamiento reduce la tasa de aparición de un síntoma asociado a la enfermedad, trastorno o afección metabólica. En determinadas modalidades, el tratamiento reduce la gravedad de un síntoma asociado a la enfermedad, trastorno o afección metabólica. Una enfermedad, trastorno o afección metabólica puede caracterizarse por numerosos síntomas físicos. Cualquier síntoma conocido por un experto en la técnica que esté asociado con la enfermedad, trastorno o afección metabólica puede prevenirse, tratarse, mejorarse o modularse de otro modo con los compuestos y métodos descritos en este documento. En determinadas modalidades, un síntoma puede ser cualquiera de producción excesiva de orina (poliuria), sed excesiva y aumento de la ingesta de líquidos (polidipsia), visión borrosa, pérdida de peso inexplicable y letargo, entre otros.

En determinadas modalidades, las enfermedades, trastornos o afecciones inflamatorias pueden solaparse con trastornos o afecciones cardiometabólicos, e incluyen, entre otros, riesgo elevado de CVD asociado a Lp(a), eventos cardiovasculares recurrentes con Lp(a) elevada, estenosis aórtica (por ejemplo, estenosis de la válvula aórtica calcificada asociada a Lp(a) elevada), enfermedad arterial coronaria (CAD), enfermedad de Alzheimer y enfermedades, trastornos o afecciones tromboembólicas. Ciertas enfermedades, trastornos o afecciones tromboembólicas incluyen, entre otras, accidente cerebrovascular, trombosis, infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica.

En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico modula marcadores fisiológicos o fenotipos de una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria. Por ejemplo, la administración de un dúplex oligomérico a un ser humano puede disminuir la citosina inflamatoria o los niveles de otros marcadores inflamatorios en comparación con sujetos no tratados. En determinadas modalidades, la modulación de los marcadores fisiológicos o fenotipos puede asociarse a la inhibición de apo(a) por un dúplex oligomérico. En determinadas modalidades, los marcadores fisiológicos de la enfermedad, trastorno o afección inflamatoria pueden ser cuantificables. Por ejemplo, los niveles de citosina pueden medirse y cuantificarse mediante pruebas estándar conocidas en la técnica. Para tales marcadores, en determinadas modalidades, el marcador puede disminuir en al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99%, o un rango definido por dos de estos valores.

En este documento se proporcionan métodos para tratar un síntoma asociado con una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria en un sujeto que lo

necesite. En determinadas modalidades, el tratamiento reduce la tasa de aparición de un síntoma asociado a la enfermedad, trastorno o afección inflamatoria. En determinadas modalidades, el tratamiento reduce la gravedad de un síntoma asociado a la enfermedad, trastorno o afección inflamatoria.

- 5 En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico tiene mayor actividad de reducción de proteína y/o ARN de LPA (es decir, mayor especificidad de acción) en una célula/órgano/tejido/sistema diana (por ejemplo, hepatocitos, hígado) LPA que en los no diana (por ejemplo, plasminógeno). Por ejemplo, en algunas modalidades, la administración de un dúplex oligomérico proporcionado en este documento reduce la cantidad o actividad de ARN de LPA y/o proteína 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%, 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 comparación con un control y no tiene efecto, o tiene un efecto no significativo (por ejemplo, reducción en), sobre la cantidad o actividad del plasminógeno.

- En determinadas modalidades, la administración de un dúplex oligomérico produce una reducción de la expresión de LPA de al menos aproximadamente 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99%, o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores. En determinadas modalidades, la expresión de apo(a) se reduce al menos a ≤ 100 mg/dL, ≤ 90 mg/dL, ≤ 80 mg/dL, ≤ 70 mg/dL, ≤ 60 mg/dL, ≤ 50 mg/dL, ≤ 40 mg/dL, ≤ 30 mg/dL, ≤ 20 mg/dL o ≤ 10 mg/dL. En determinadas modalidades, la administración de un dúplex oligomérico produce una reducción de apo(a) de al menos aproximadamente 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99%, o un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores. En determinadas modalidades, las partículas que contienen Lp(a) en el suero se reducen al menos a ≤ 200 mg/dL, ≤ 190 mg/dL, ≤ 180 mg/dL, ≤ 175 mg/dL, ≤ 170 mg/dL, ≤ 160 mg/dL, ≤ 150 mg/dL, ≤ 140 mg/dL, ≤ 130 mg/dL, ≤ 120 mg/dL, ≤ 110 mg/dL, ≤ 100 mg/dL, ≤ 90 mg/dL, ≤ 80 mg/dL, ≤ 70 mg/dL, ≤ 60 mg/dL, ≤ 55 mg/dL, ≤ 50 mg/dL, ≤ 45 mg/dL, ≤ 40 mg/dL, ≤ 35 mg/dL, ≤ 30 mg/dL, ≤ 25 mg/dL, ≤ 20 mg/dL, ≤ 15 mg/dL, o ≤ 10 mg/dL.

- En determinadas modalidades, se proporcionan métodos para usar un dúplex oligomérico en la preparación de un medicamento. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden un dúplex oligomérico se usan para la preparación de un medicamento para tratar a un paciente que padece o es propenso a padecer una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria, cardiovascular y/o metabólica. En determinadas modalidades, el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular (CVD), como hipertrigliceridemia y/u otra afección seleccionada de lipidemia (por ejemplo, hiperlipidemia), dislipidemia (por ejemplo, dislipidemia aterogénica, dislipidemia diabética o dislipidemia mixta), hiperlipoproteinemia, hiperapobetalipoproteinemia, cardiopatía crónica, incluida la enfermedad arterial coronaria (CAD) o cualquier síntoma o afección asociada a una CVD, por ejemplo, hipercolesterolemia (por ejemplo, hipercolesterolemia resistente a estatinas, hipercolesterolemia familiar heterocigota u homocigota), infarto de miocardio (MI),

síndrome coronario agudo, isquemia mesentérica, oclusión de la arteria mesentérica superior, reestenosis, estenosis de la arteria renal, angina de pecho, enfermedad arterial periférica (PAD), valvulopatía aórtica calcificada (CAVD), estenosis aórtica, regurgitación de la válvula aórtica, disección aórtica, oclusión de la arteria retiniana, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD),
 5 aterosclerosis, dislipidemia, trombosis, aterosclerosis cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular o accidente cerebrovascular. En determinadas modalidades, se mejora al menos un síntoma de la lesión, enfermedad, afección o trastorno cardiovascular. En determinadas modalidades, el al menos un síntoma incluye,
 10 entre otros, angina, dolor torácico, falta de aliento, palpitaciones, debilidad, mareos, náuseas, sudoración, taquicardia, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, hinchazón de las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desmayos, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las extremidades, claudicación o calambres musculares, hinchazón abdominal y fiebre. En determinadas
 15 modalidades, la administración de un dúplex oligomérico proporcionado en este documento (por ejemplo, un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un agente antisentido oligomérico) al sujeto reduce o retrasa la aparición o evolución de al menos un síntoma de estenosis aórtica.

Ciertas modalidades se refieren a un dúplex oligomérico que comprende o
 20 consiste en un agente antisentido oligomérico que comprende o consiste en un oligonucleótido modificado que tiene una región diana complementaria a una región diana de un ácido nucleico LPA, para la fabricación o preparación de un medicamento para mejorar, o retrasar o prevenir el desarrollo o evolución de una enfermedad, trastorno, afección o lesión y/o para mejorar, prevenir o retrasar la
 25 aparición de uno o más síntomas de una enfermedad, trastorno, afección o lesión, en donde la enfermedad, trastorno, afección o lesión está asociada con una enfermedad cardiovascular (CVD), como hipertrigliceridemia y/u otra afección seleccionada de lipidemia (por ejemplo, hiperlipidemia), dislipidemia (por ejemplo, dislipidemia aterogénica, dislipidemia diabética o dislipidemia mixta),
 30 hiperlipoproteinemias, hiperapobetalipoproteinemias, cardiopatía crónica, incluida la enfermedad arterial coronaria (CAD) o cualquier síntoma o afección asociada a una CVD, por ejemplo, hipercolesterolemia (por ejemplo, hipercolesterolemia resistente a estatinas, hipercolesterolemia familiar heterocigota u homocigota), infarto de miocardio (MI), síndrome coronario agudo, isquemia mesentérica, oclusión de la
 35 arteria mesentérica superior, reestenosis, estenosis de la arteria renal, angina de pecho, enfermedad arterial periférica (PAD), valvulopatía aórtica calcificada (CAVD), estenosis aórtica, regurgitación de la válvula aórtica, disección aórtica, oclusión de la arteria retiniana, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), aterosclerosis, dislipidemia, trombosis, aterosclerosis cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular o accidente cerebrovascular. En determinadas
 40 modalidades, la enfermedad es estenosis aórtica. En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico es para la fabricación o preparación de un medicamento para mejorar uno o más síntomas seleccionados de angina, dolor torácico, falta de aliento, palpitaciones, debilidad, mareo, náuseas, sudoración, taquicardia,
 45 bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, hinchazón de las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desmayo, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las

extremidades, claudicación o calambres musculares, hinchazón del abdomen y fiebre.

En determinadas modalidades, la administración profiláctica de un dúplex oligomérico o de la composición proporcionados en este documento a un sujeto con riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, metabólica y/o inflamatoria, es capaz de prevenir, mejorar, posponer o retrasar un síntoma y/o el desarrollo o evolución de una enfermedad cardiovascular, metabólica y/o inflamatoria. En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico es para la fabricación o preparación de un medicamento para mejorar angina, dolor torácico, falta de aliento, palpitaciones, debilidad, mareo, náuseas, sudoración, taquicardia, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, hinchazón de las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desmayo, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las extremidades, claudicación o calambres musculares, hinchazón del abdomen y fiebre.

En cualquiera de los métodos o usos descritos en este documento, el dúplex oligomérico es cualquier dúplex oligomérico (por ejemplo, un dúplex oligomérico que comprende o consiste en un agente antisentido oligomérico) descrito en este documento.

En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico se administra por vía parenteral. En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico se administra por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular o intratecal.

En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico o composición es coadministrado con un segundo agente o terapia. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico o la composición y el segundo agente se administran concomitantemente. En determinadas modalidades, un segundo agente es un agente reductor de la glucosa. En determinadas modalidades, un segundo agente es un agente reductor de LDL, TG o colesterol. En determinadas modalidades, un segundo agente es un agente antiinflamatorio. En determinadas modalidades, un segundo agente puede ser, entre otros, un antiinflamatorio no esteroideo (NSAID, por ejemplo, aspirina), niacina (por ejemplo, Niaspan), ácido nicotínico, ezetimiba, un inhibidor de apoB (por ejemplo, Mipomersen), un inhibidor de CETP (por ejemplo, Anacetrapib), un inhibidor de apo(a), un análogo de la hormona tiroidea (por ejemplo, Eprotirome), un inhibidor de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, una estatina), un fibrato (por ejemplo, Gemfibrozil), un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (por ejemplo, Lomitapide), un inhibidor de PCSK9 (por ejemplo, inclisiran), así como terapias en desarrollo, por ejemplo, un inhibidor de ANGPTL3, un inhibidor de LPA. En determinadas modalidades, una terapia puede ser, entre otras, aféresis de Lp(a). En determinadas modalidades, un segundo agente es un fármaco para la enfermedad de alzheimer. Los agentes o terapias pueden coadministrarse o administrarse concomitantemente. Los agentes o terapias pueden administrarse secuencialmente o posteriormente.

VI. Composiciones farmacéuticas

En determinadas modalidades, se describen en este documento composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más dúplex oligoméricos o compuestos oligoméricos, en donde cada dúplex o compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado (por ejemplo, compuesto oligomérico). En

determinadas modalidades, el uno o más dúplex oligomérico o compuesto 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, el pH de una solución se modula con un agente adecuado de ajuste del pH, por ejemplo, con ácidos tales como ácido clorhídrico y álcalis tales como hidróxido de sodio, a un intervalo de aproximadamente 7,1-7,3, o a aproximadamente 7,2.

En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende un 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 dúplex oligomérico y solución salina estéril. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica consiste esencialmente en dicho 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, el pH de una solución se modula con un agente adecuado de ajuste del pH, por ejemplo, con ácidos tales como ácido clorhídrico y álcalis tales como hidróxido de sodio, a un intervalo de aproximadamente 7,1-7,3, o a aproximadamente 7,2.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más 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 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 dúplex oligomérico abarcan cualquier sal farmacéuticamente aceptable de o de los compuestos oligoméricos o dúplex, ésteres del o de los compuestos o dúplex, o sales de tales compuestos o ésteres. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto 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 compuestos oligoméricos o dúplex

- 5 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 compuestos oligoméricos o dúplex
10 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 compuesto
15 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 compuesto oligomérico o dúplex oligomérico que comprende un compuesto oligomérico, se introduce en liposomas o lipoplejos preformados hechos de mezclas
20 de lípidos catiónicos y lípidos neutros. En ciertos métodos, los complejos de ácido nucleico con lípidos mono o policationicos 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
25 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.

- En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden un sistema de administración. Los ejemplos de sistemas de
30 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 modalidades, se utilizan ciertos solventes orgánicos como el dimetilsulfóxido.

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

- 40 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 orgánico miscible en agua y una fase acuosa. En determinadas modalidades, tales sistemas cosolventes se utilizan para compuestos hidrofóbicos. Un ejemplo no
45 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 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

5 pueden utilizar otros tensioactivos en lugar de Polisorbato 80™; se puede variar el tamaño de la fracción de polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden sustituir al polietilenglicol, por ejemplo, la polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

En determinadas modalidades, se prepara una composición farmacéutica

10 para la administración de un dúplex oligomérico a un sujeto. Las rutas de administración adecuadas incluyen, entre otras, oral, rectal, transmucosa, intestinal, enteral, tópica, por supositorio, por inhalación, intratecal, intracerebroventricular, intraperitoneal, intranasal, intraocular, intratumoral y parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intratecal, intramedular y subcutánea). En determinadas

15 modalidades, las composiciones farmacéuticas se preparan para administración oral. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas se preparan para administración bucal. En 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

20 un portador o diluyente y se formula en solución acuosa, como agua o amortiguadores fisiológicamente 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. Ciertas composiciones farmacéuticas inyectables se

25 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 tales 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

30 triglicéridos, y liposomas.

En determinadas condiciones, ciertos compuestos divulgados en este documento funcionan 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

40 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

45 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 compuestos oligoméricos o los dúplex oligoméricos están en solución acuosa con sodio. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos o los dúplex oligoméricos están en solución acuosa con potasio. En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos o los dúplex oligoméricos están en PBS. En determinadas modalidades, 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, compuesto oligomérico, 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, compuesto oligomérico, dúplex oligomérico, agente antisentido) existe como ácido libre sin disolvente, sin acetato de sodio y anhidro. En determinadas modalidades, cuando un agente (por ejemplo, compuesto oligomérico, 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 LPA, por ejemplo, un ácido nucleico LPA 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 LPA, por ejemplo, un ácido nucleico LPA humano

5 (SEQ ID NO: 2). En determinadas modalidades, un dúplex oligomérico que contiene flúor reducido comprende un primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico antisentido), y un segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico sentido). En determinadas modalidades, los compuestos oligoméricos y dúplex oligoméricos que contienen flúor reducido

10 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 LPA y/o proteína Lp(a) que es comparable o mayor que la de un compuesto comparador que contiene más átomos de flúor (por ejemplo, un

15 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

20 nucleico LPA, 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 LPA, que

25 tiene un 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 primer oligonucleótido modificado que contiene muy poco flúor tiene

30 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 que comprenden un átomo de flúor. En determinadas modalidades, un compuesto

35 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%, al

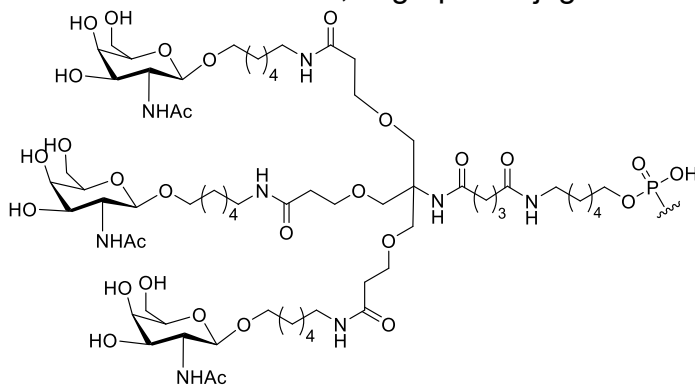
40 menos 95%, o al menos 99% complementaria a una porción de igual longitud de una secuencia de nucleobases de ácido nucleico LPA de SEQ ID NO: 2. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico o dúplex oligomérico proporcionado en este documento comprende un oligonucleótido o primer oligonucleótido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico antisentido) que

45 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 de cualquiera de las SEQ ID NO: 83-98, o 143-144. En determinadas modalidades, dichos compuestos oligoméricos o dúplex oligoméricos comprenden un oligonucleótido o segundo oligonucleótido modificado (por ejemplo, un compuesto oligomérico sentido) que contiene flúor reducido, en donde menos de 5 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 cualquiera de las SEQ ID NO: 99-112 o 145-146. En algunas de dichas modalidades, el oligonucleótido modificado o primer oligonucleótido modificado contiene flúor 10 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 de una secuencia complementaria a la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 2; y el oligonucleótido modificado o el segundo oligonucleótido modificado contiene flúor 15 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 de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 99-112 o 145-146. En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico o dúplex oligomérico que 20 contiene flúor reducido proporcionado en este documento 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 25 contiguas de una secuencia complementaria a la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 2. 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: 99-112 o 145-146.

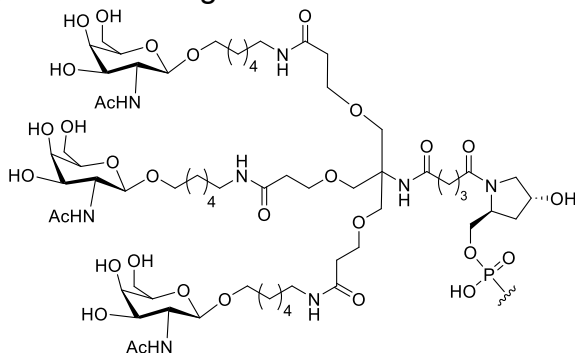
En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico o dúplex oligomérico que contiene flúor reducido proporcionado en este documento comprende un grupo conjugado. En algunas de dichas modalidades de los dúplex 35 oligoméricos proporcionados en este documento, el grupo conjugado está unido al primer (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 40 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 45 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. En determinadas modalidades, el grupo conjugado tiene la siguiente estructura:



THA-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 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 Núm. 1829960

- Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1829960, 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. 1829960:

El primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1829960, que es el

Compuesto Núm. 1792676, tiene un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de TGGAGUAUGUGCCUCGAUAACAA (SEQ ID NO: 85), en donde el primer compuesto oligomérico del Compuesto 1829960 se representa mediante la siguiente notación química: vP-

5 TesGfsGyoAyoGyoUdsAyoUyoGeoUyoGyoCyoCyoUdsCyoGdsAyoUyoAyoAyoCysAesAe (SEQ ID NO: 5); en donde

A = una nucleobase de adenina,

C = una nucleobase de citosina,

G = una nucleobase de guanina,

10 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,

15 y = una fracción de azúcar 2'-OMe,

o = un enlace internucleósido fosfodiéster,

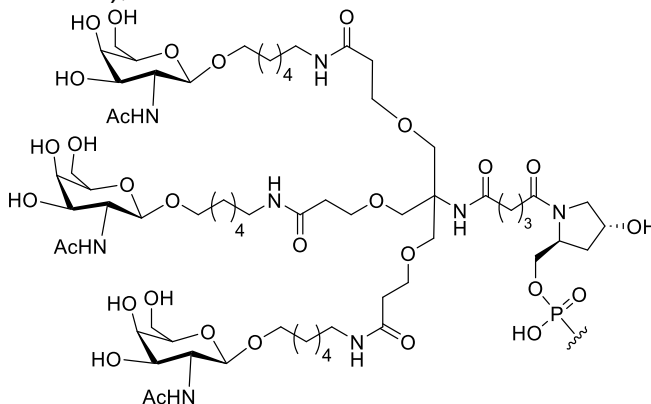
s = un enlace internucleósido de fosforotioato, y

VP = una fracción de 5' vinil fosfonato.

Segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1829960:

20 El segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1829960, que es el Compuesto Núm. 1821829, tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de GUUAUCGAGGCACAUACUCCA (SEQ ID NO: 100), en donde el segundo compuesto oligomérico del Compuesto 1829960 se representa mediante la siguiente notación química:

25 GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGdsCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 58); en donde:



[HPPO-GalNAc] =

A = una nucleobase de adenina,

C = una nucleobase de citosina,

30 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,

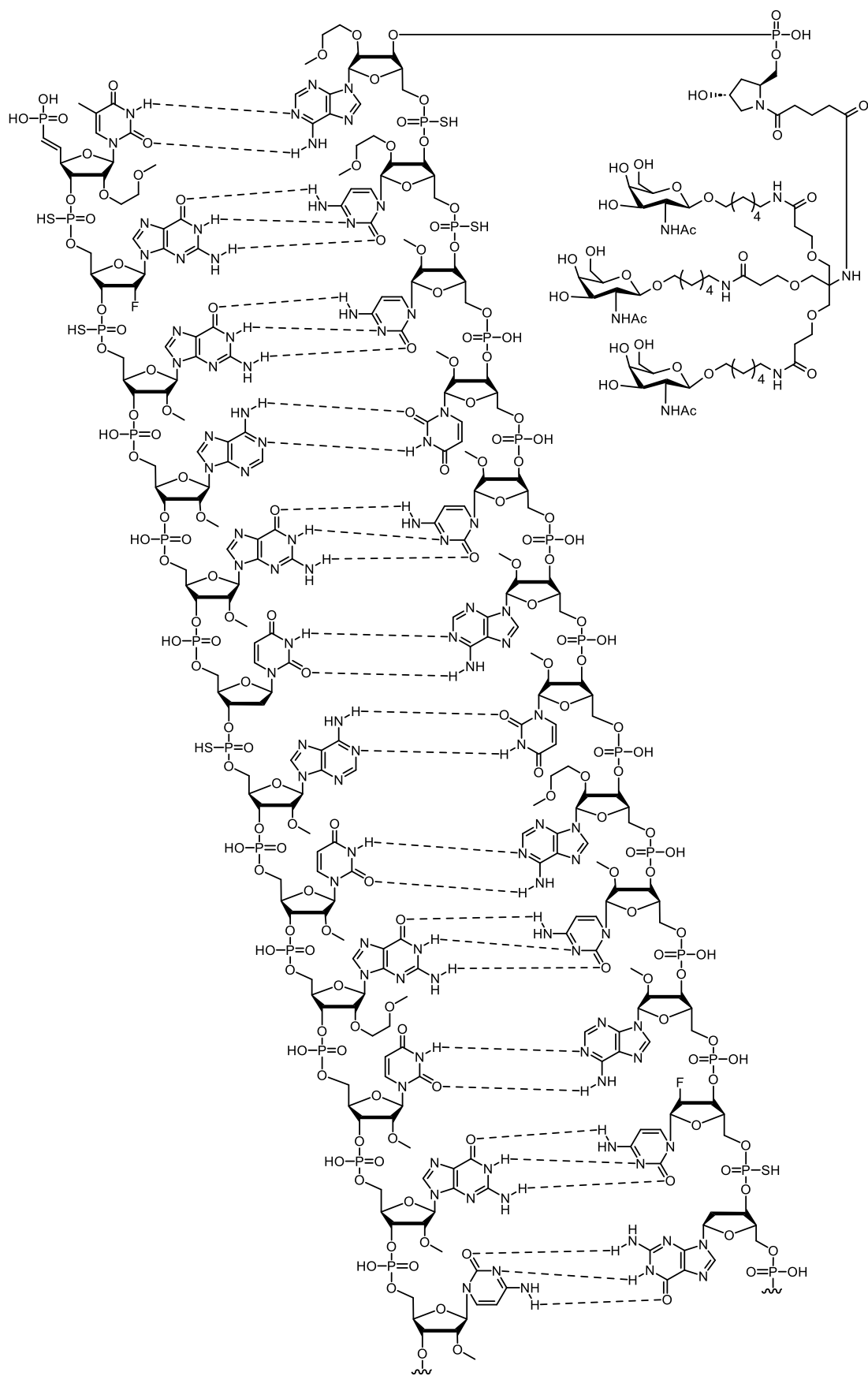
35 y = una fracción de azúcar 2'-OMe,

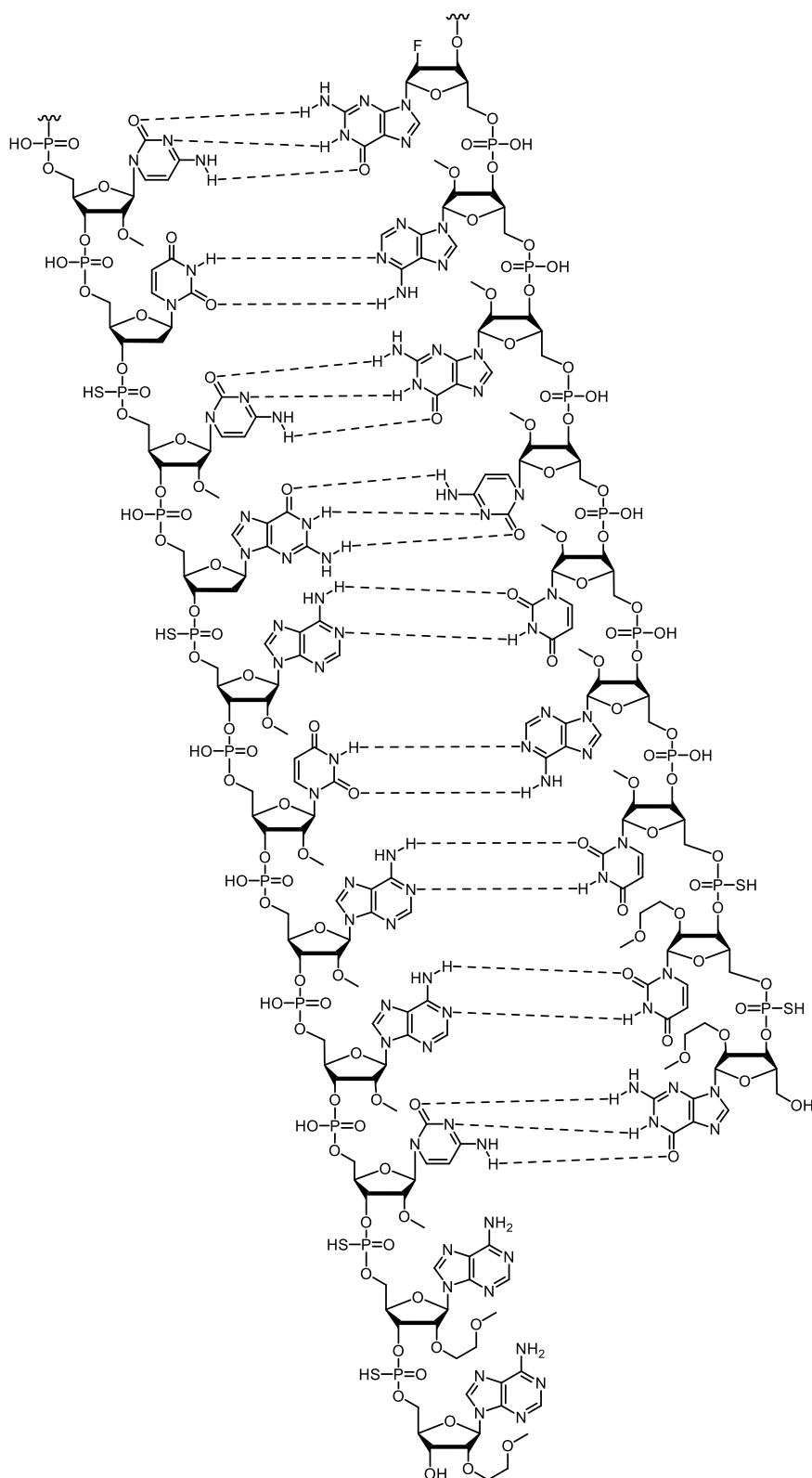
d = una fracción de azúcar 2'- β -D-desoxirribosilo,

o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y
s = un enlace internucleósido fosforotioato.

- 5 En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1829960 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. 1829960 es una sal de sodio o una sal de potasio.

La siguiente estructura química es una representación estructural del Compuesto Núm. 1829960:

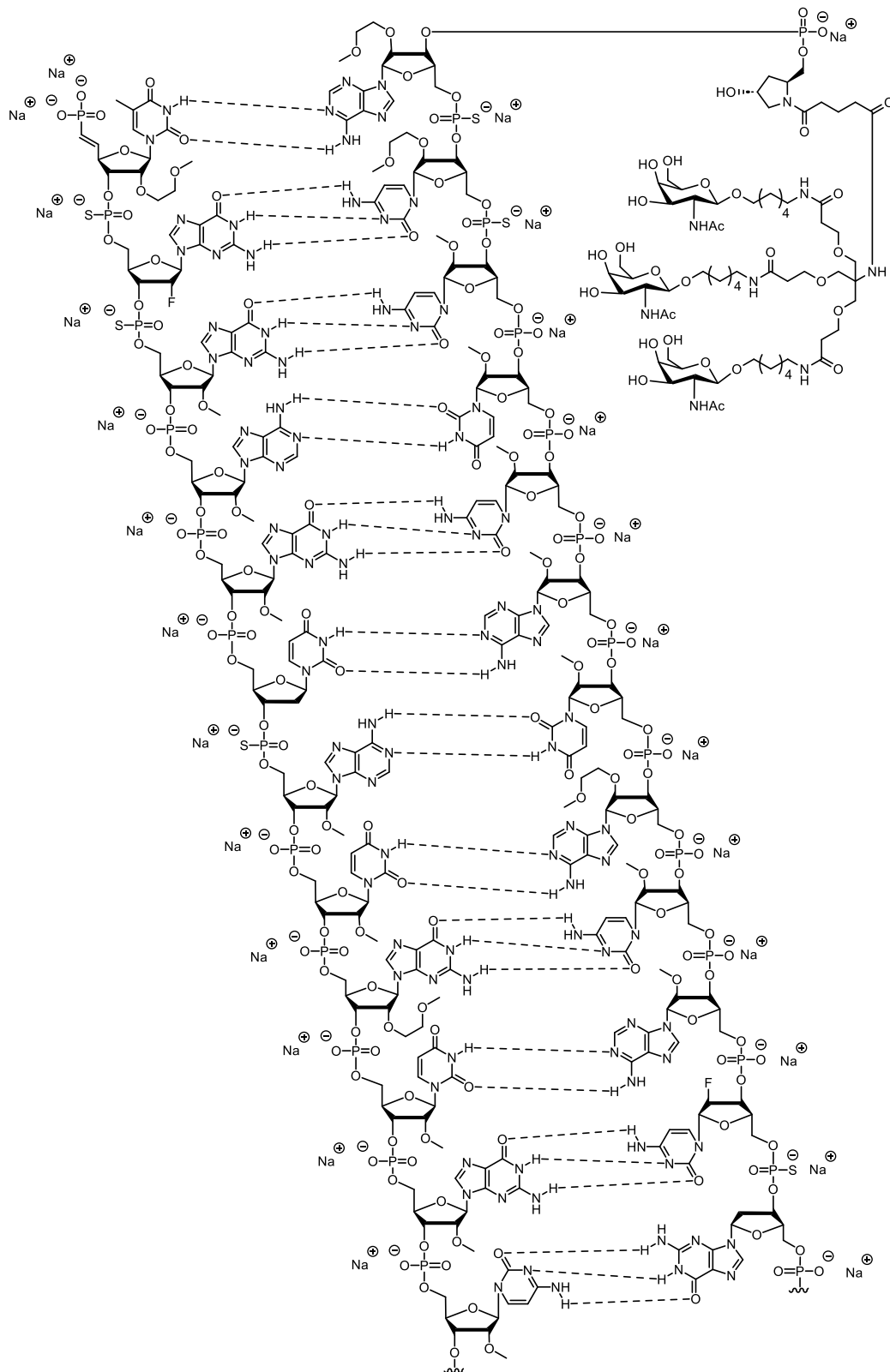


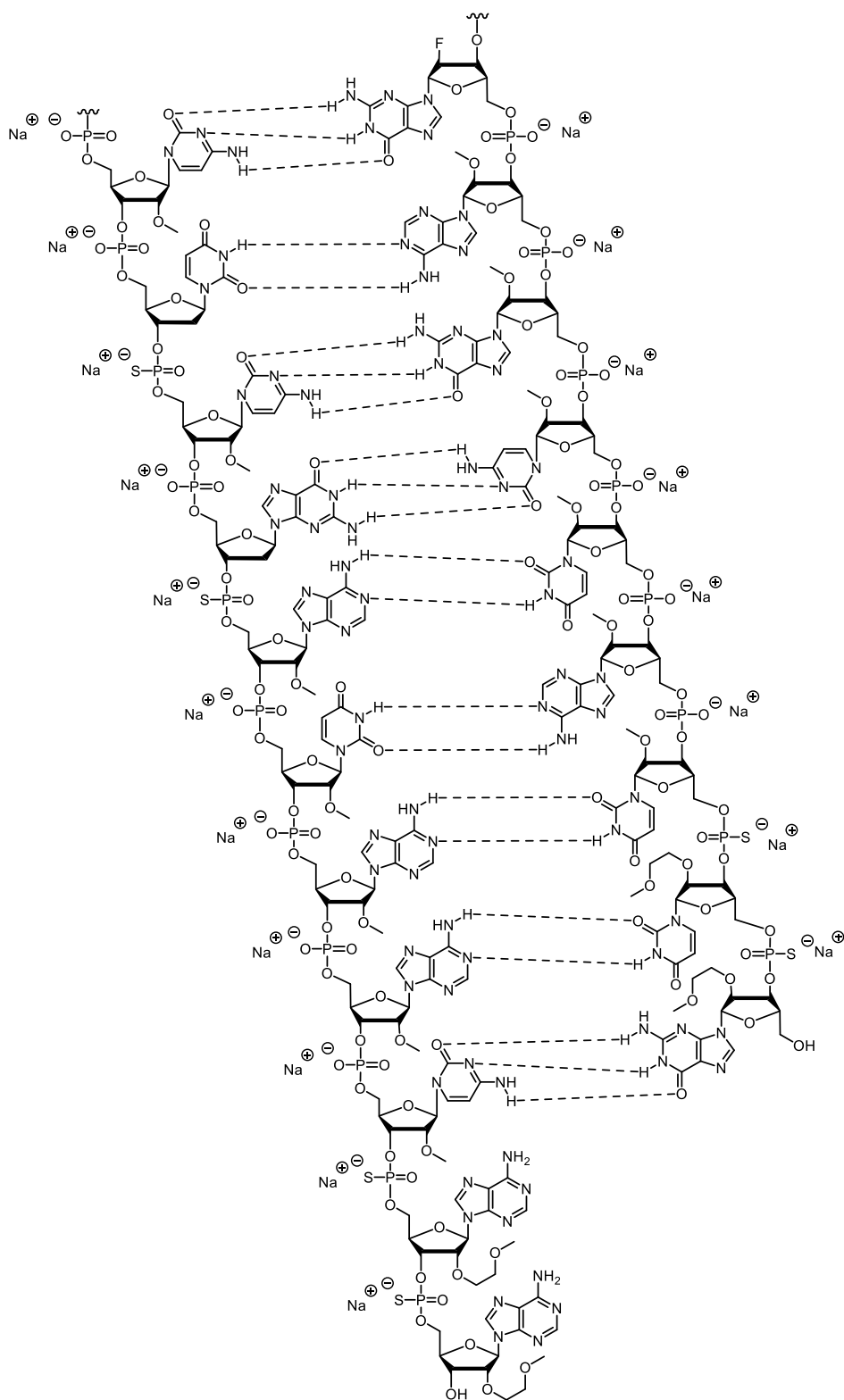


(SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 58), o un ion o una sal de estos.

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1829960

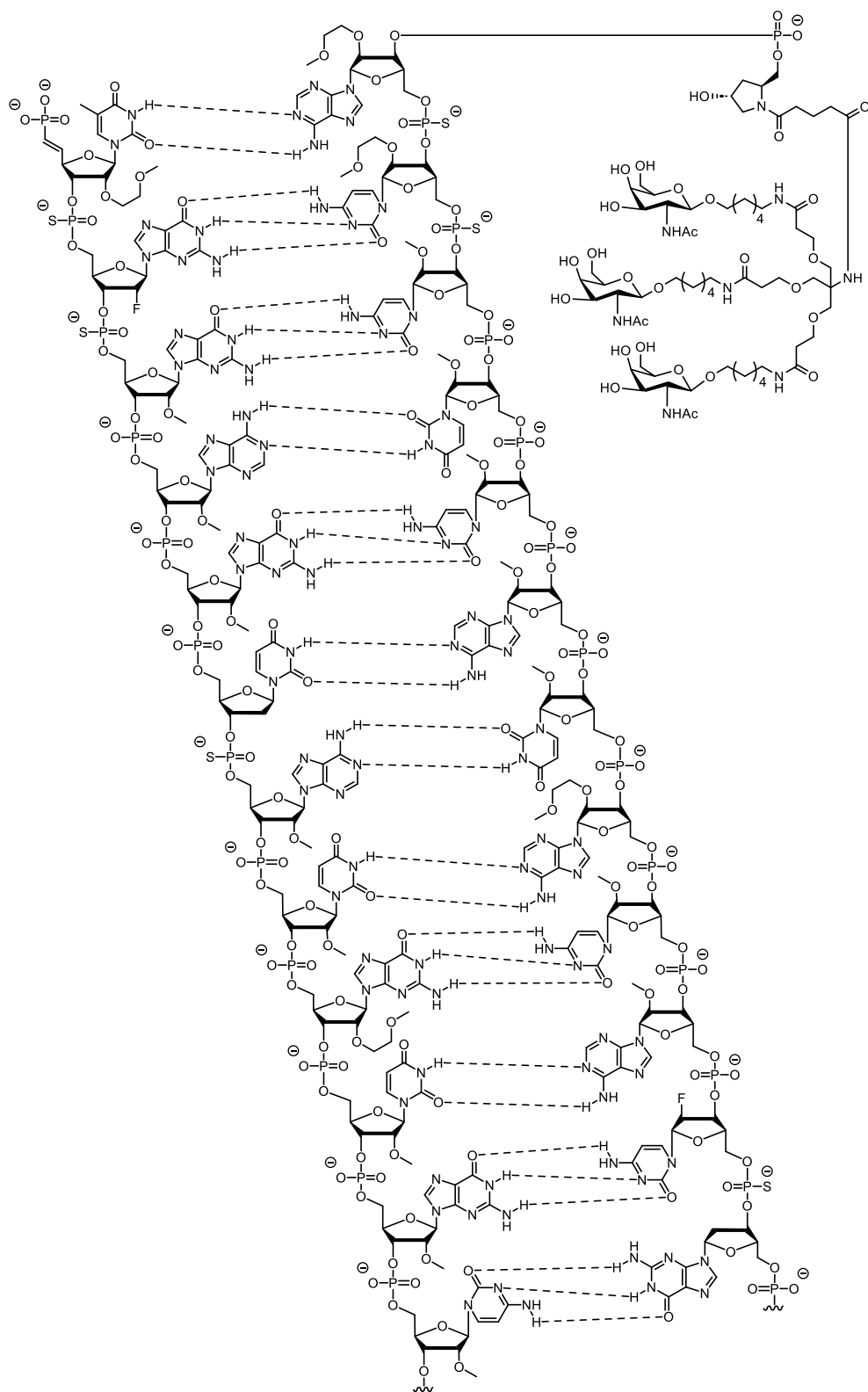
como una sal de sodio:

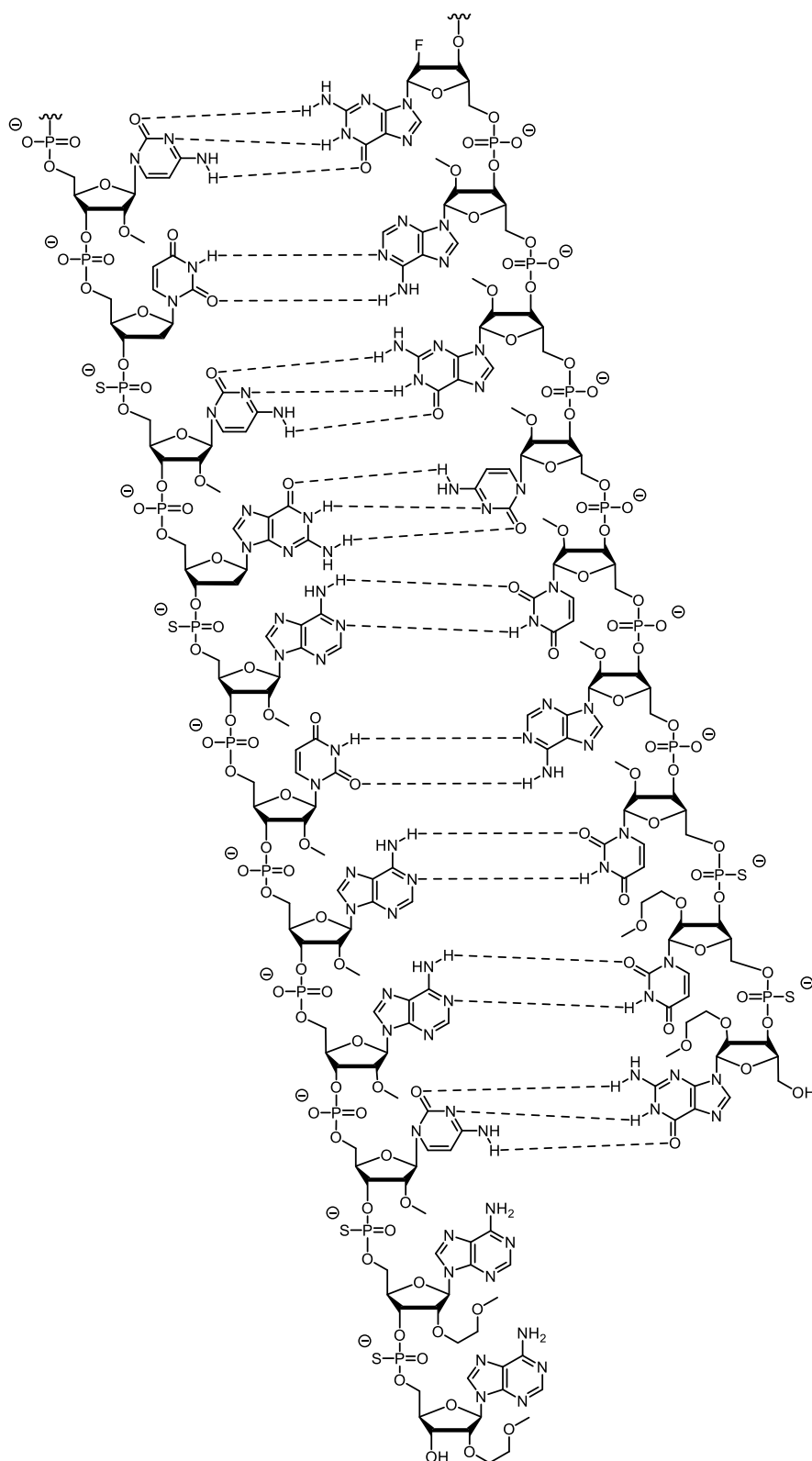




(SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 85).

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1829960 como un ion en solución:





(SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 85).

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 se describe en a. anteriormente para el Compuesto 1829960, sin embargo opcionalmente incluye el grupo conjugado como se representa, que puede estar presente o ausente, y/o
 5 localizado en un sitio diferente (por ejemplo, el extremo 5'), y además independientemente puede comprender un grupo conjugado de direccionamiento celular diferente.

b. Compuesto Núm. 1839410

Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1839410, que es un
 10 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. 1839410:

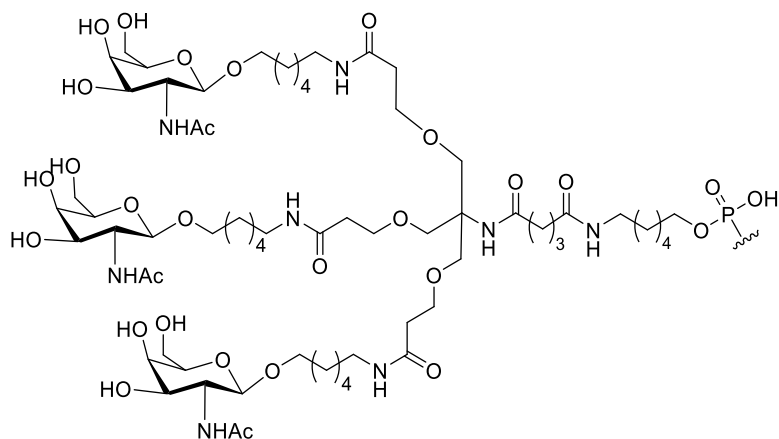
15 El primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1839410, que es el Compuesto Núm. 1839377, tiene un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de TGCCUCGAUAACUCUGUCCAUA (SEQ ID NO: 87), en donde el primer compuesto oligomérico del Compuesto 1839410 se representa mediante la siguiente notación química: VP-vP-
 20 TesGfsCyoCyoUyoCfoGxoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUysAesAe

(SEQ ID NO: 26); 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,
 x = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxixilosilo,
 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. 1839410:

El segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1839410, que es el Compuesto Núm. 1814996, tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de AUGGACAGAGUUAUCGAGGCA (SEQ ID NO: 99), el segundo compuesto oligomérico del Compuesto 1839410 se representa mediante la siguiente notación química:
 40 [THA-GalNAc]-AesUesGyoGyoAyoCyoAyoGyoAfoGfoUfoUyoAyoUeoCyoGyoAyoGyoGysCesAe (SEQ ID NO: 53); 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,

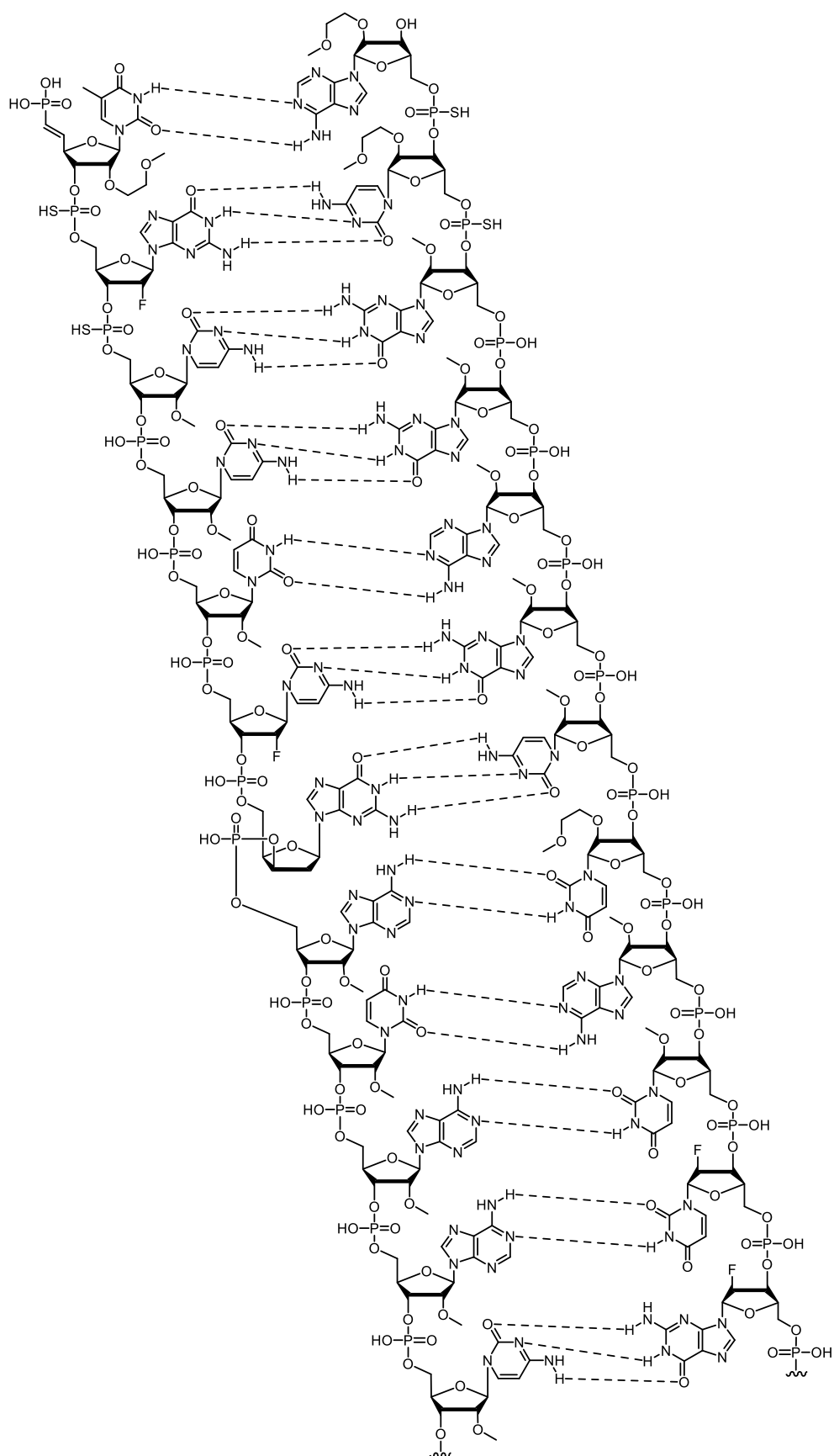
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,

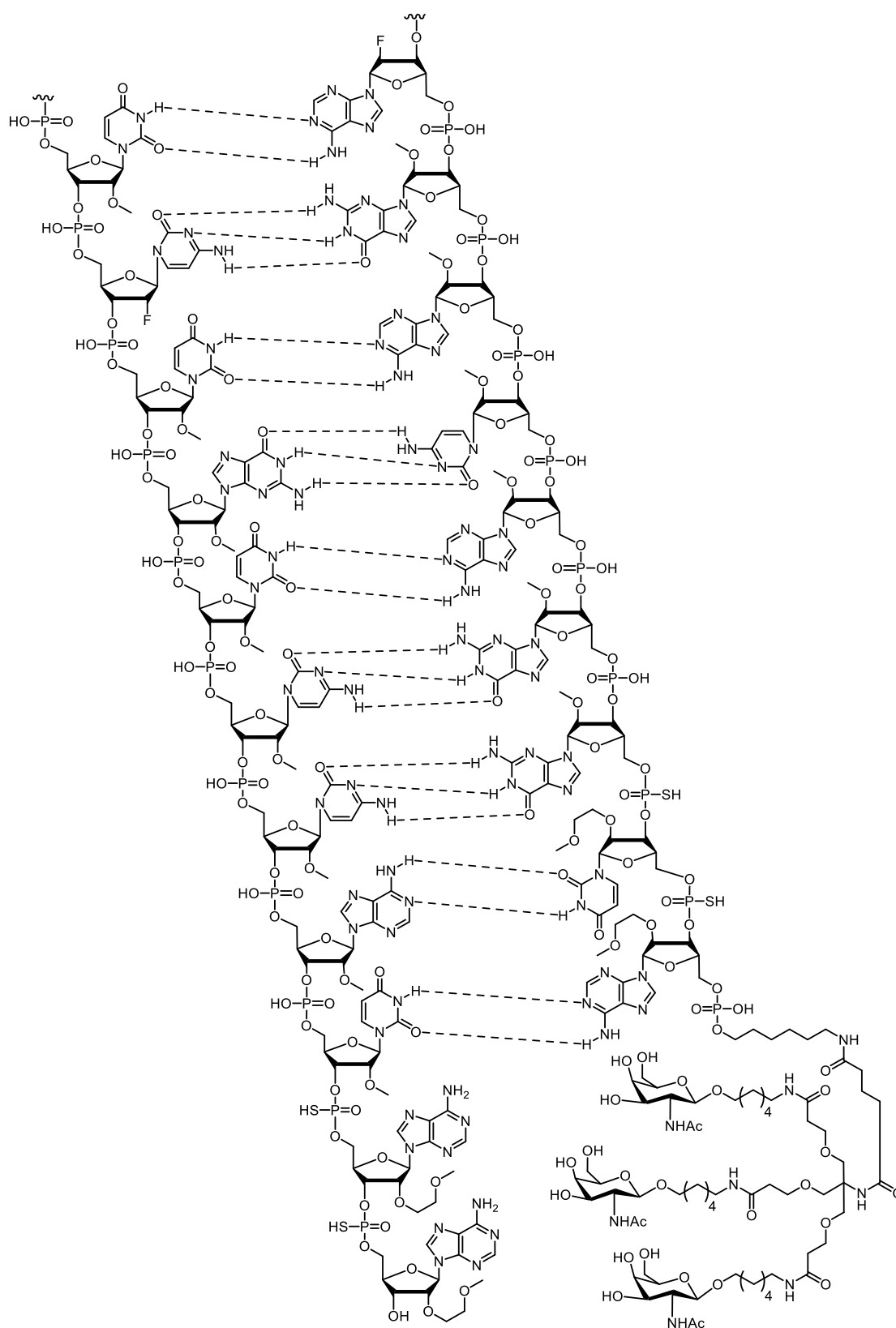
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

s = un enlace internucleósido fosforotioato.

En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1839410 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. 1839410 es una sal de sodio o una sal de potasio.

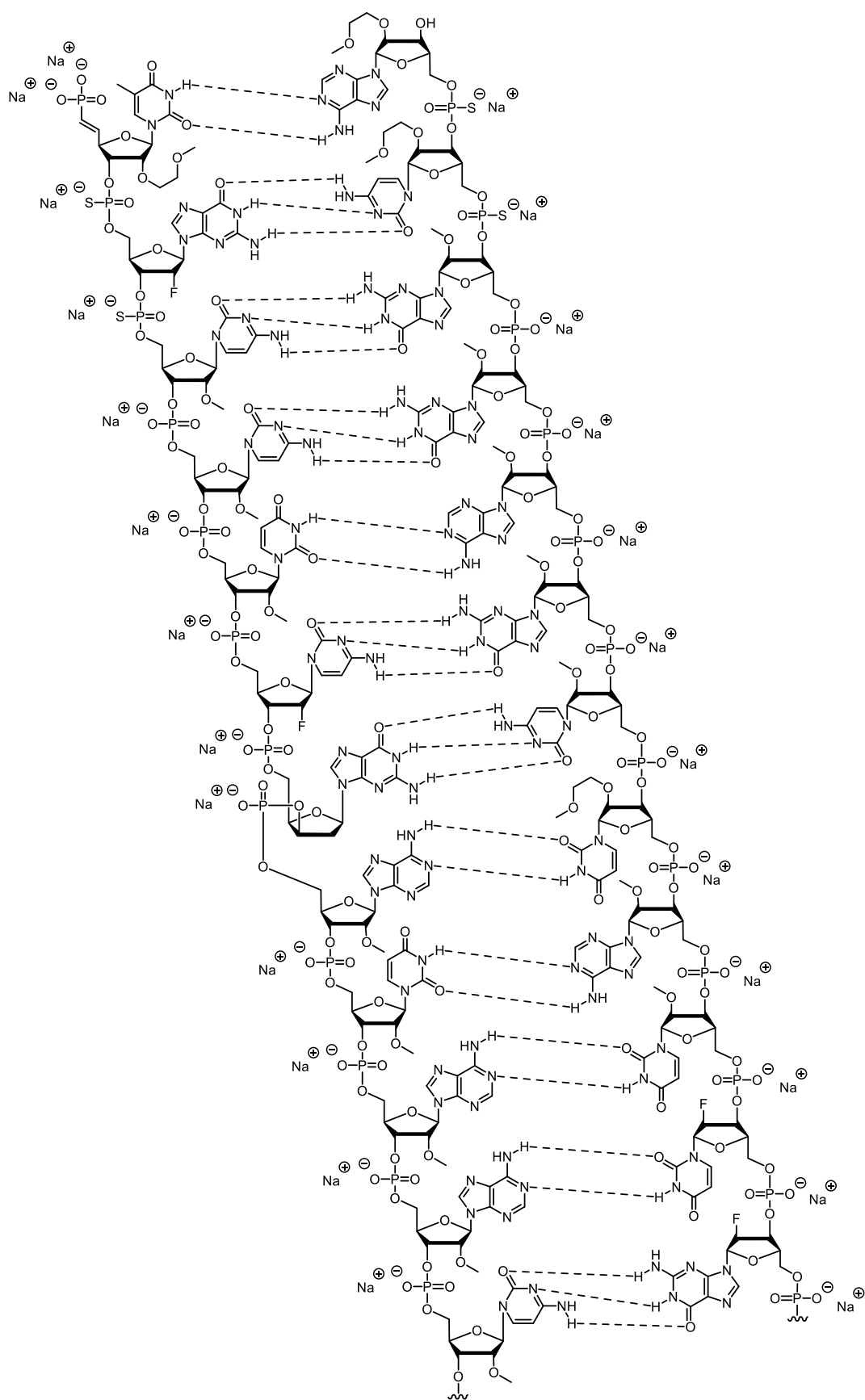
La siguiente estructura química es una representación estructural del Compuesto Núm. 1839410:

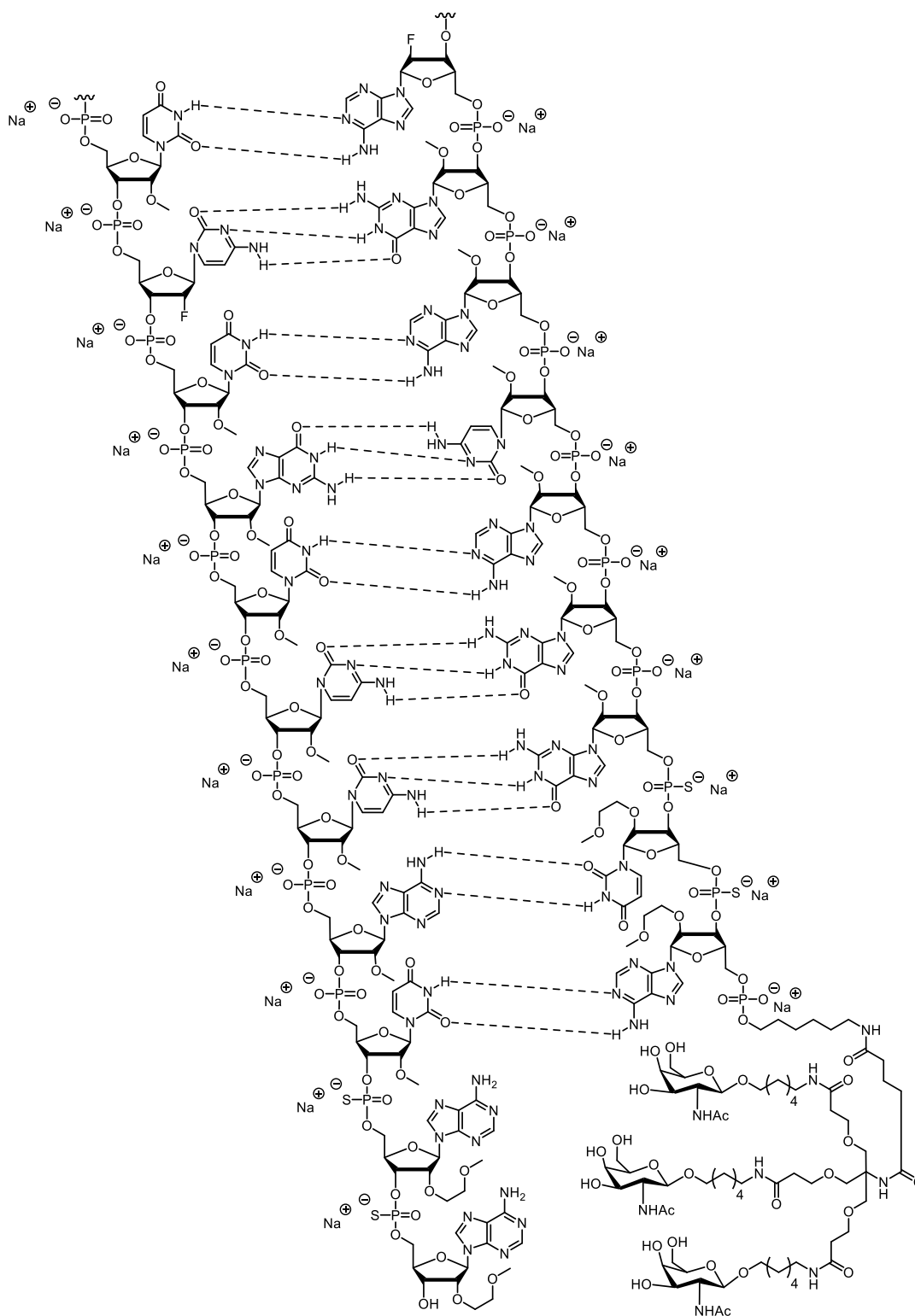




(SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 53), o un ion o una sal de estos.

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1839410 en forma sódica:

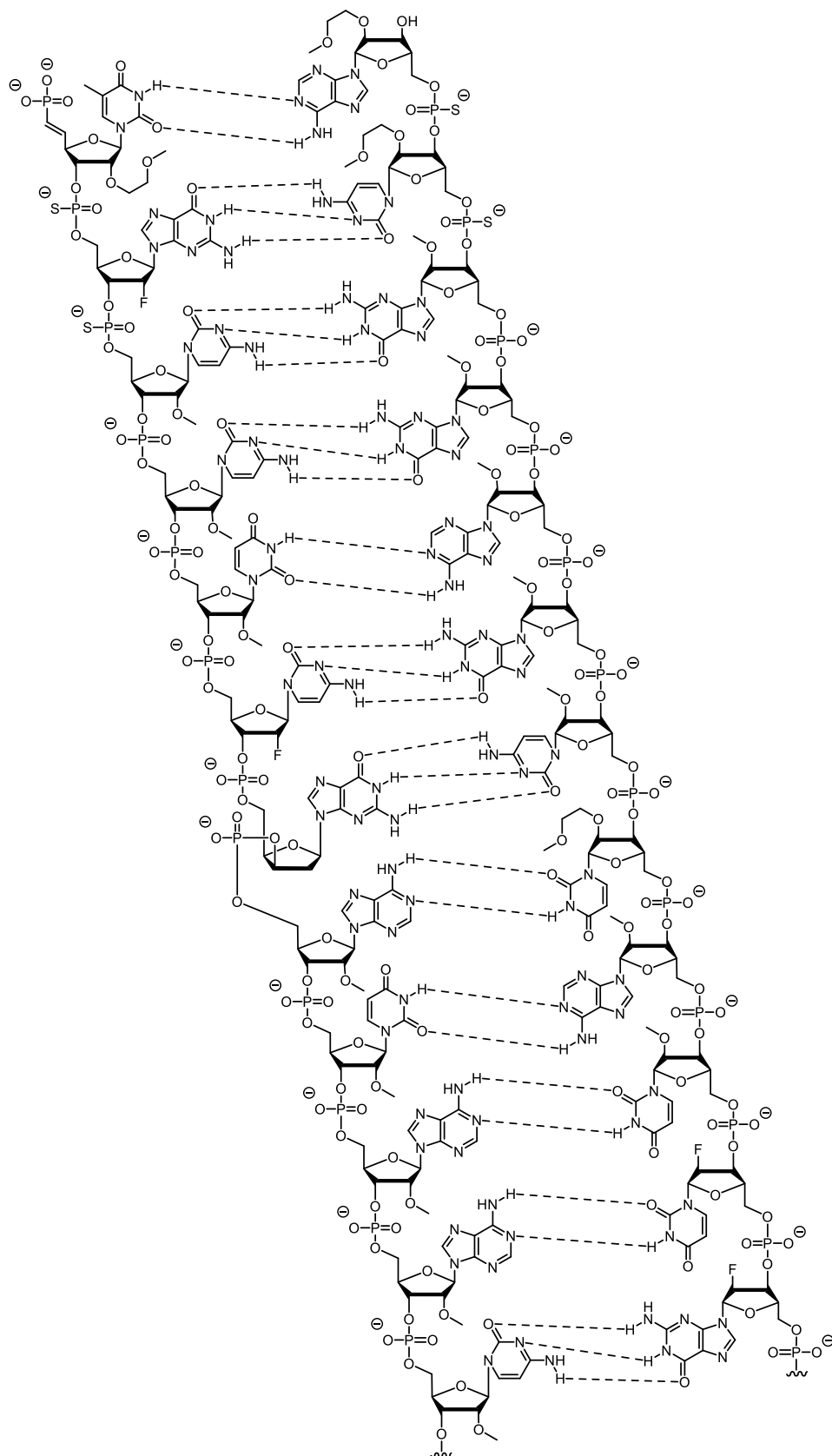


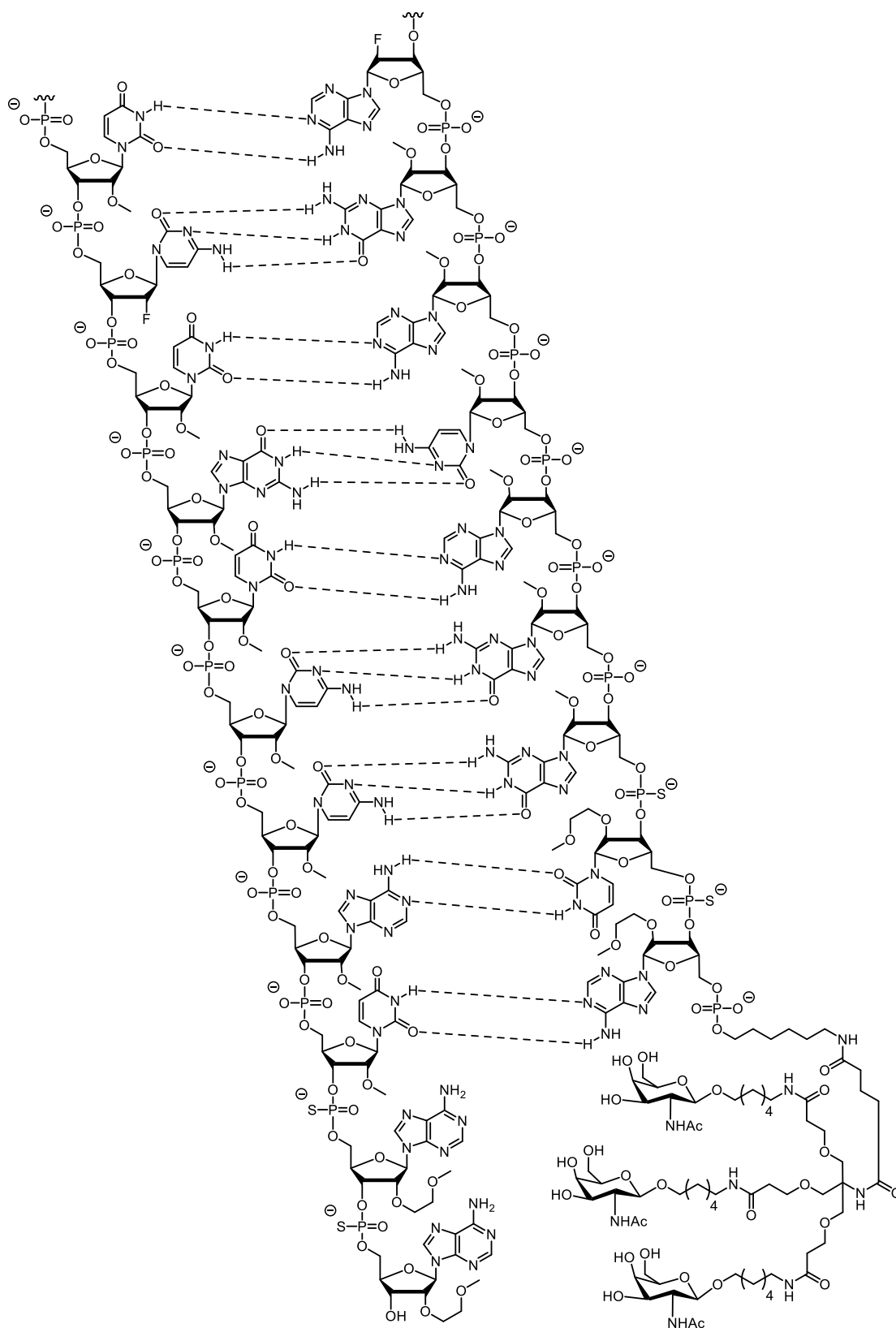


(SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 53).

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1839410 como un

ion en solución:





(SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 53).

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 se describe en b.

- 5 anteriormente para el Compuesto 1839410, sin embargo, el segundo compuesto oligomérico opcionalmente incluye el grupo conjugado como se representa, que puede estar presente o ausente, y/o localizado en un sitio diferente (por ejemplo, el extremo 5'), y además independientemente puede comprender un grupo conjugado de direccionamiento celular diferente.

c. Compuesto Núm. 1839412

- 10 Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1839412, 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.

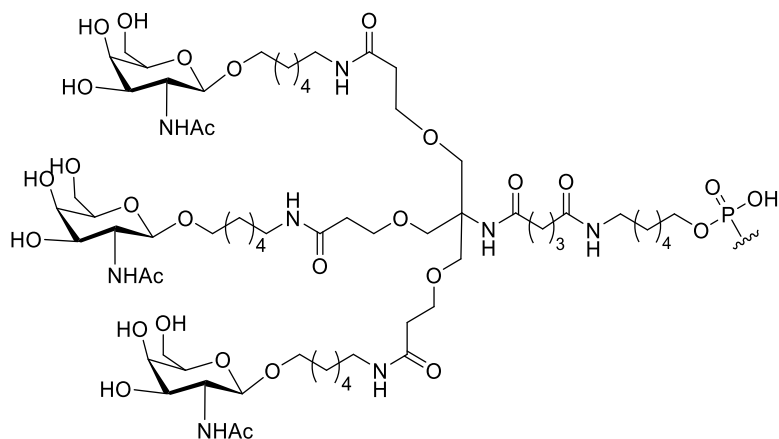
15 Primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1839412:

- El primer oligonucleótido modificado del Compuesto Núm. 1839412, que es el Compuesto Núm. 1839380, tiene un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de TGCCUCGAUAACUCUGUCCAUA (SEQ ID NO: 87), en donde el primer oligonucleótido modificado del Compuesto
20 1839412 se representa mediante la siguiente notación química: vP-TesGfsCyoCyoUxoCfoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUysAesAe
(SEQ ID NO: 28); 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,
30 f = una fracción de azúcar 2'-flúor,
x = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxixilosilo,
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. 1839412:

- El segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1839412, que es el Compuesto Núm. 1814996, tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de AUGGACAGAGUUAUCGAGGCA (SEQ ID NO: 99), el segundo compuesto
40 oligomérico del Compuesto 1839412 se representa mediante la siguiente notación química: [THA-GalNAc]-AesUesGyoGyoAyoCyoAyoGyoAfoGfoUfoUyoAyoUeoCyoGyoAyoGyoGysCesAe (SEQ ID NO: 53); 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,

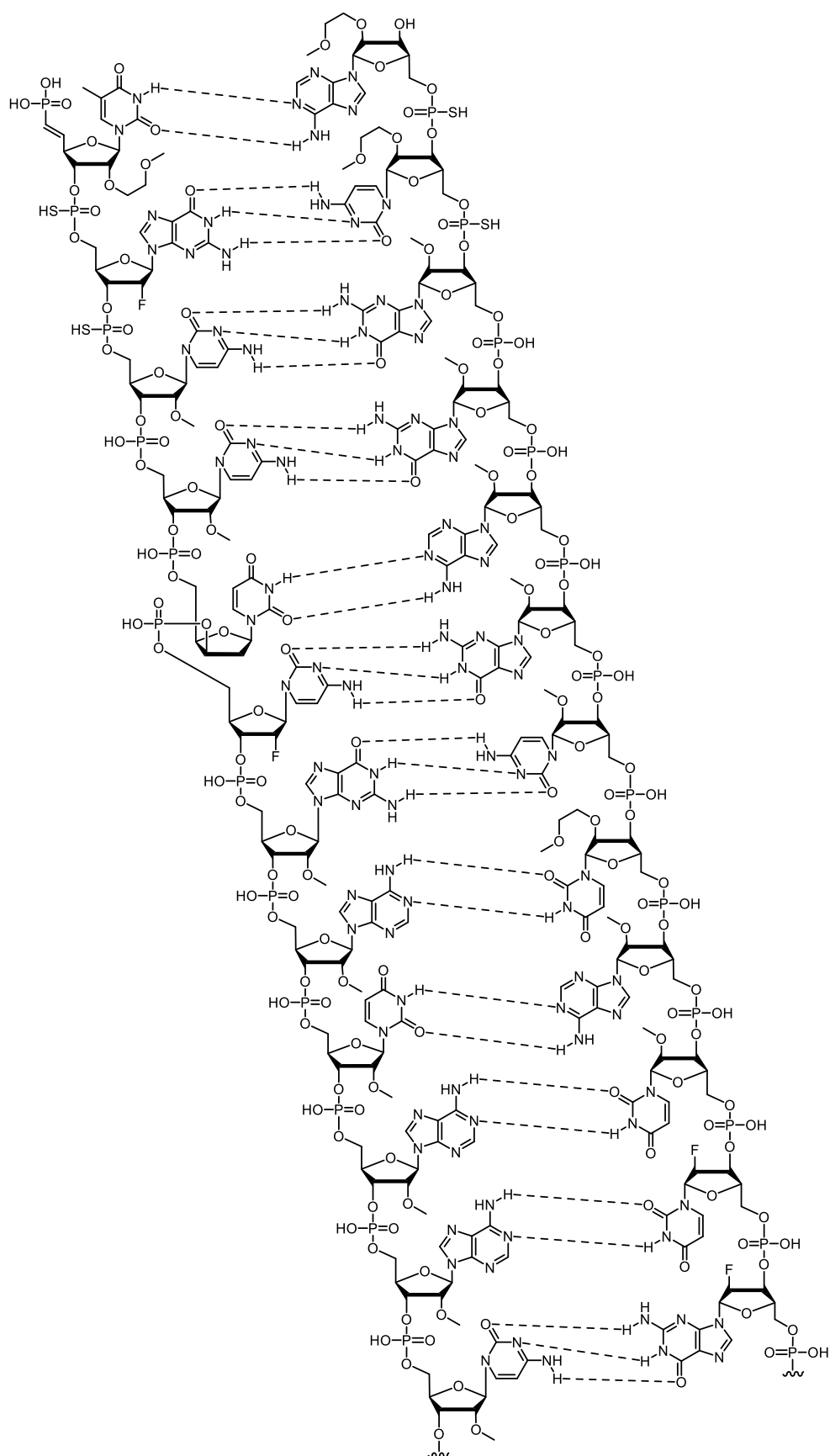
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

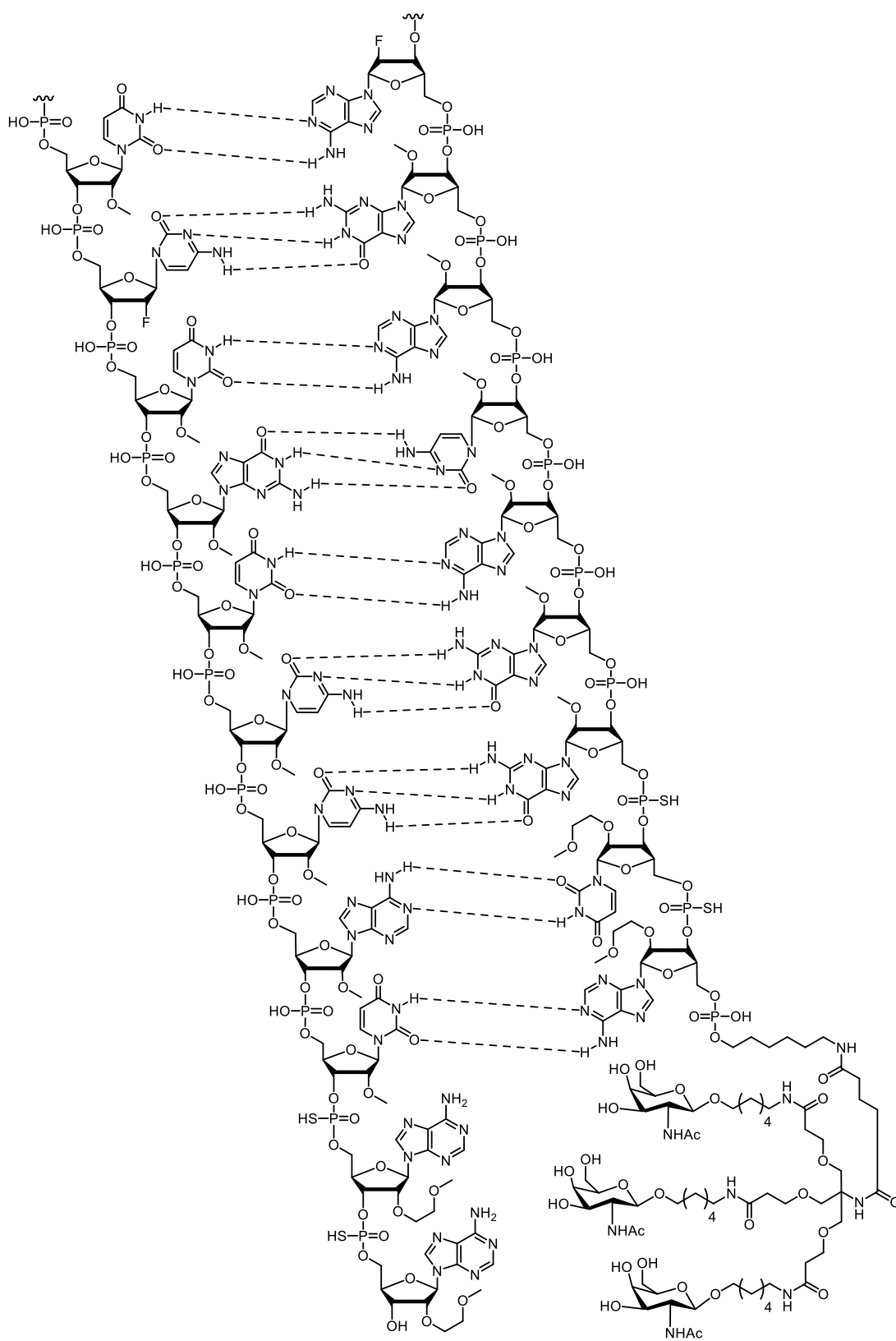
s = un enlace internucleósido fosforotioato.

En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1839412 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. 1839412 es una sal de sodio o una sal de potasio.

La siguiente estructura química es una representación estructural del Compuesto Núm. 1839412:

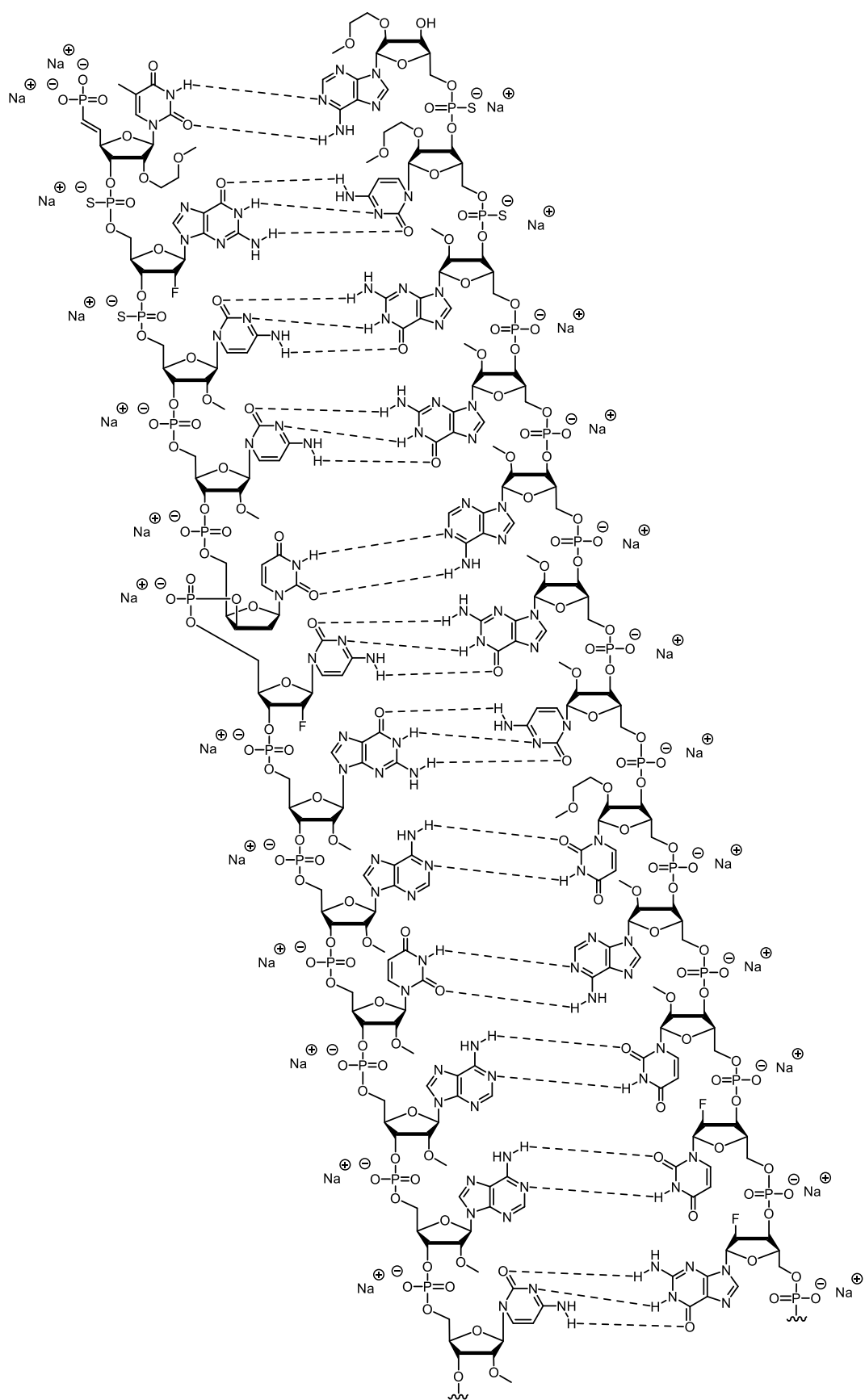


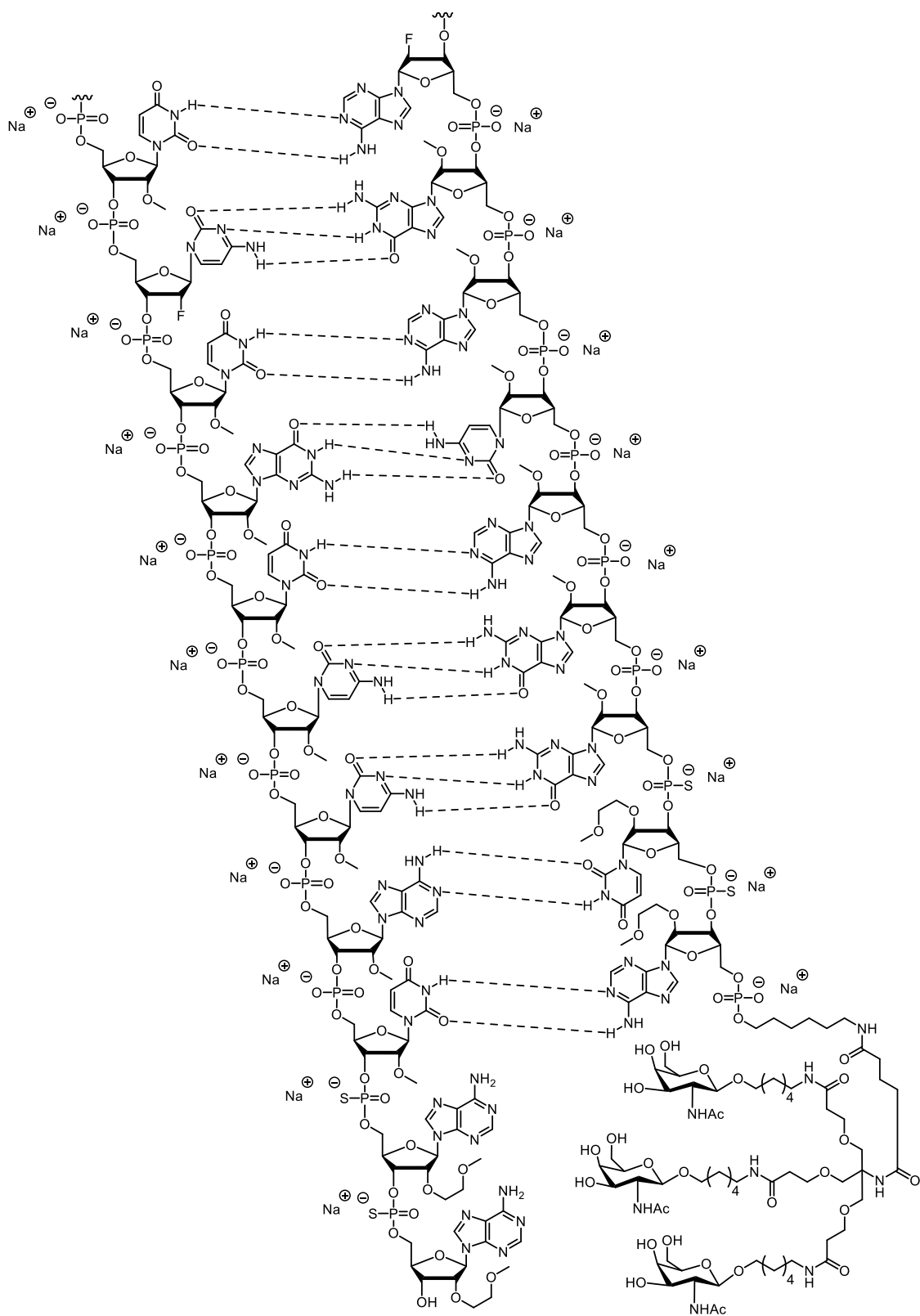


(SEQ ID NO: 28 y SEQ ID NO: 53), o un ion o una sal de estos.

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1839412 en

forma sódica:

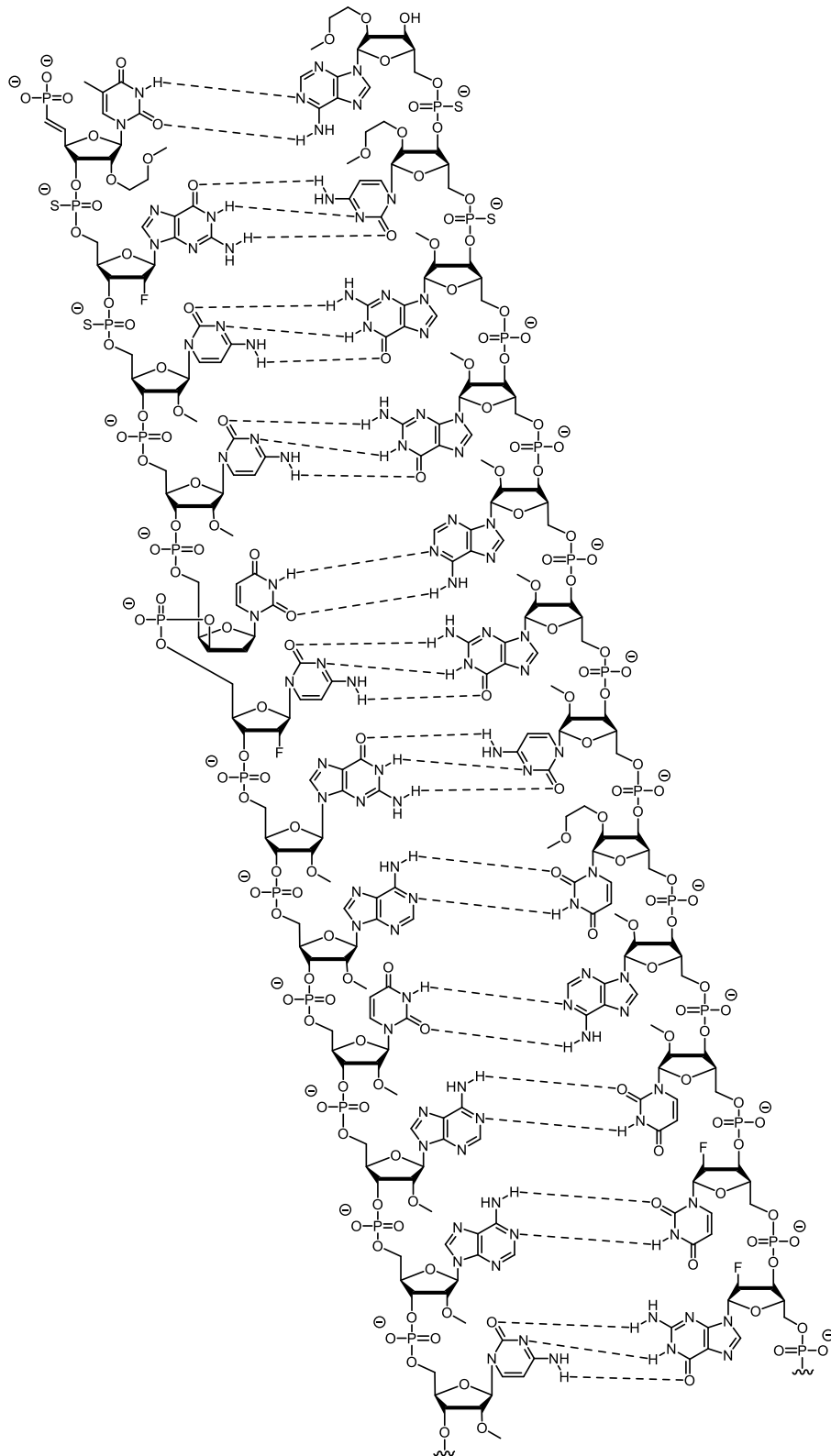


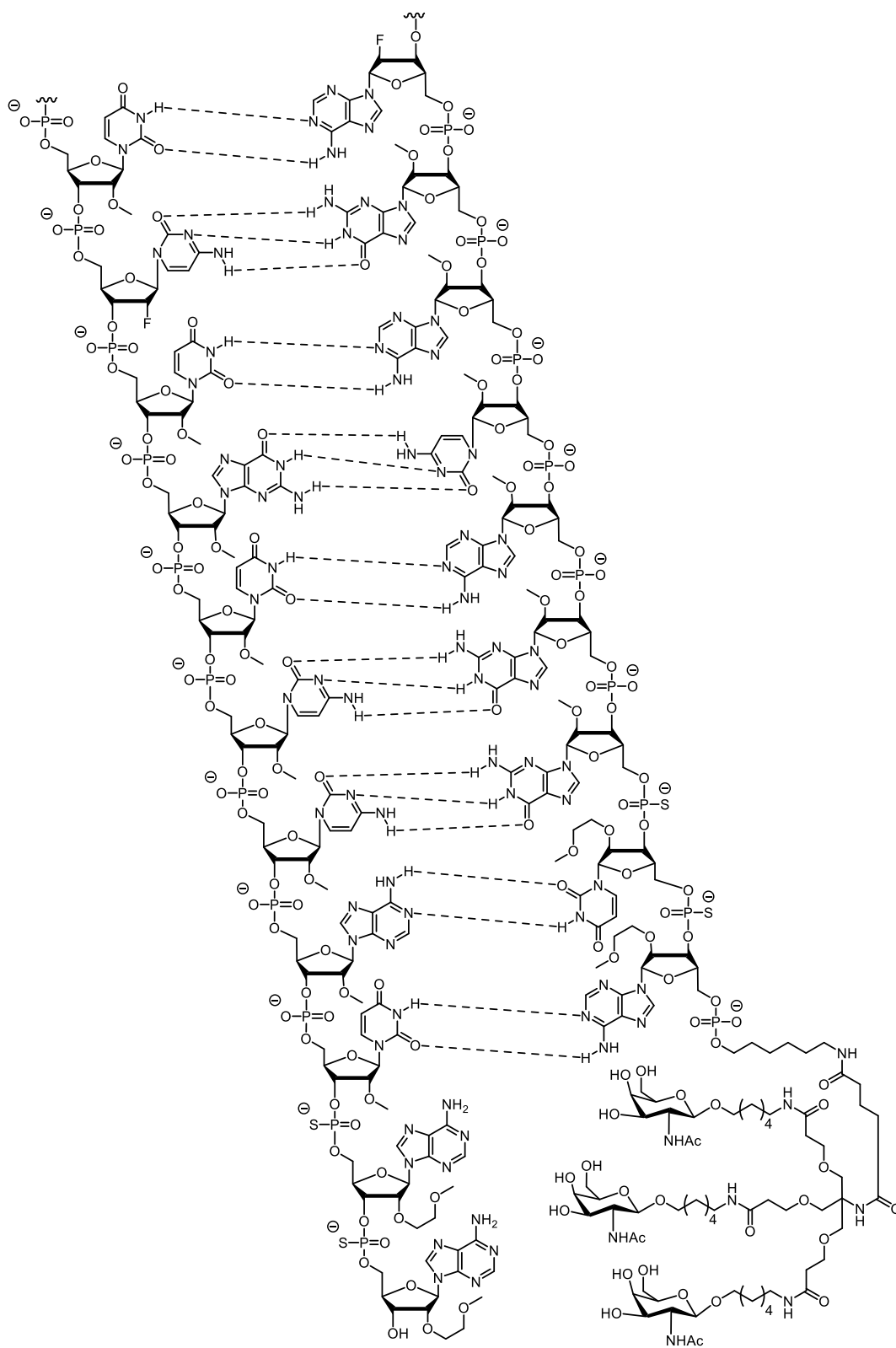


(SEQ ID NO: 28 y SEQ ID NO: 53).

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1839412

como un ion en solución:





(SEQ ID NO: 28 y SEQ ID NO: 53).

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 se describe en c.

- 5 anteriormente para el Compuesto 1839412, sin embargo, el segundo compuesto oligomérico opcionalmente incluye el grupo conjugado como se representa, que puede estar presente o ausente, y/o localizado en un sitio diferente (por ejemplo, el extremo 5'), y además independientemente puede comprender un grupo conjugado de direccionamiento celular diferente.

d. Compuesto Núm. 1840071

- 10 Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1840071, 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.

15 Primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1840071:

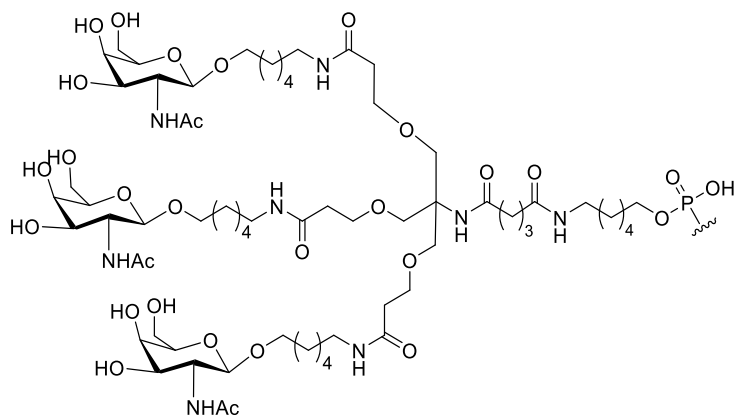
- El primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1840071, que es el Compuesto Núm. 1792676, tiene un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de TGGAGUAUGGCCUCGAUAACAA (SEQ ID NO: 85), en donde el primer compuesto oligomérico del Compuesto

- 20 1829960 se representa mediante la siguiente notación química: vP-TesGfsGyoAyoGyoUdsAyoUyoGeoUyoGyoCyoCyoUdsCyoGdsAyoUyoAyoAyoCysAesAe (SEQ ID NO: 5); 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. 1840071:

- El segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1840071, que es el Compuesto Núm. 1839284,, tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de GUUAUCGAGGCACAUACUCCA (SEQ ID NO: 100), en donde el segundo compuesto oligomérico del Compuesto 1840071 se representa mediante la siguiente
- 40 notación química: [THA-GalNAc]-GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGdsCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe (SEQ ID NO: 66); 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,

d = una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxirribosilo

e = una fracción de azúcar 2'-MOE,

f = una fracción de azúcar 2'-flúor,

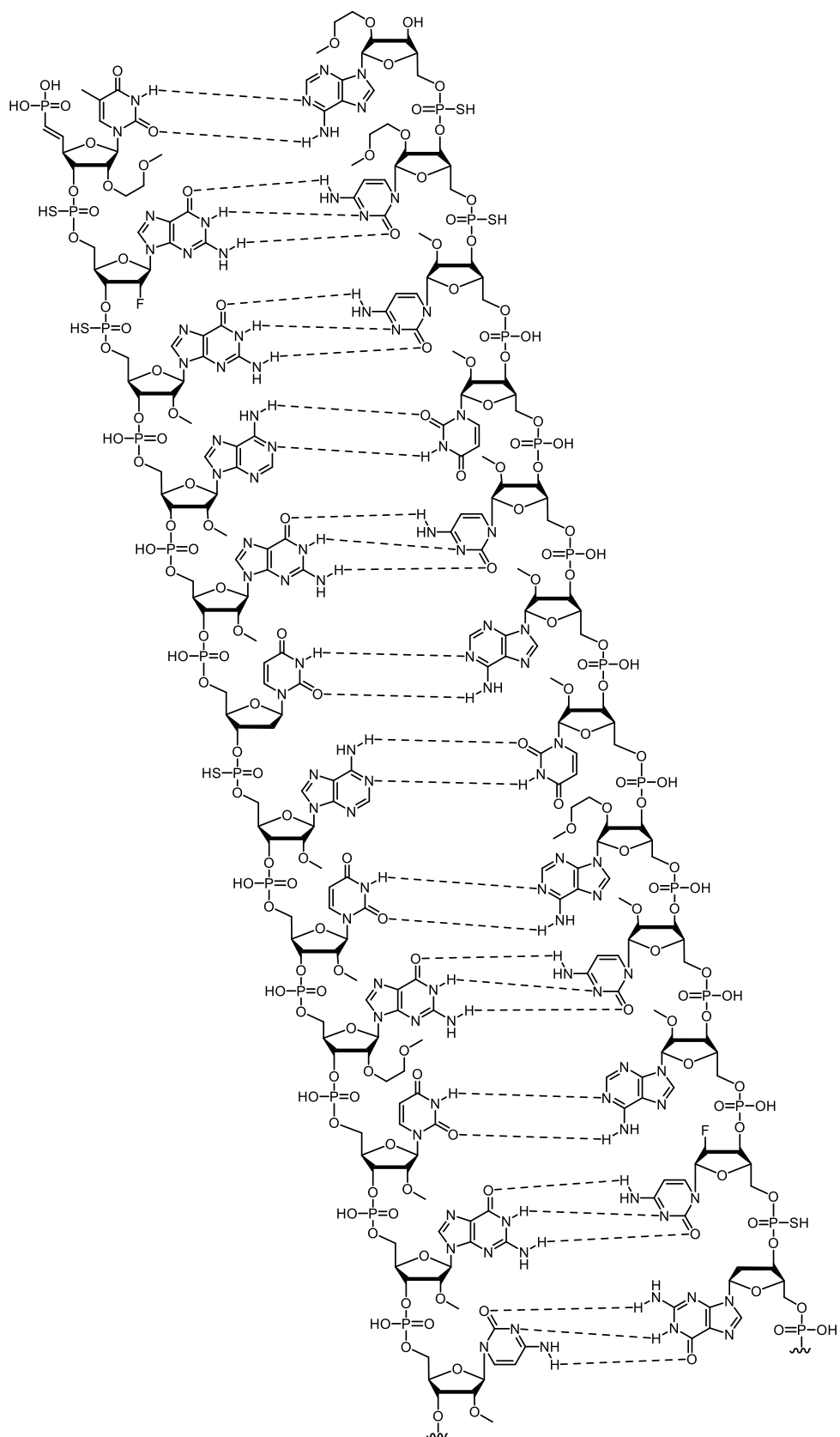
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,

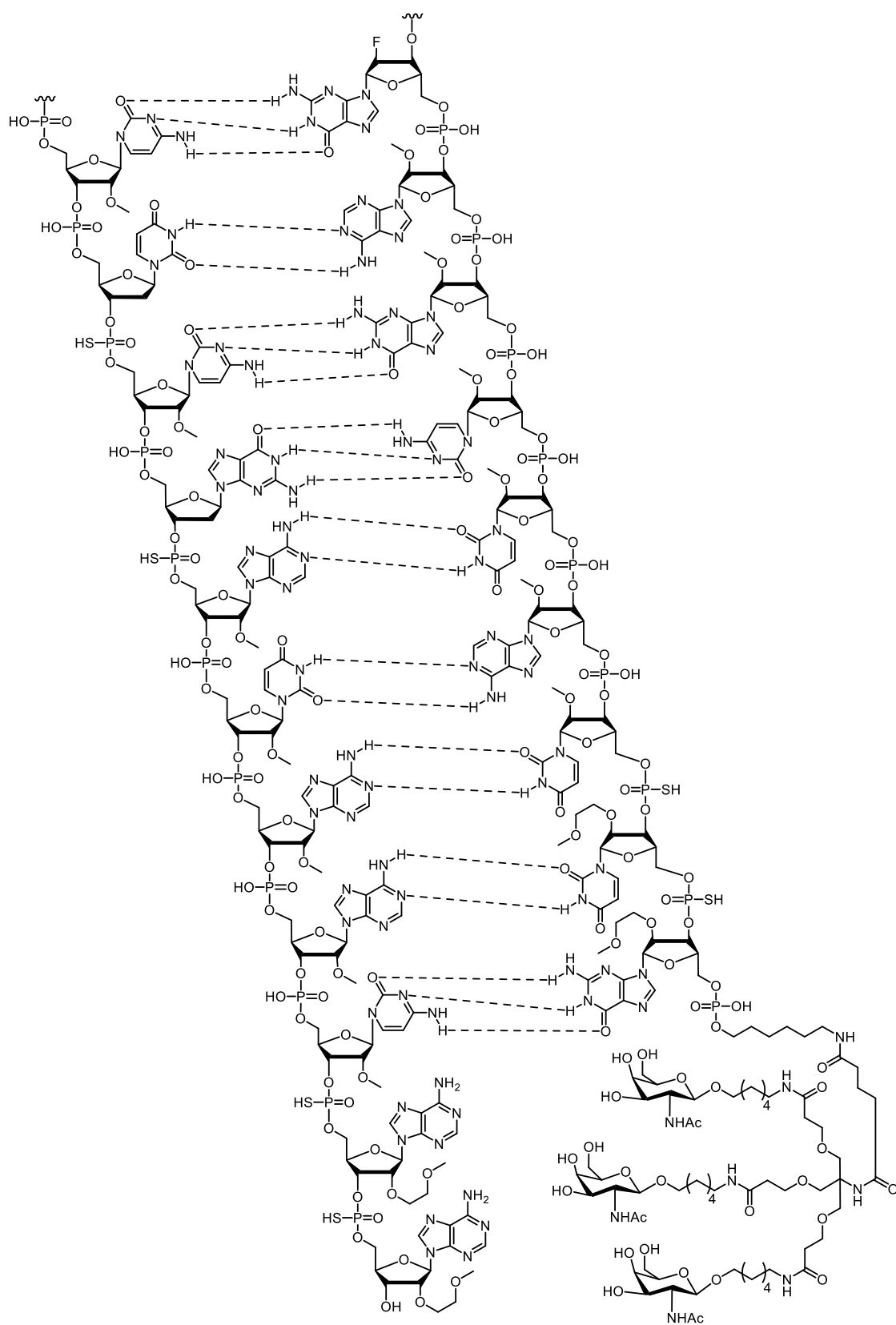
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

s = un enlace internucleósido fosforotioato.

En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1840071 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. 1840071 es una sal de sodio o una sal de potasio.

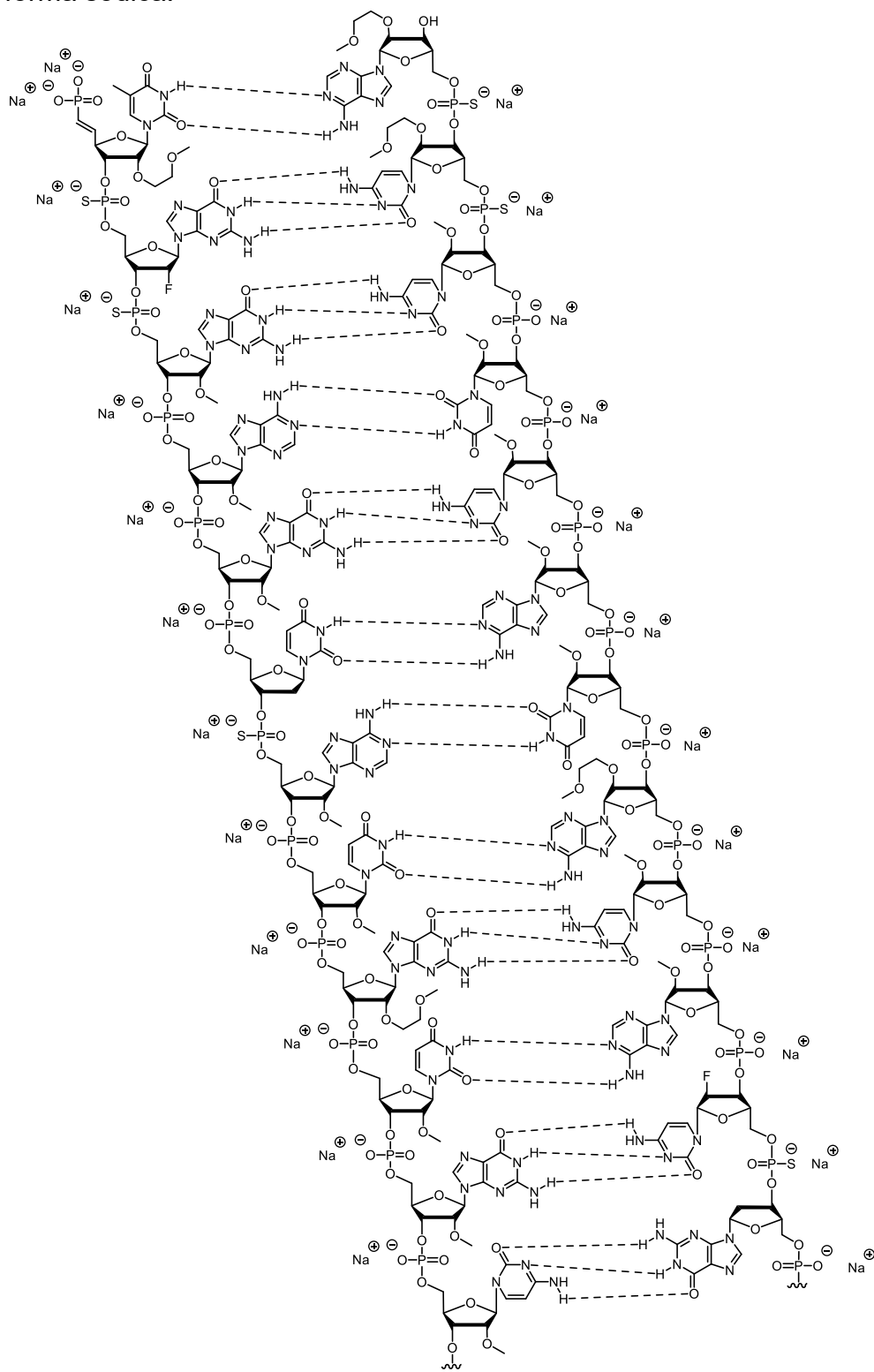
La siguiente estructura química es una representación estructural del Compuesto Núm. 1840071:

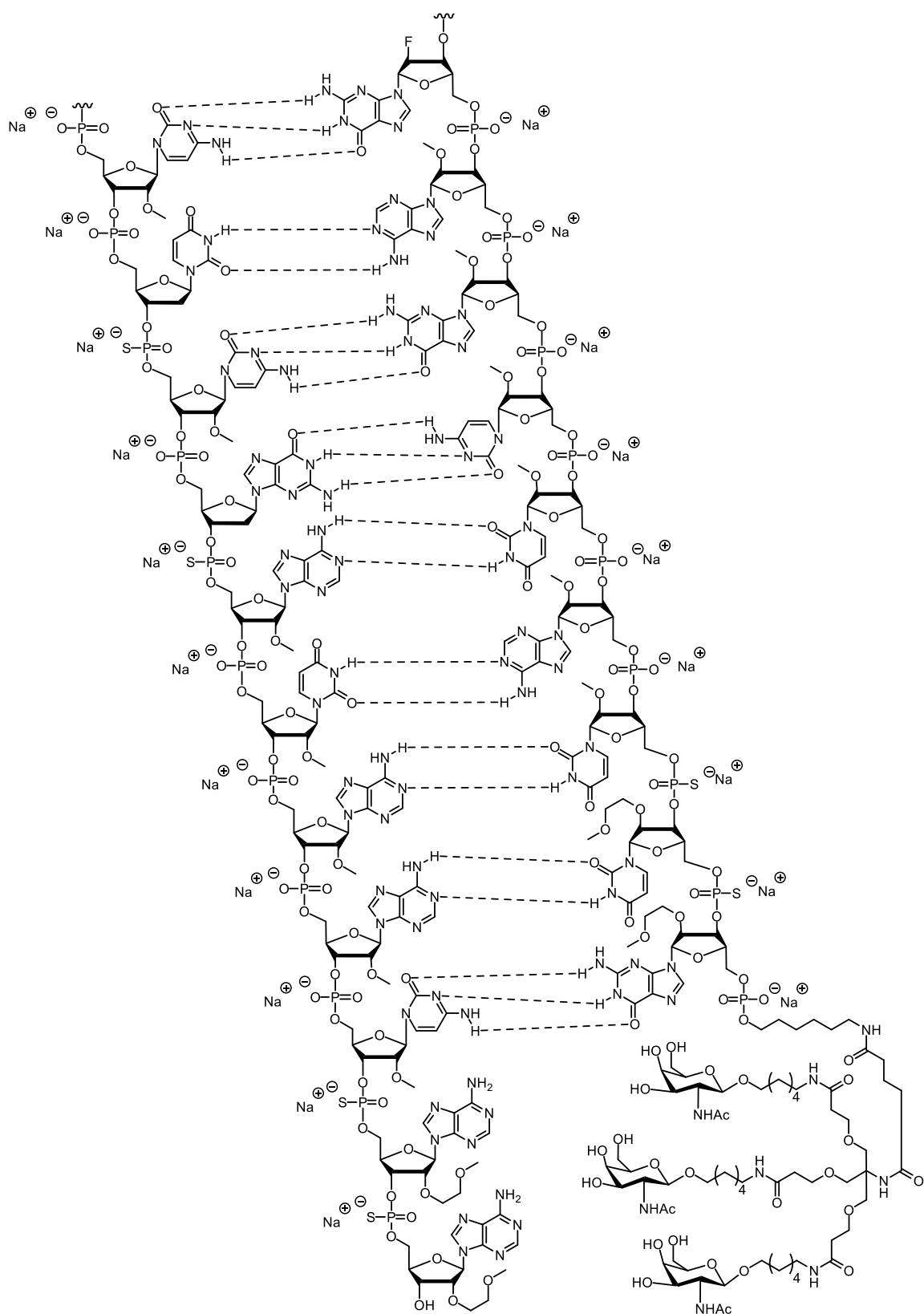




(SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 66), o un ion o una sal de estos.

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1840071 en forma sódica:

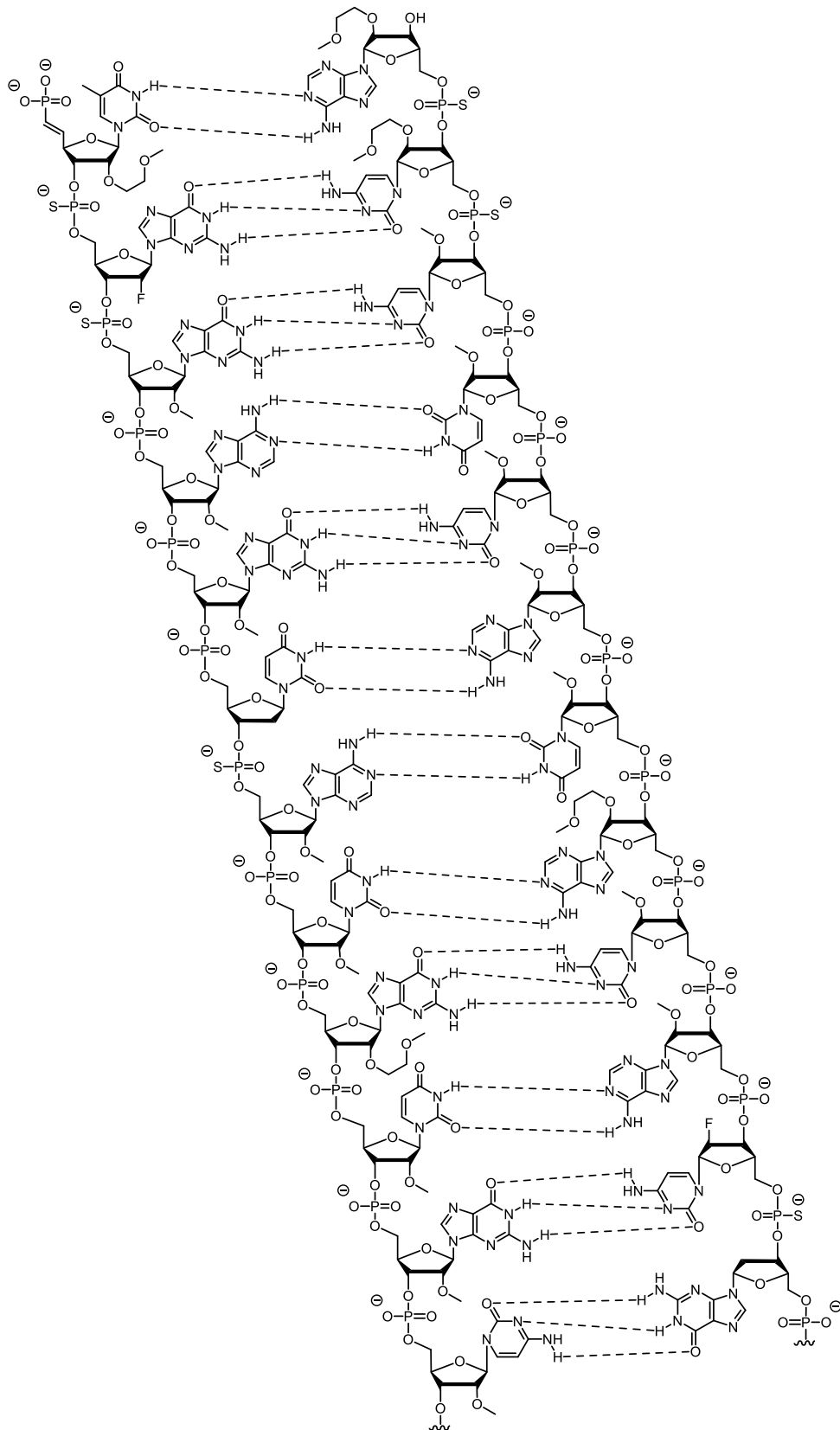


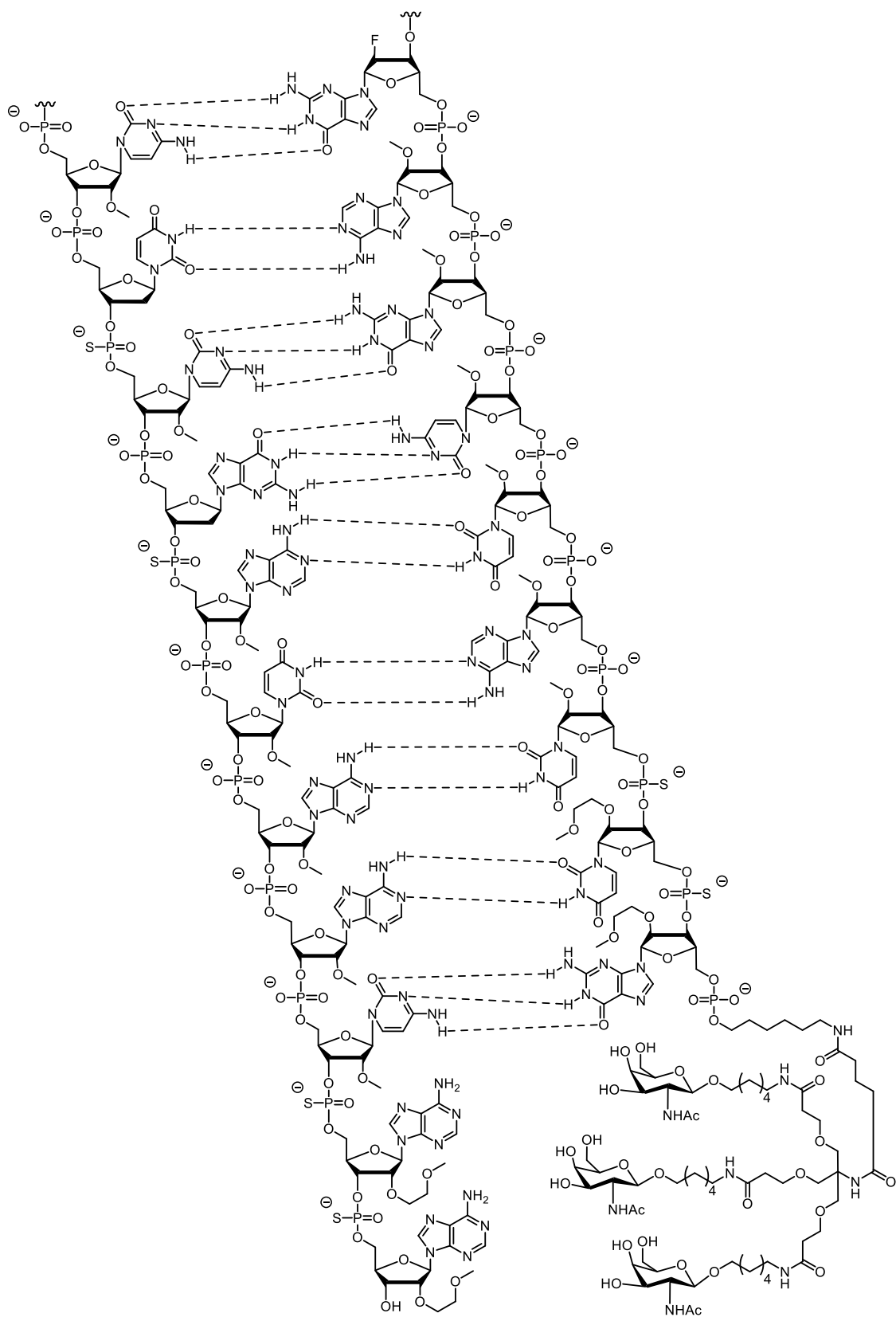


(SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 66).

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1840071

como un ion en solución:





(SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 66).

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 se describe en d.

5 anteriormente para el Compuesto 1840071, sin embargo, el segundo compuesto oligomérico opcionalmente incluye el grupo conjugado como se representa, que puede estar presente o ausente, y/o localizado en un sitio diferente (por ejemplo, el extremo 5'), y además independientemente puede comprender un grupo conjugado de direccionamiento celular diferente.

10 e. Compuesto Núm. 1840453

Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1840453, 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.

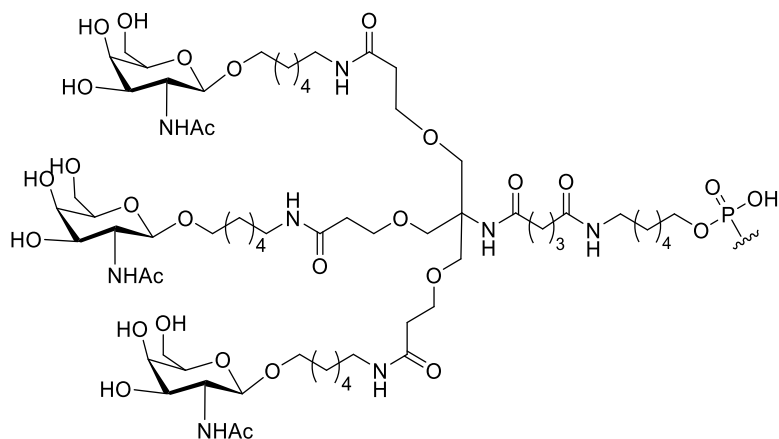
Primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1840453:

El primer compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1840453, que es el Compuesto Núm. 1838449, tiene un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de TGUGCCUCGAUAACUCUGUCCAA (SEQ ID NO:89), en donde el primer oligonucleótido modificado del Compuesto 1840453 se representa mediante la siguiente notación química: vP-T_{es}G_{fs}U_{yo}G_{yo}C_{yo}C_{fo}U_{yo}C_{yo}G_{yo}A_{yo}U_{yo}A_{yo}A_{yo}C_{fo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}G_{yo}U_{yo}C_{yo}C_{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,
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. 1840453:

El segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1840453, que es el Compuesto Núm. 1838398, tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de GGACAGAGUUAUCGAGGCACA (SEQ ID NO: 102), en donde el segundo compuesto oligomérico del Compuesto 1840453 se representa mediante la siguiente notación química: [THA-GalNAc]-G_{es}G_{es}A_{yo}C_{yo}A_{yo}G_{yo}A_{yo}G_{yo}U_{fo}U_{fo}A_{fo}U_{yo}C_{yo}G_{eo}A_{yo}G_{yo}G_{yo}C_{yo}A_{ys}C_{es}A_e (SEQ ID NO: 68); 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,

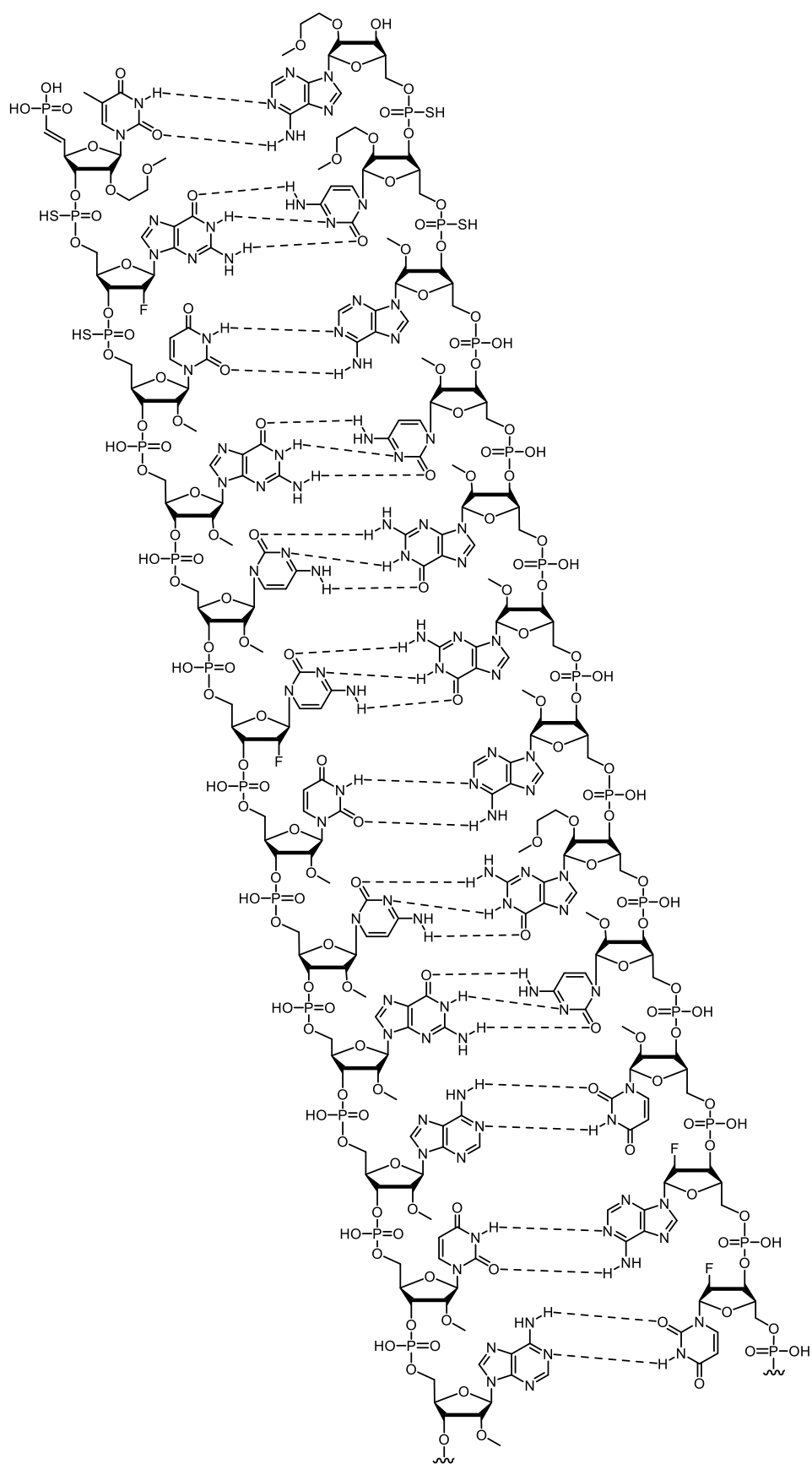
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,

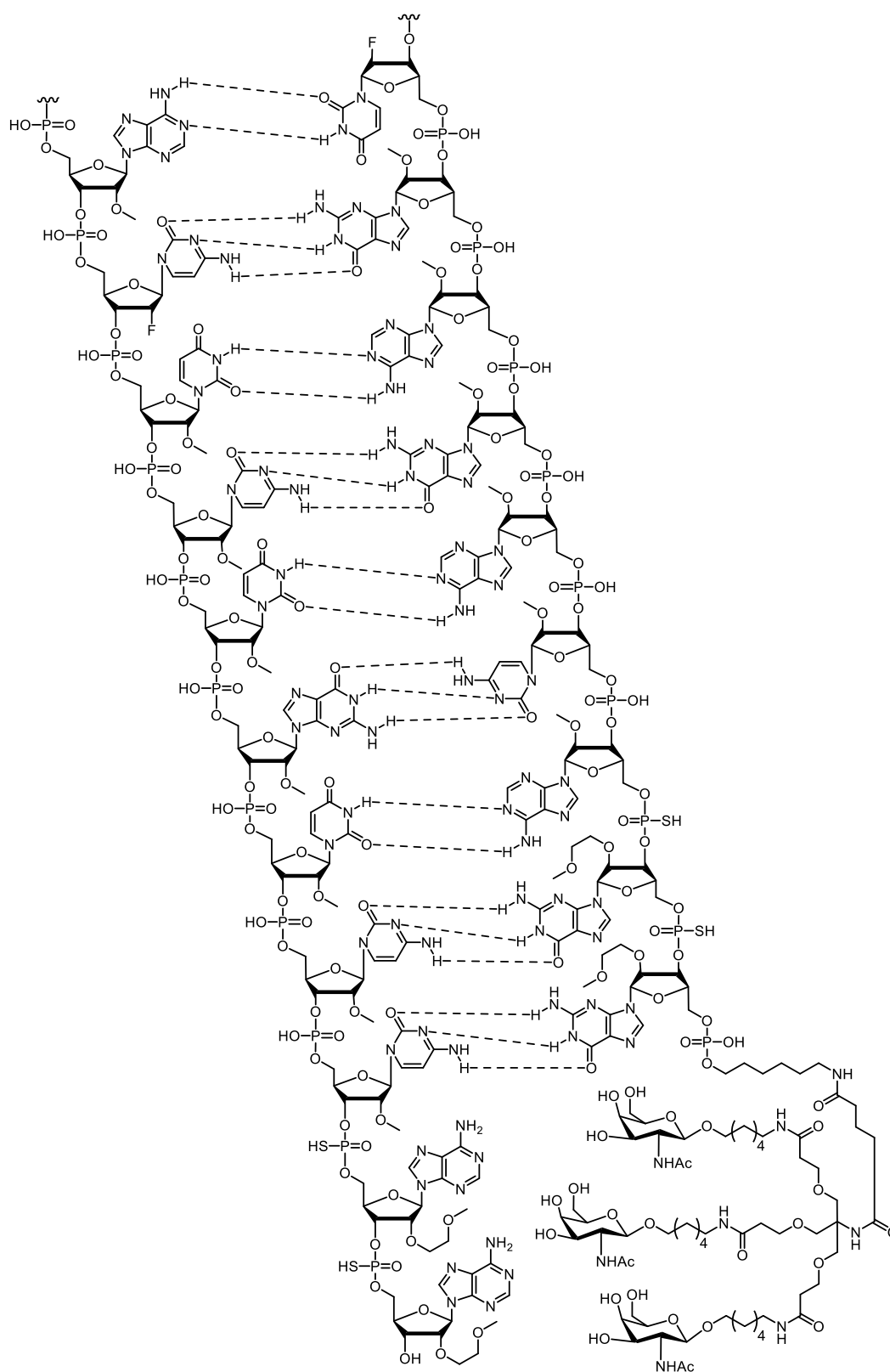
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

s = un enlace internucleósido fosforotioato.

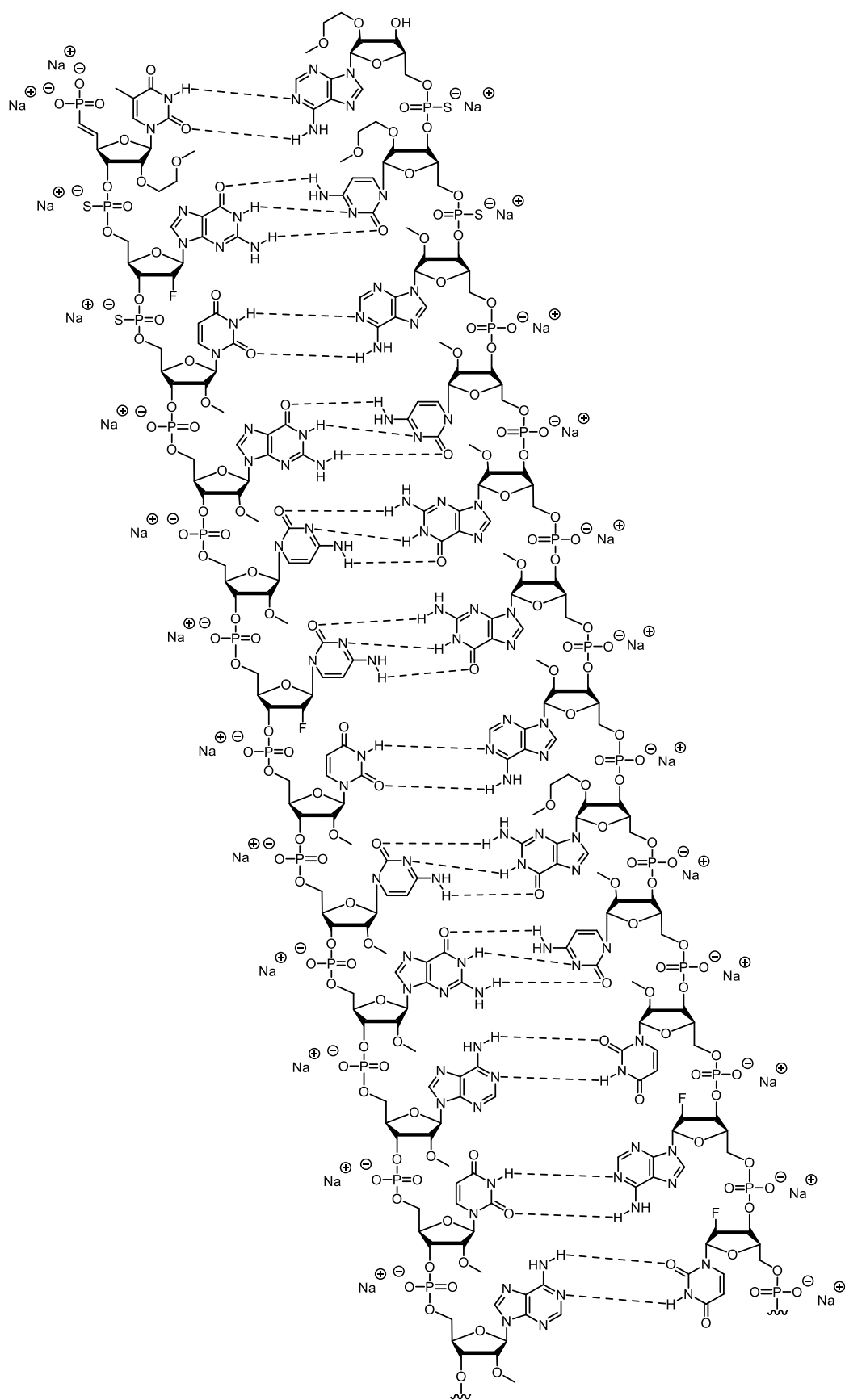
En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1840453 está en forma de un anión o una sal de este, por ejemplo, una sal de sodio. En determinadas modalidades, el dúplex oligomérico está en forma aniónica en una solución. En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1840453 es una sal de sodio o una sal de potasio.

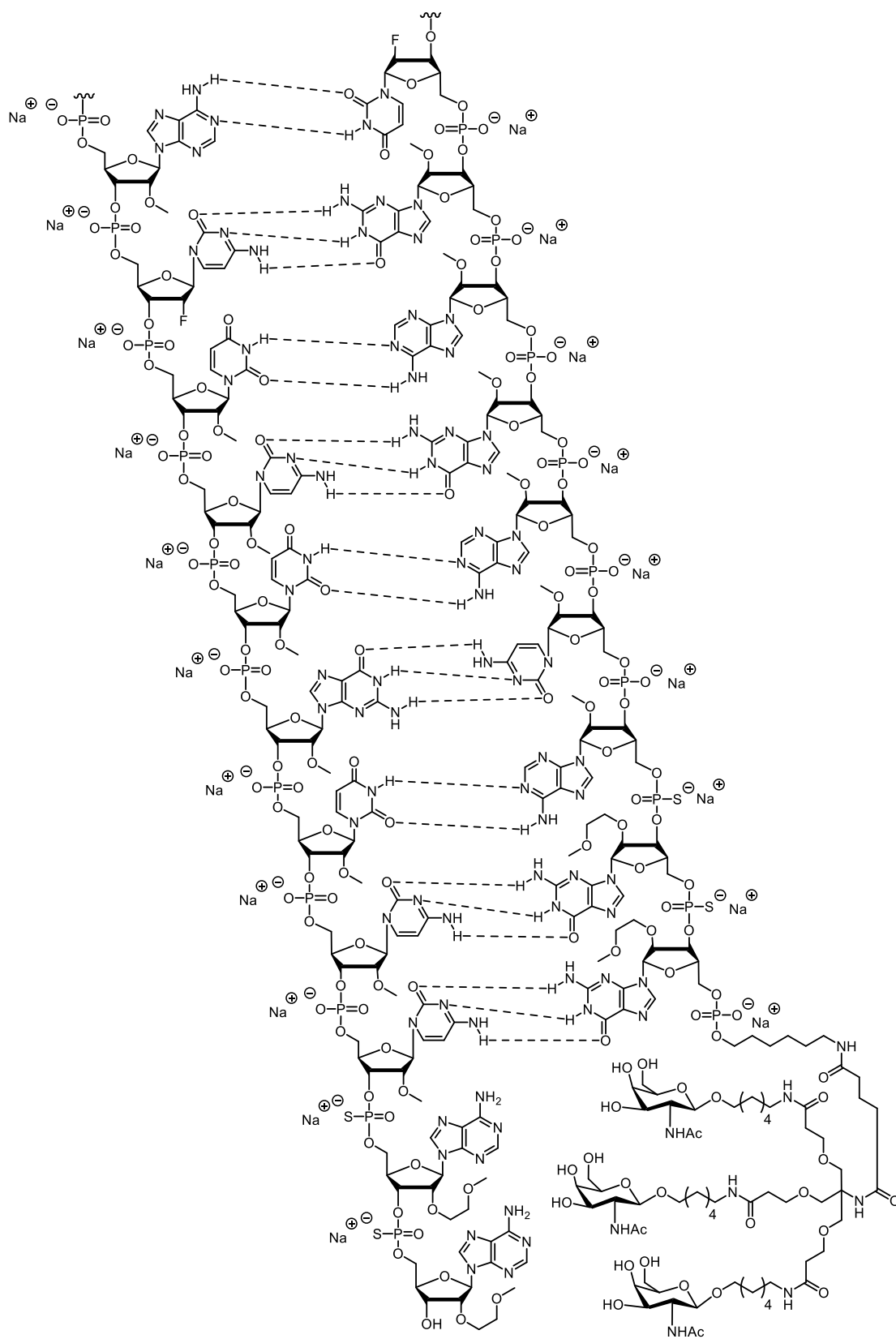
La siguiente estructura química es una representación estructural del Compuesto Núm. 1840453:





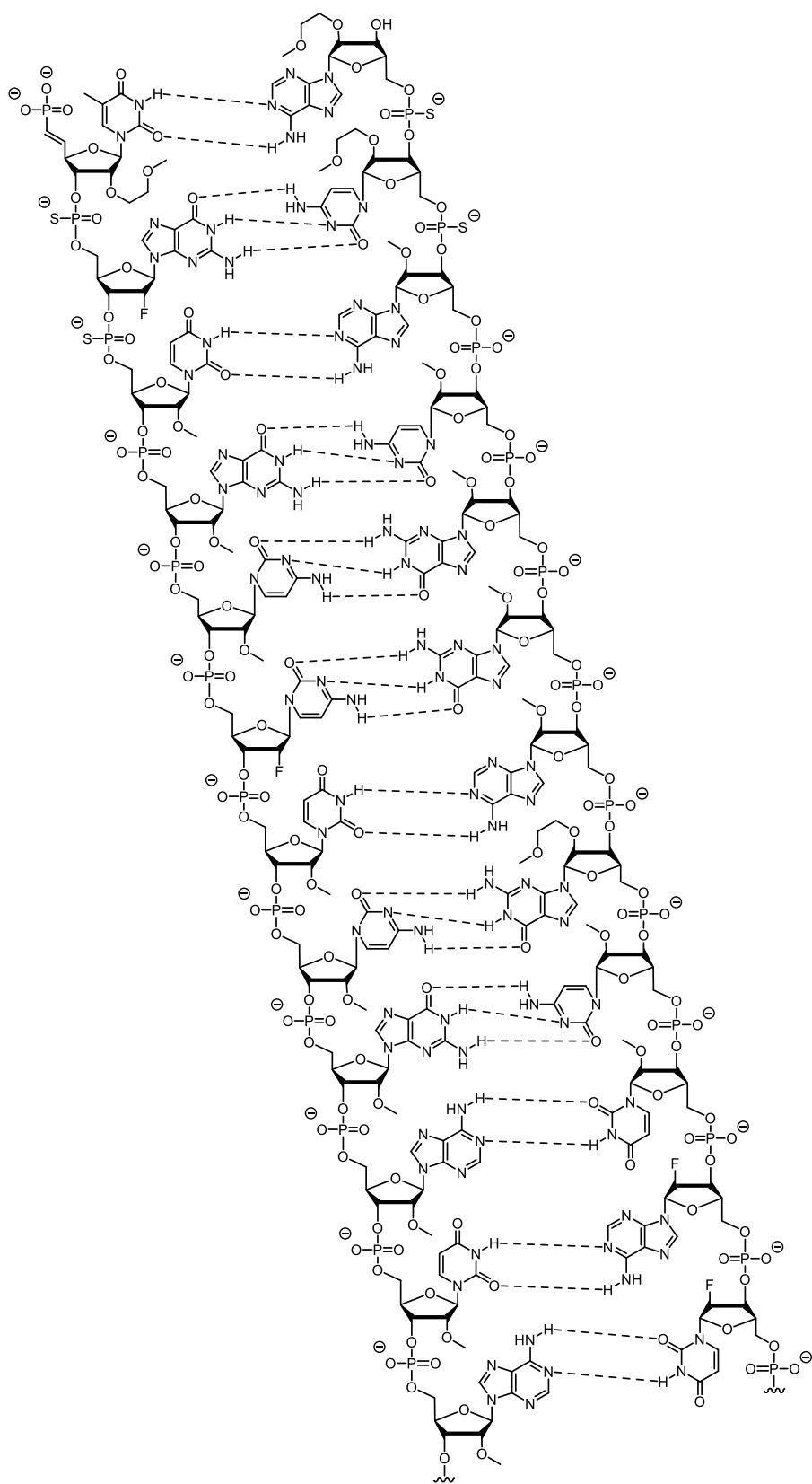
La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1840453 en forma sódica:

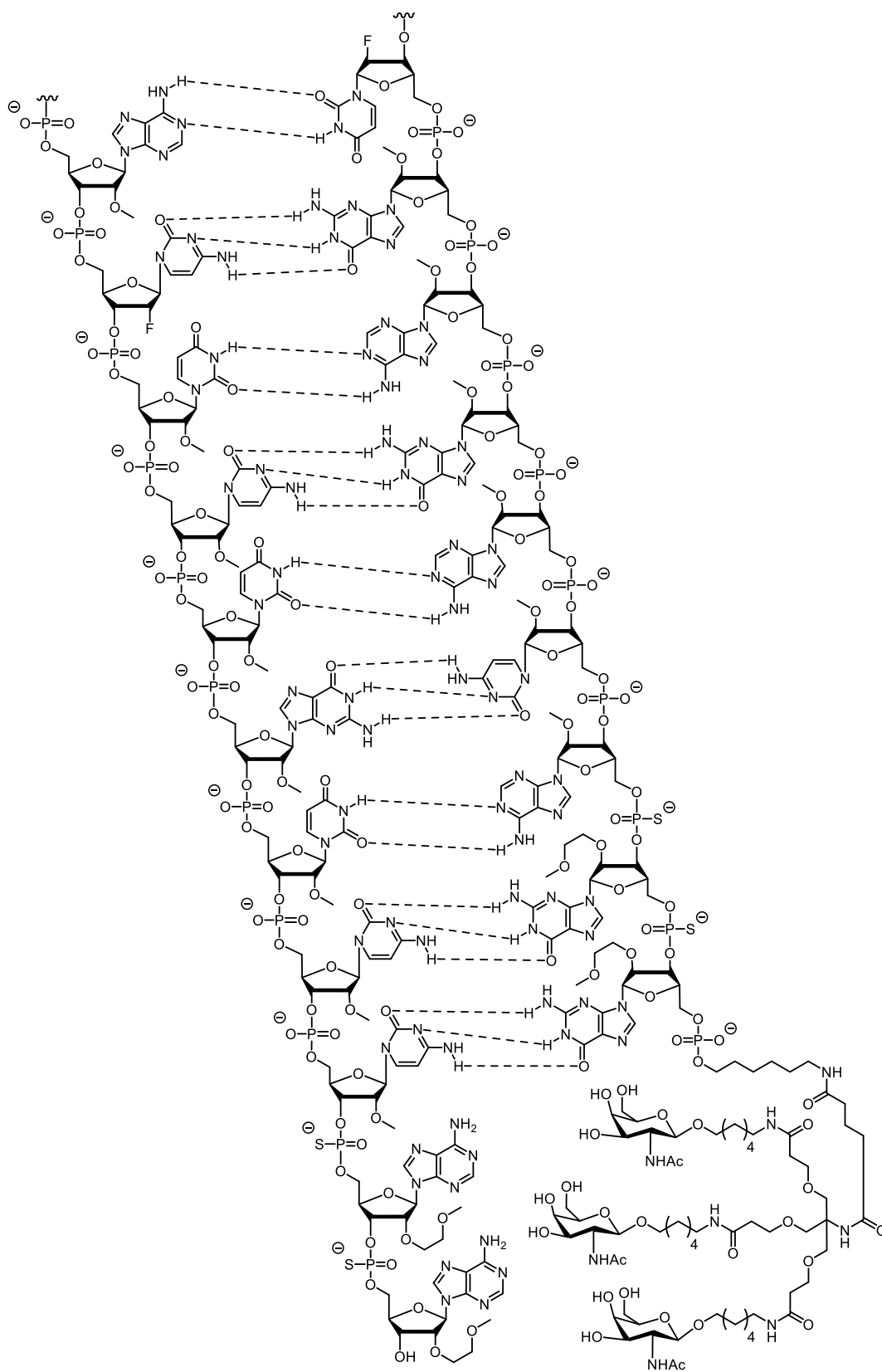




(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 68).

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1840453 como un ion en solución:





(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 68).

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 se describe en e.

5 anteriormente para el Compuesto 1840453, sin embargo, el segundo compuesto oligomérico opcionalmente incluye el grupo conjugado como se representa, que puede estar presente o ausente, y/o localizado en un sitio diferente (por ejemplo, el extremo 5'), y además independientemente puede comprender un grupo conjugado de direccionamiento celular diferente.

10 f. Compuesto Núm. 1841135

Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1841135, 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. 1841135:

El primer oligonucleótido modificado del Compuesto Núm. 1841135, que es el Compuesto Núm. 1838468, tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de TUCGAUAACUCUGUCCAUAUACAA (SEQ ID NO: 97), en donde el primer oligonucleótido modificado del Compuesto 1841135 se representa mediante la siguiente notación química:

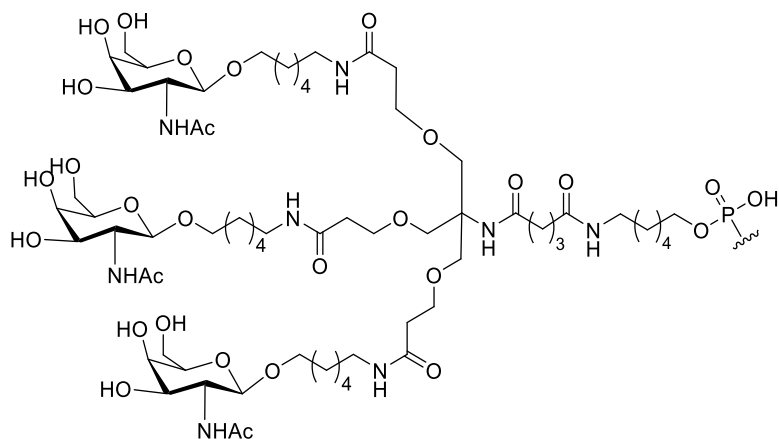
20 $T_{es}U_{fs}C_{yo}G_{yo}A_{yo}U_{yo}A_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}G_{yo}U_{fo}C_{yo}C_{fo}A_{yo}U_{yo}U_{yo}A_{yo}C_{ys}A_{es}A_e$
(SEQ ID NO: 45); en donde

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,
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. 1841135:

El segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1841135, que es el Compuesto Núm. 1838393, tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de GUAAUGGACAGAGUUAUCGAA (SEQ ID NO: 110), en donde el segundo compuesto oligomérico del Compuesto 1841135 se representa mediante la siguiente notación química:

40 $G_{es}U_{es}A_{yo}A_{yo}U_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{fo}A_{fo}G_{fo}A_{yo}G_{yo}U_{eo}U_{yo}A_{yo}U_{yo}C_{yo}G_{ys}A_{es}A_e$
(SEQ ID NO: 76); 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,

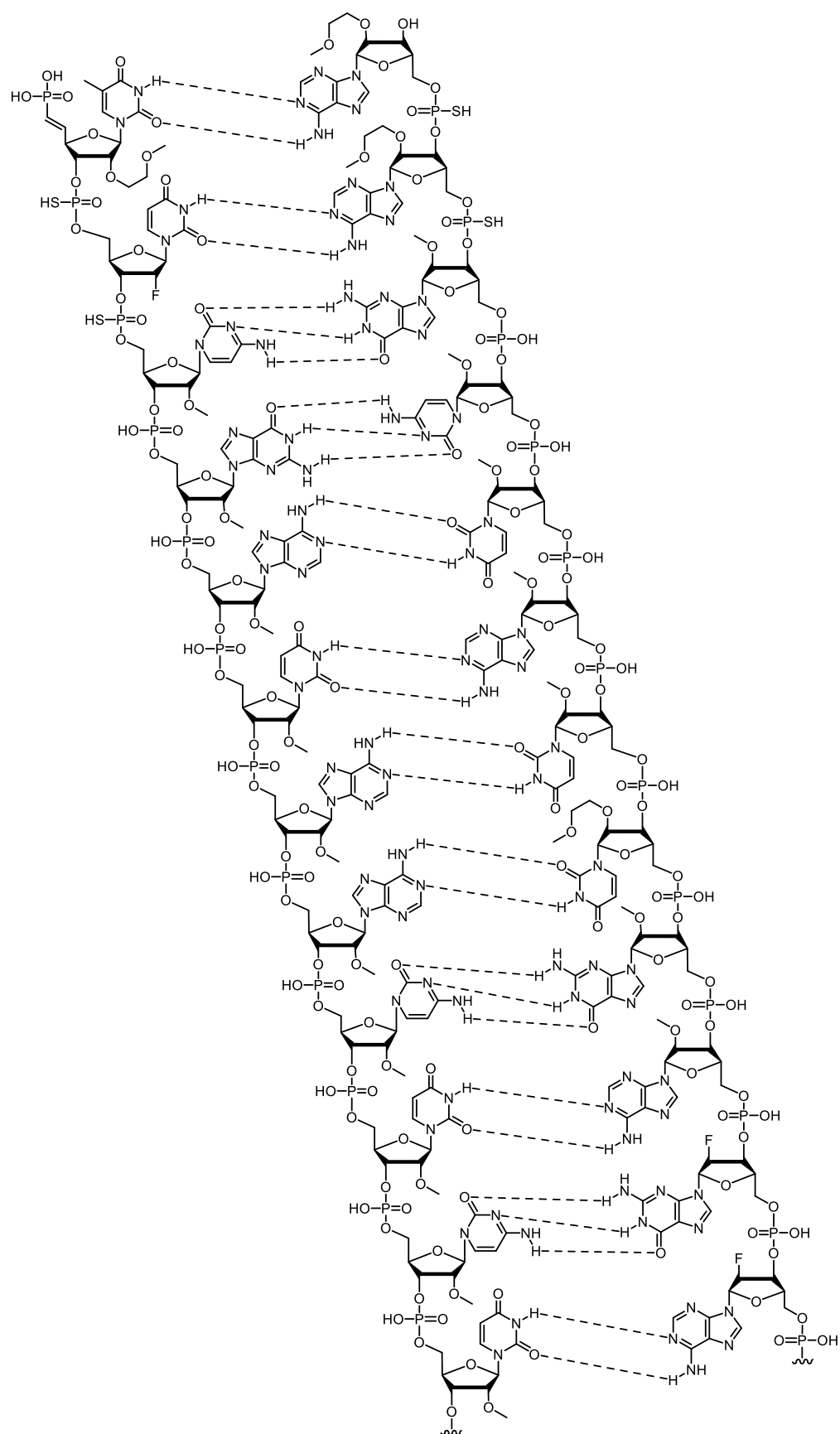
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,

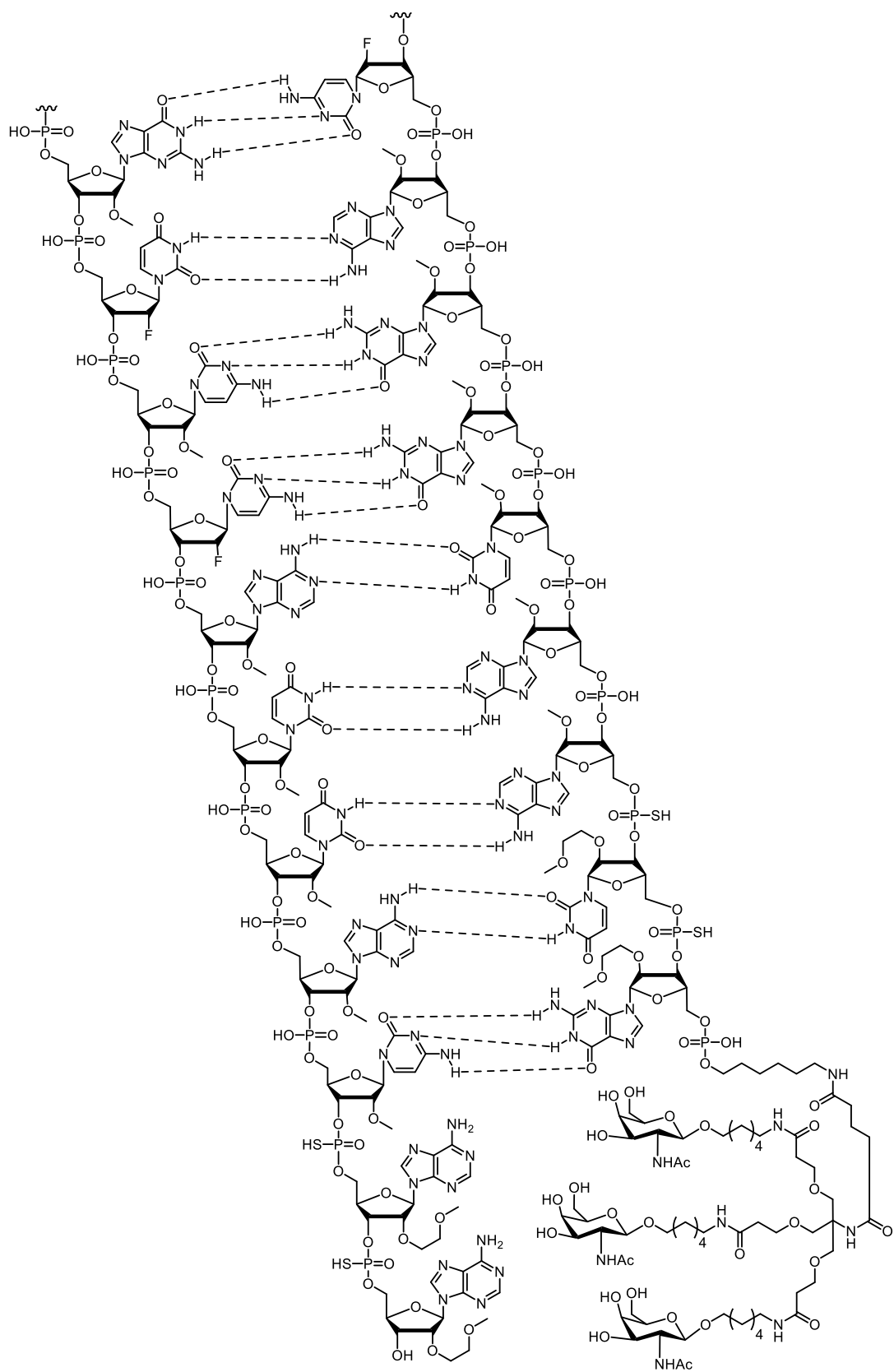
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

s = un enlace internucleósido fosforotioato.

En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1841135 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. 1841135 es una sal de sodio o una sal de potasio.

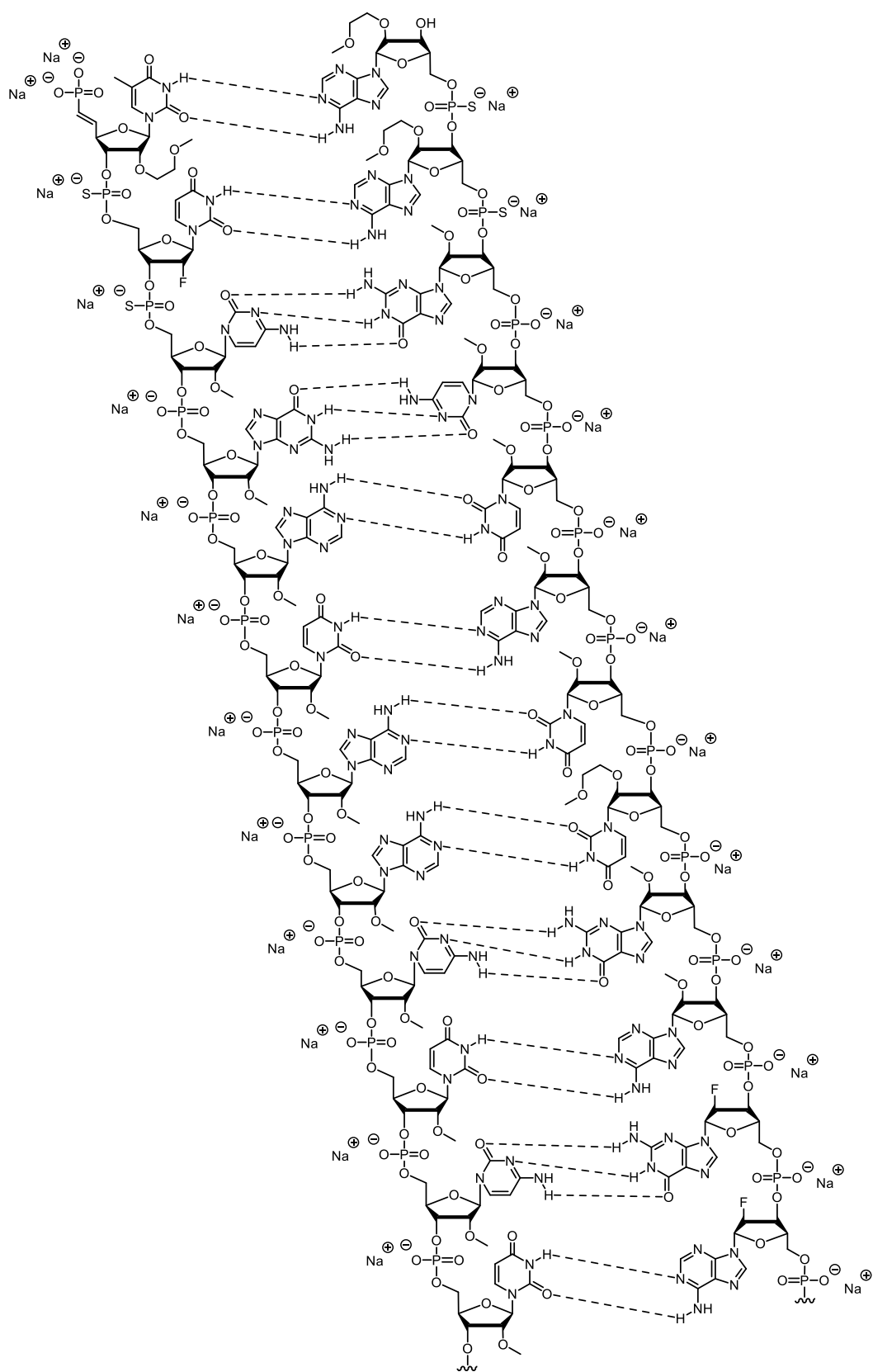
La siguiente estructura química es una representación estructural del Compuesto Núm. 1841135:

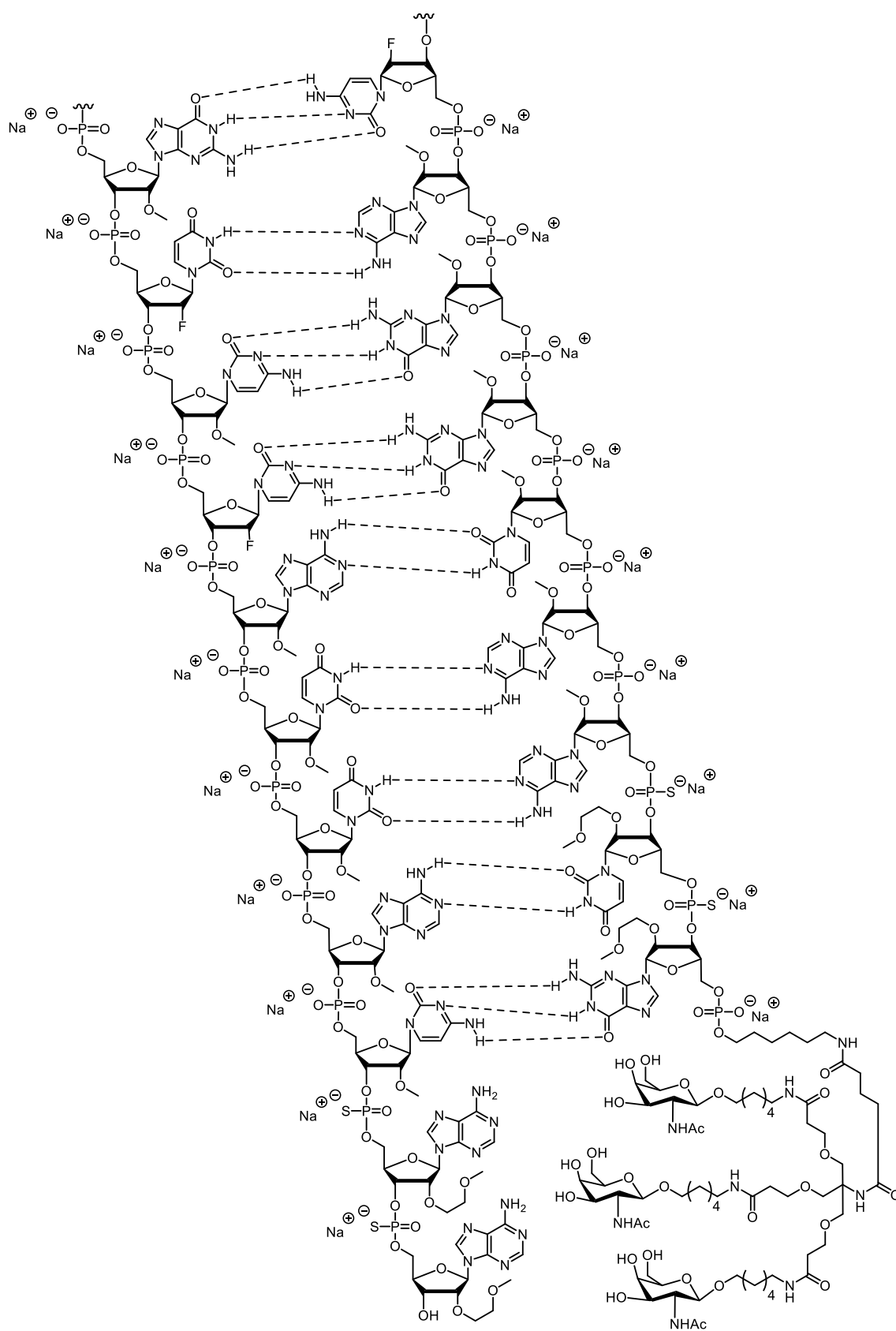




(SEQ ID NO: 45 y SEQ ID NO: 76), o un ion o una sal de estos.

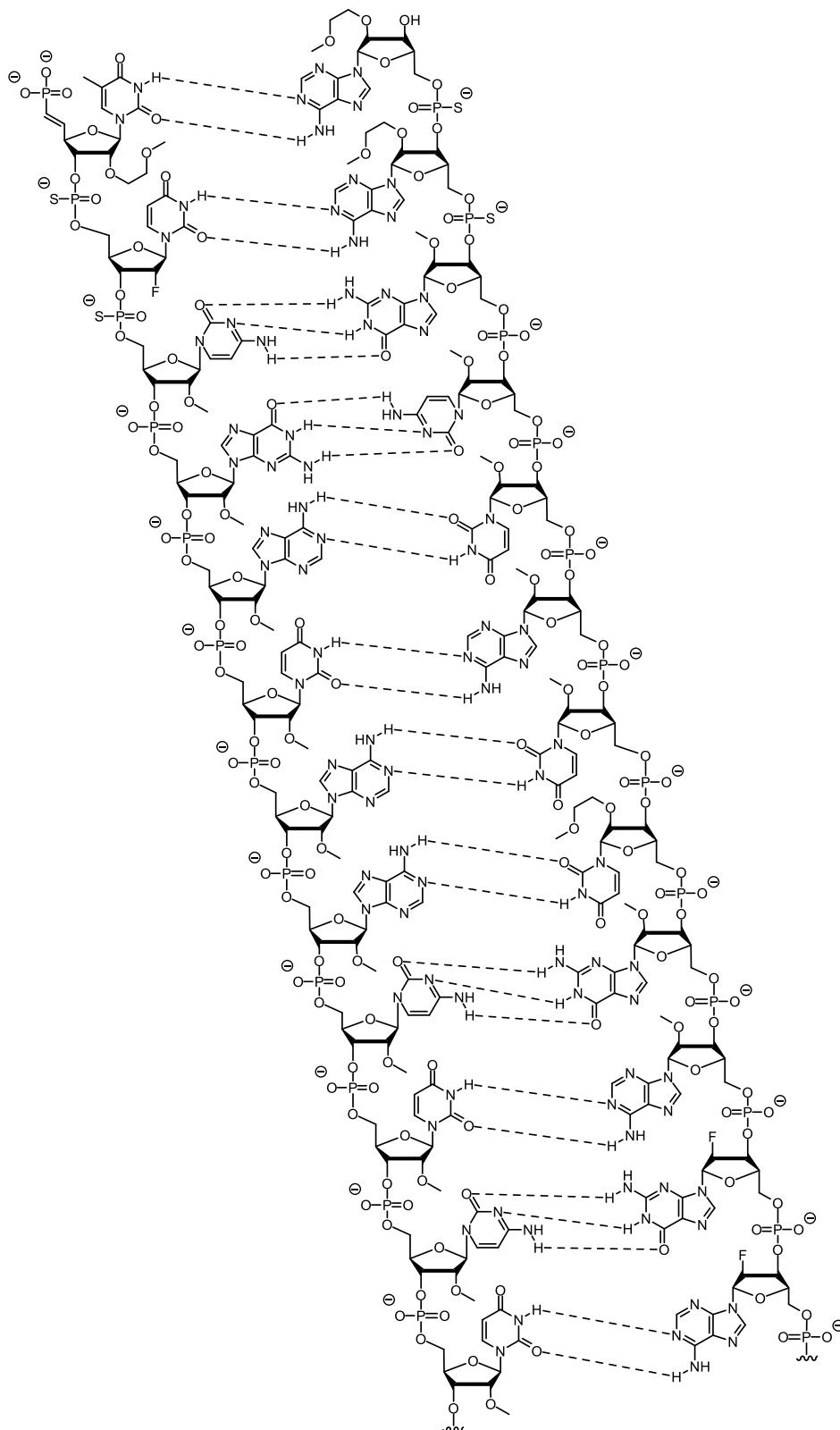
La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1841135 en forma sódica:

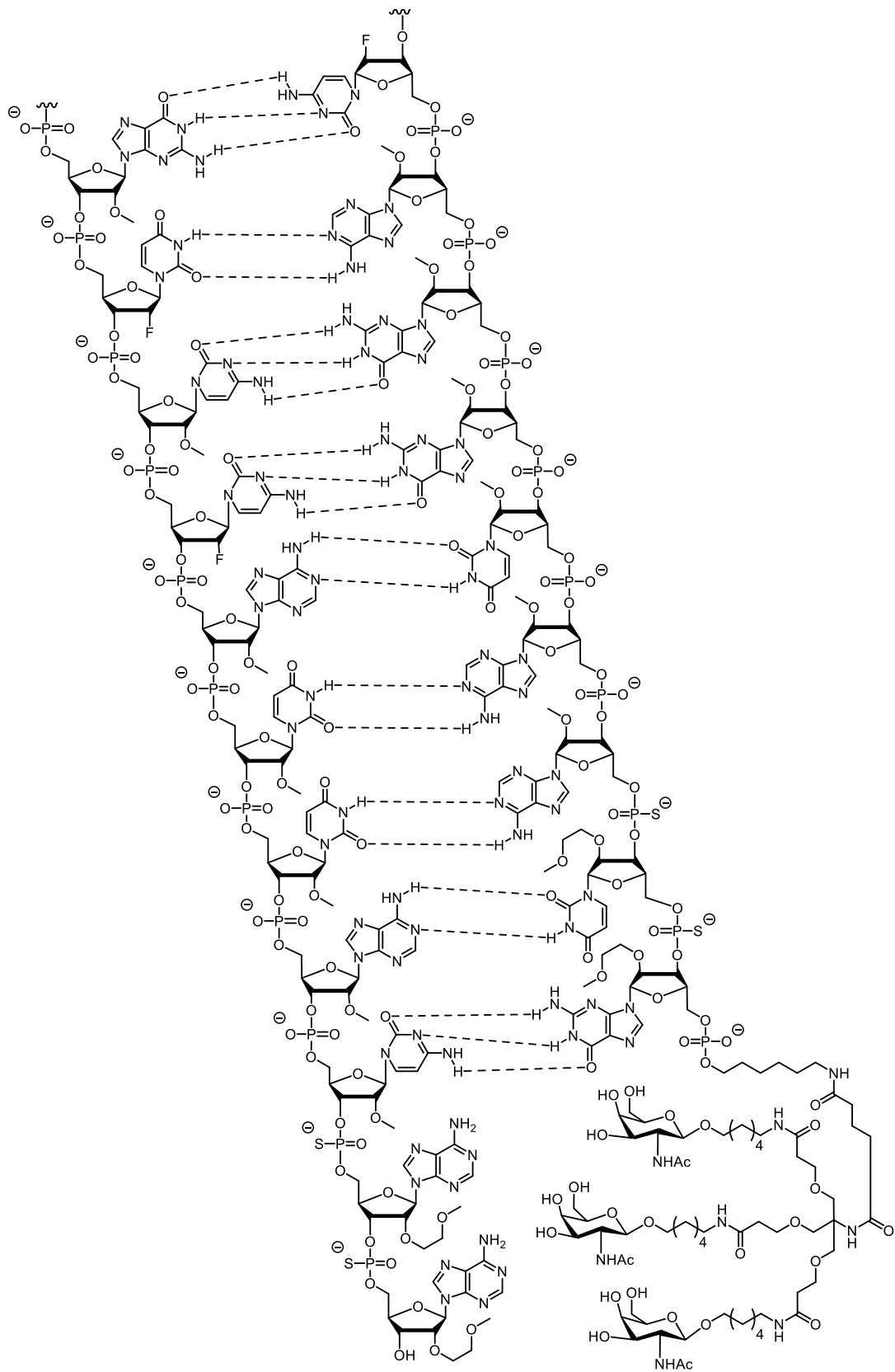




(SEQ ID NO: 45 y SEQ ID NO: 76).

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1841135 como un ion en solución:





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 se describe en f.

5 anteriormente para el Compuesto 1841135, sin embargo, el segundo compuesto oligomérico opcionalmente incluye el grupo conjugado como se representa, que puede estar presente o ausente, y/o localizado en un sitio diferente (por ejemplo, el extremo 5'), y además independientemente puede comprender un grupo conjugado de direccionamiento celular diferente.

10 g. Compuesto Núm. 1841136

Se proporciona en este documento el Compuesto Núm. 1841136, 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. 1841136:

El primer oligonucleótido modificado del Compuesto Núm. 1841136, que es el Compuesto Núm. 1838446, tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de TUCGAUAACUCUGUCCAUAUACAA (SEQ ID NO: 97), en donde el primer compuesto oligomérico del Compuesto 1841136 se representa mediante la siguiente notación química: vP-

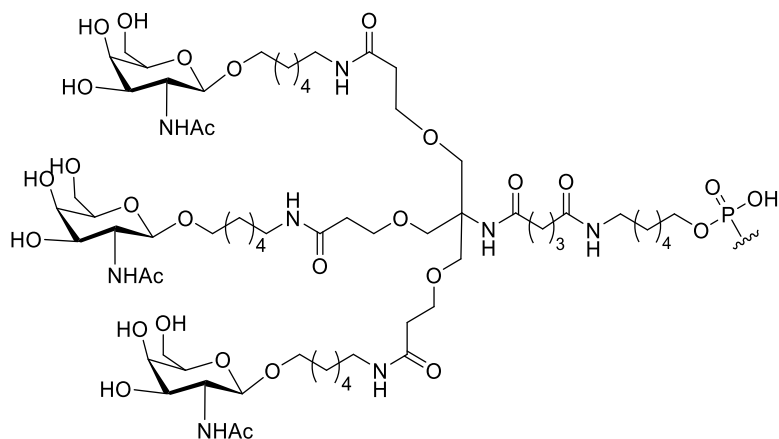
T_{es}U_{fs}C_{yo}G_{yo}A_{yo}U_{fo}A_{yo}A_{yo}C_{yo}U_{yo}C_{yo}U_{yo}G_{yo}U_{fo}C_{yo}C_{yo}A_{yo}U_{yo}U_{yo}A_{yo}C_{ys}A_{es}A_e
(SEQ ID NO: 46); en donde

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,
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. 1841136:

El segundo compuesto oligomérico del Compuesto Núm. 1841136, que es el Compuesto Núm. 1838393, tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de GUAAUGGACAGAGUUAUCGAA (SEQ ID NO: 110), en donde el segundo compuesto oligomérico del Compuesto 1758193 se representa mediante la siguiente notación química: [THA-GalNAc]-

40 G_{es}U_{es}A_{yo}A_{yo}U_{yo}G_{yo}G_{yo}A_{yo}C_{fo}A_{fo}G_{fo}A_{yo}G_{yo}U_{eo}U_{yo}A_{yo}U_{yo}C_{yo}G_{ys}A_{es}A_e
(SEQ ID NO: 76); 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,

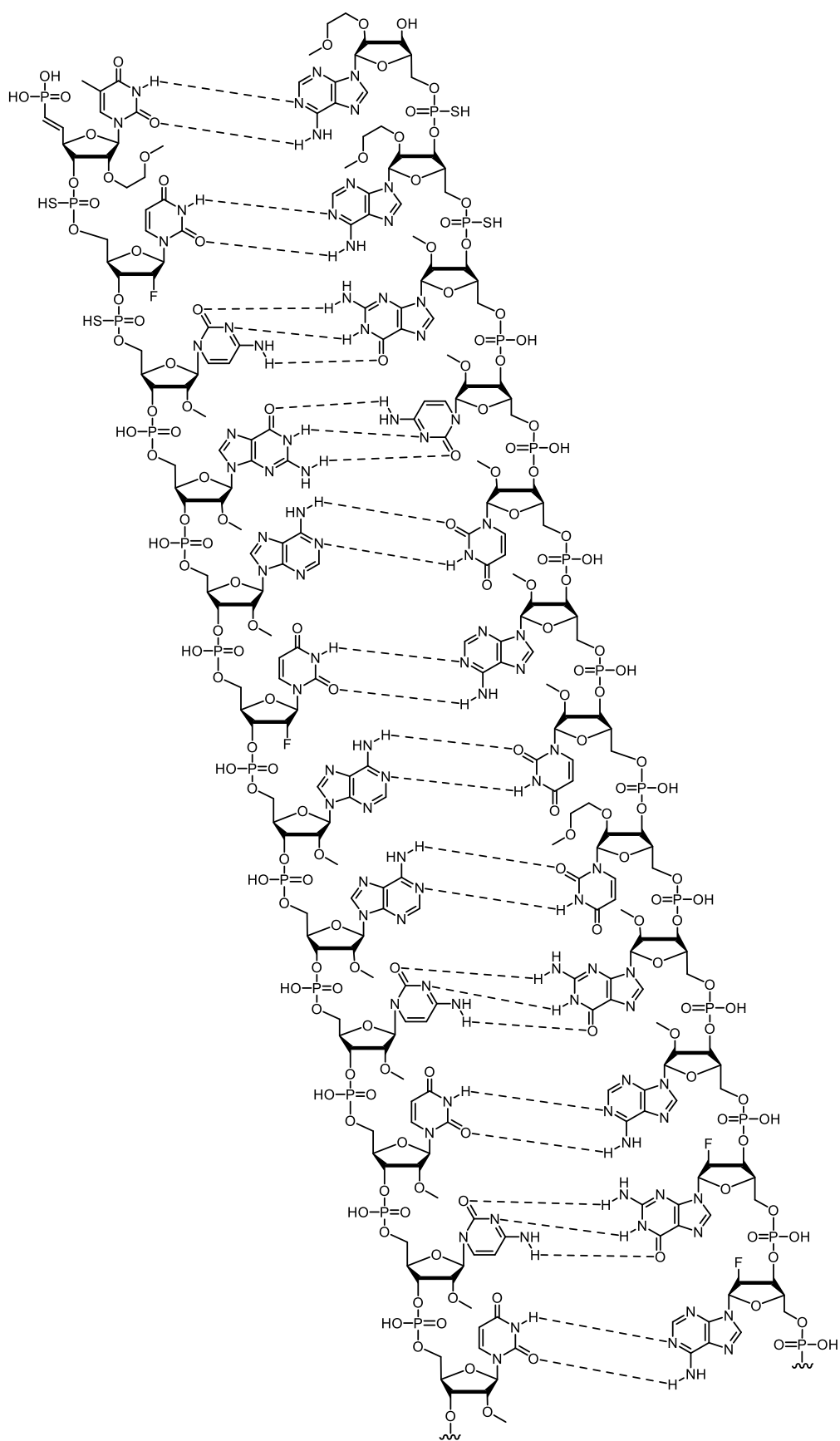
y = una fracción de azúcar 2'-OMe,

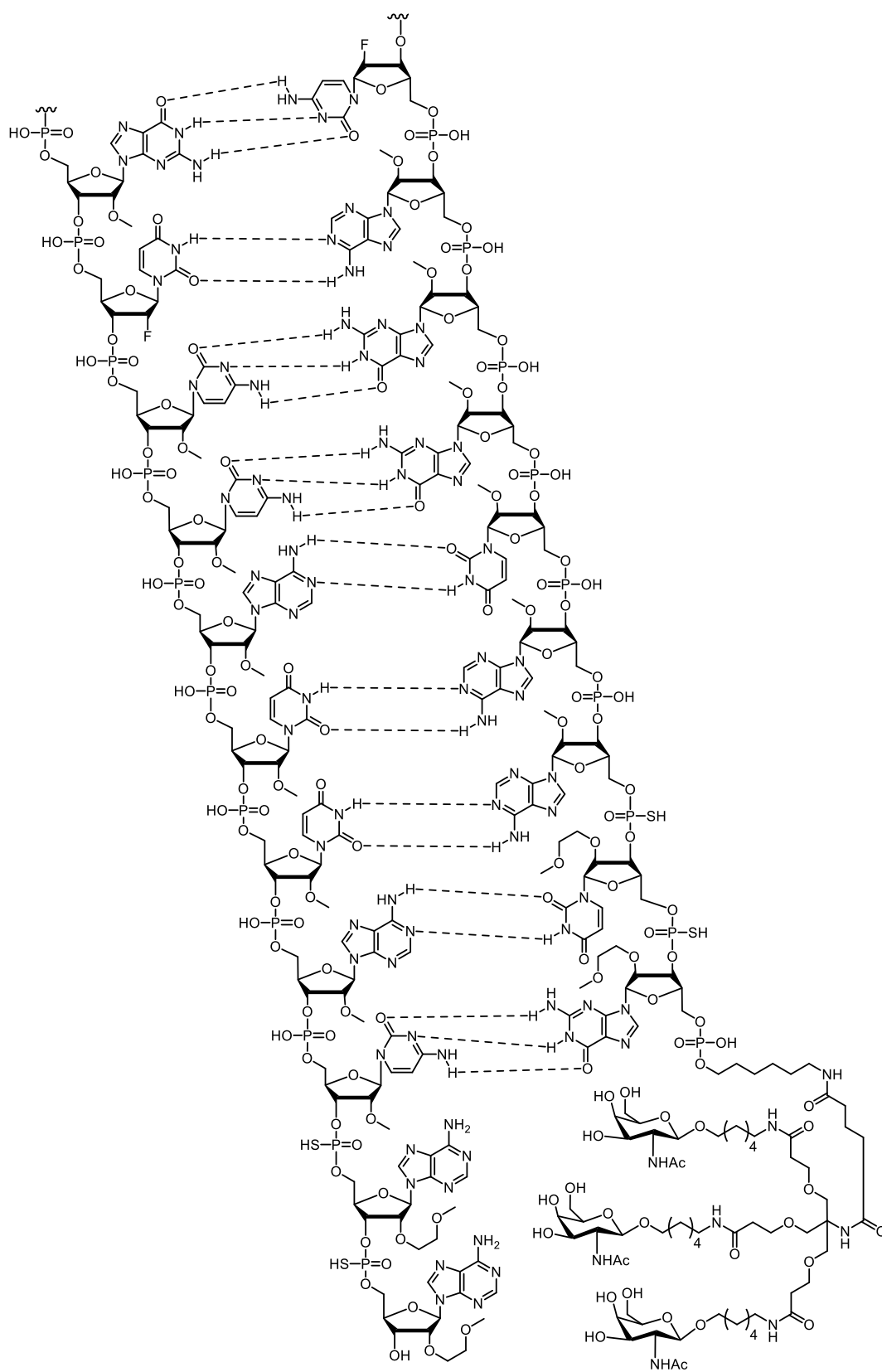
o = un enlace internucleósido fosfodiéster, y

s = un enlace internucleósido fosforotioato.

En determinadas modalidades, el Compuesto Núm. 1841136 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. 1841136 es una sal de sodio o una sal de potasio.

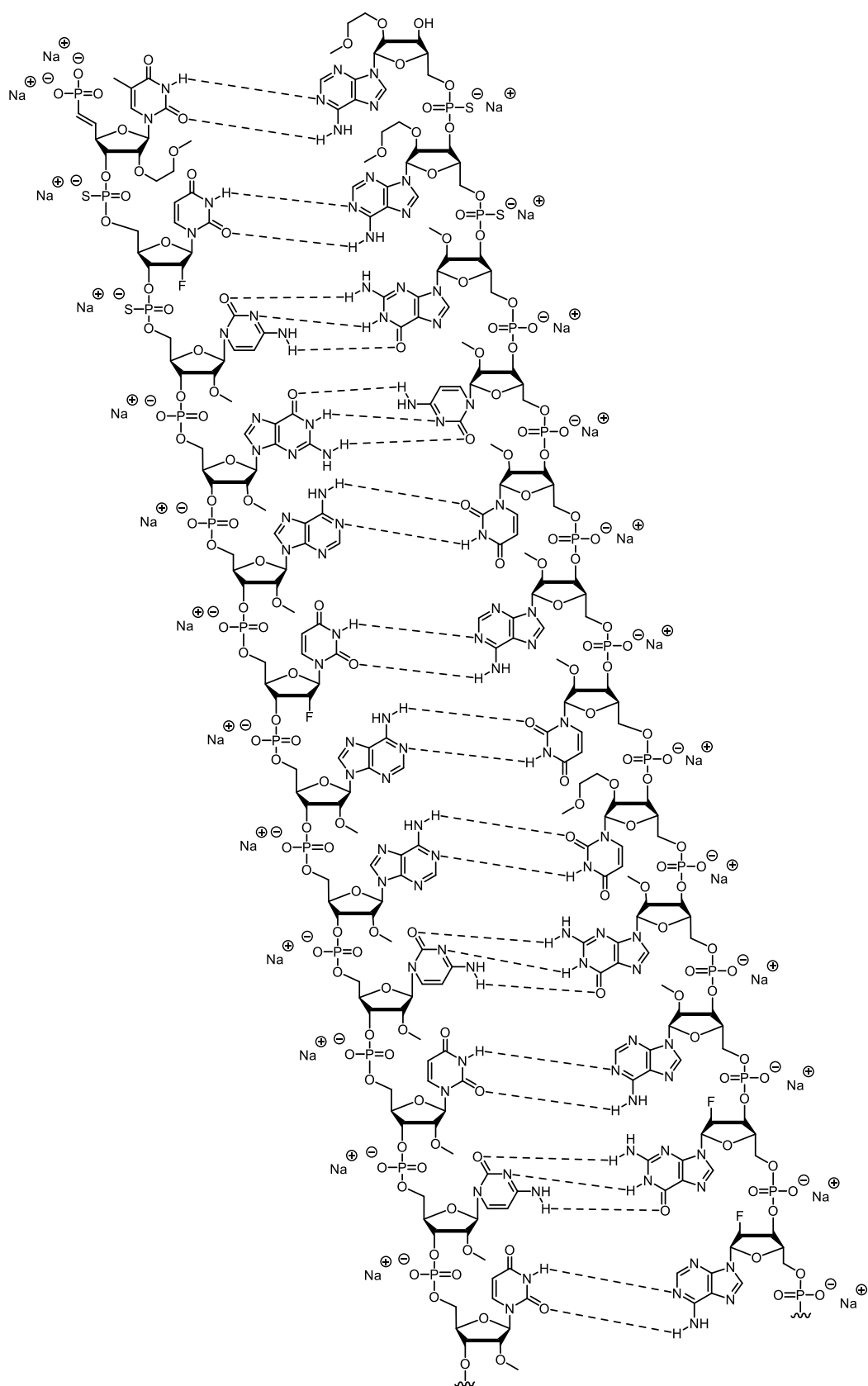
La siguiente estructura química es una representación estructural del Compuesto Núm. 1841136:

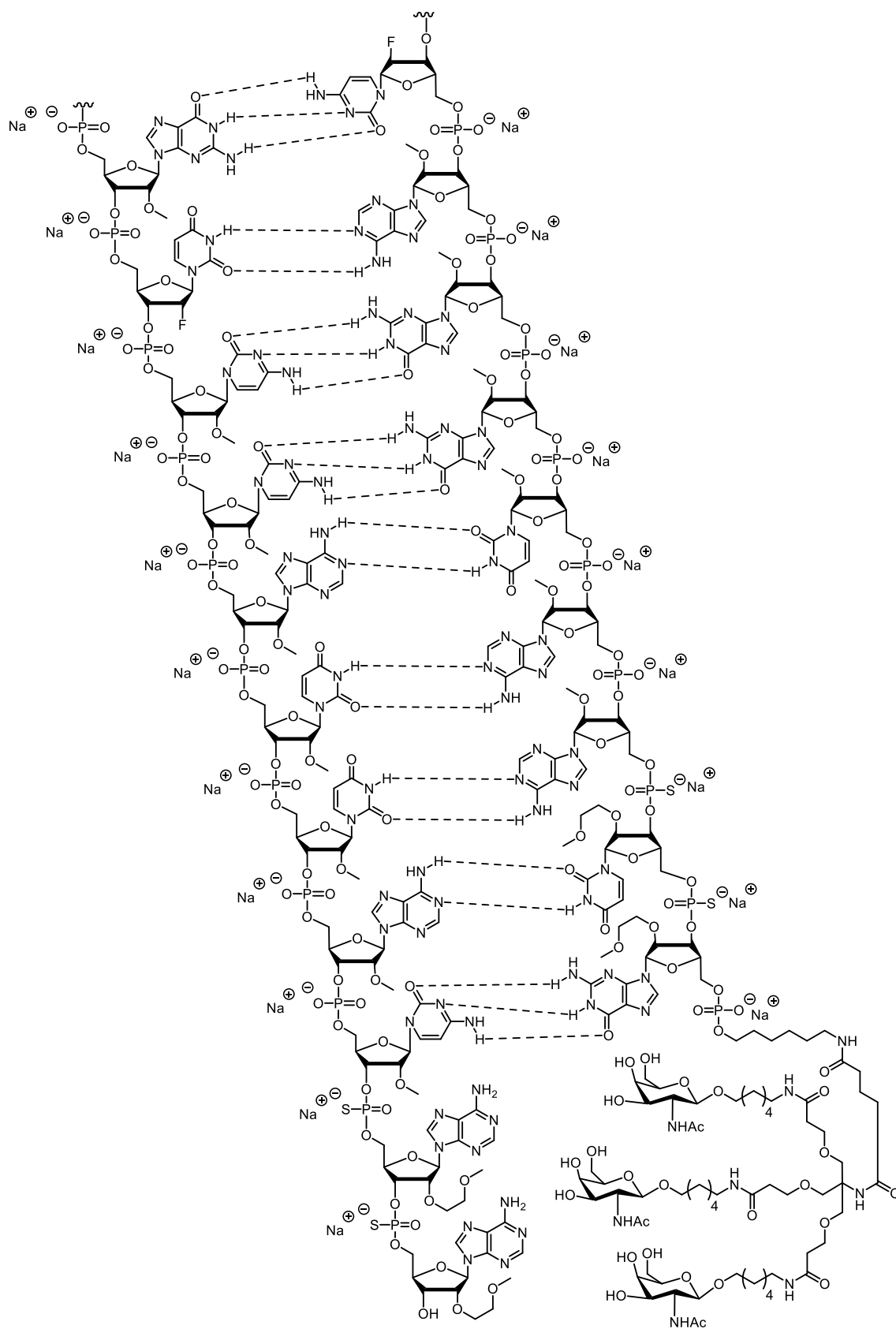




(SEQ ID NO: 46 y SEQ ID NO: 76), o un ion o una sal de estos.

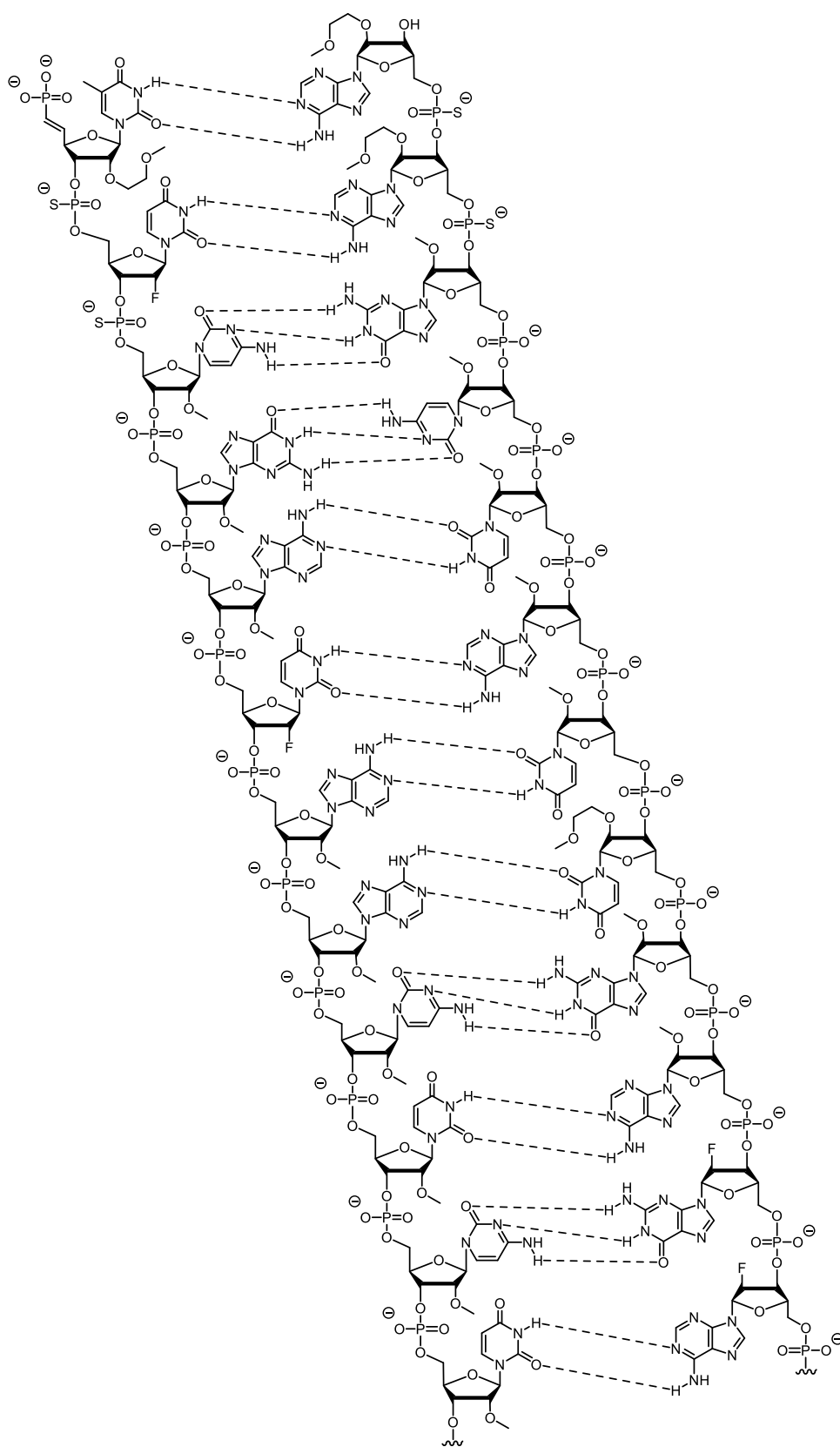
La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1841136 en forma sódica:

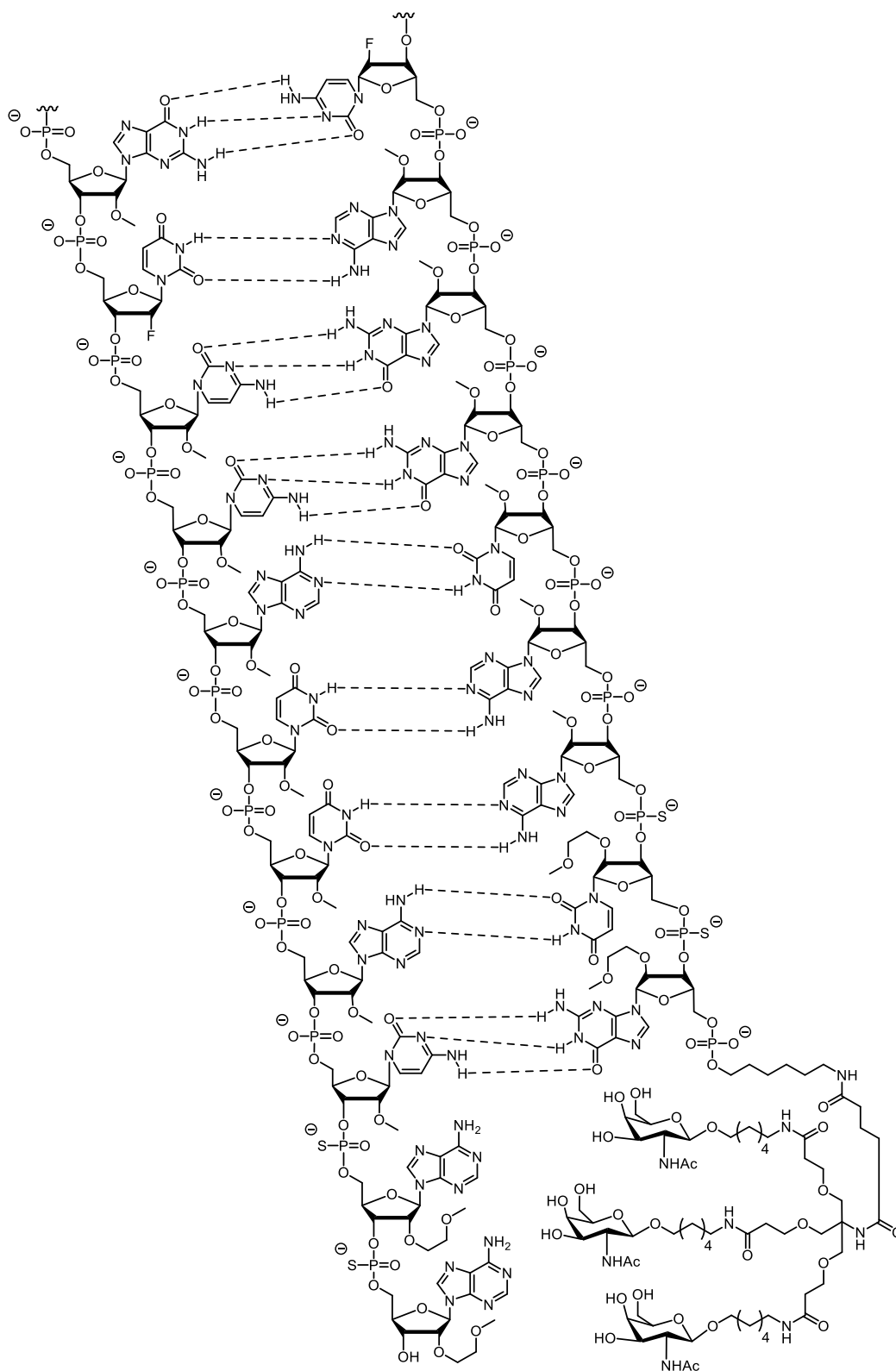




(SEQ ID NO: 46 y SEQ ID NO: 76).

La siguiente estructura química representa el Compuesto Núm. 1841136 como un ion en solución:





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 se describe en g.

- 5 anteriormente para el Compuesto 1841136, sin embargo, el segundo compuesto oligomérico opcionalmente incluye el grupo conjugado como se representa, que puede estar presente o ausente, y/o localizado en un sitio diferente (por ejemplo, el extremo 5'), y además independientemente puede comprender un grupo conjugado de direccionamiento celular diferente.

Divulgación no limitativa e incorporación por referencia

- 10 Los encabezados de sección utilizados en este documento tienen únicamente fines organizativos y no deben interpretarse como limitativos de la materia descrita.

- 15 Todos los documentos, sitios web, URL, o partes de estos, citados en esta solicitud, incluidos, entre otros, patentes, solicitudes de patentes, artículos, libros y tratados, se incorporan expresamente por referencia para las partes del documento analizadas en este documento y en su totalidad.

- 20 Si bien 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 referencias, números de acceso de GenBank, identificadores ENSEMBL y similares que se citan en la presente solicitud se incorporan por referencia en la presente.

- 25 Aunque el listado de secuencias que acompaña a esta solicitud identifica cada secuencia como "ARN" o "ADN", en realidad, esas secuencias pueden 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 (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
- 35 contienen cualquier combinación de ARN y/o ADN natural o modificado, incluidos, entre otros, dichos ácidos nucleicos que tienen nucleobases modificadas. A modo de ejemplo adicional y sin limitación, un oligonucleótido que tiene la secuencia de nucleobases "ATCGATCG" abarca cualquier oligonucleótido que tenga dicha secuencia de nucleobases, ya sea modificada o no, incluidos, entre otros, tales
- 40 compuestos que comprenden bases de ARN, como los que tienen la secuencia "AUCGAUCG" y los que tienen algunas bases de ADN y algunas bases de ARN como "AUCGATCG" y oligonucleótidos que tienen otras nucleobases modificadas, como "AT^mCGAUCG", en donde ^mC indica una base de citosina que comprende un grupo metilo en la posición 5.

- 45 Ciertos compuestos descritos en este documento (por ejemplo, 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

5 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

10 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

15 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

20 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 compuesto oligomérico que son beneficiosas para el uso como una herramienta terapéutica o de investigación. En determinadas modalidades, las sustituciones isotópicas

25 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

30 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

35 modificaciones de alta afinidad en la misma posición se consideran adecuadas, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1: Diseño de compuestos oligoméricos

Los compuestos dúplex oligoméricos que comprenden un compuesto oligomérico antisentido complementario a un ácido nucleico LPA humano, y un

40 compuesto oligomérico sentido complementario a un compuesto oligomérico antisentido se diseñaron como sigue.

DISEÑO DE COMPUESTOS OLIGOMÉRICOS ANTISENTIDO

Los compuestos oligoméricos antisentido se prepararon como se describe en la Tabla 1. Cada compuesto oligomérico antisentido tiene una longitud de 23

45 nucleósidos y un motivo de azúcar (de 5' a 3') como se indica, en donde cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-MOE, cada "y" representa una fracción de

azúcar 2'-OMe, cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, cada "h" representa una fracción de azúcar 3'-fluoro-hexitol, cada "d" representa una fracción de azúcar 2'-2'-β-D-desoxirribosa, y cada "x" representa una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxixilosa; y cada compuesto oligomérico antisentido tiene un motivo de enlace internucleósido (de 5' a 3') como se indica, en donde cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster, y cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato. Cada compuesto oligomérico antisentido tiene una fracción de vinilfosfonato (VP-) en el extremo 5'.

Cada compuesto oligomérico antisentido es complementario a SEQ ID NO: 1 (Número de acceso de GenBank NM_005577.4). En particular, los compuestos oligoméricos proporcionados en este documento son complementarios a una región de LPA humano que comprende las nucleobases 486-530 de GenBank Accession Núm. NM_005577.4: GCAUCCAUGGUAUAUGGACAGAGUUAUCGAGGCACAUACUCCACCA (SEQ ID NO: 2). Muchos compuestos comprenden un solo emparejamiento incorrecto en la posición 1 en el extremo 5' del oligonucleótido antisentido, y ciertos compuestos comprenden un emparejamiento incorrecto adicional dentro de la secuencia 20mer central (excluyendo la nucleobase del extremo 5' y los dos salientes de nucleobase 3'); sin embargo, debido a la naturaleza de la secuencia LPA diana, y la presencia de secuencias de repetición kringle IV, un oligonucleótido puede unirse a múltiples sitios dentro de la SEQ ID NO: 1, con uno o dos (o más) emparejamientos incorrectos dentro de la secuencia central de 20mer (excluyendo la nucleobase del extremo 5' y los dos salientes de nucleobase 3'). CPD SID indica la SEQ ID NO: para el compuesto relevante, incluida la anotación, por ejemplo, motivo de azúcar y motivo internucleósido; y nb SID indica la SEQ ID NO: para la secuencia de nucleobases del compuesto relevante.

Tabla 1: Compuesto oligomérico antisentido dirigido al LPA humano

N.º de compuesto	Secuencia de nucleobases (5' a 3')	Motivo de azúcar (5' a 3')	Motivo internucleósido (5' a 3')	CP D SID	nb SID
174954 4	TGCCUCGAUAACUCUG UCCAUCA	efyyyfyyyyyyfyfyyy yy	ssoooooooooooooooo oooooss	3	83
176491 9	UGCCUCGAUAACUCUG UCCAUCA	yfyfyyfyyyyyyfyfyyy yy	ssoooooooooooooooo oooooss	4	84
179267 6	TGGAGUAUGUGCCUC GAUAACAA	efyydyeyyyyydydy yyee	ssoooooosoooooooo oooooss	5	85
179267 8	TCCUCGAUAACUCUGU CCAUAUA	efyydyeyyyyydydy yyee	ssoooooosoooooooo oooooss	6	86
179268 8	TGGAGUAUGUGCCUC GAUAACAA	efyydyfyyyyyyfyfyyy yee	ssoooooosoooooooo oooooss	7	85
179268 9	TCCUCGAUAACUCUGU CCAUAUA	efyydyfyyyyyyfyfyyy yee	ssoooooosoooooooo oooooss	8	86
179269 9	TCCUCGAUAACUCUGU CCAUAUA	efyydyeyyyyyfyfyyy yee	ssoooooosoooooooo oooooss	9	86
179269 8	TGGAGUAUGUGCCUC GAUAACAA	efyydyeyyyyyfyfyyy yee	ssoooooosoooooooo oooooss	10	85

179270 9	TCCUCGAUAACUCUGU CCAUAUA	ehyyyfyyyyyyfyfyyy yee	ss00000000000000 0000ss	11	86
179270 8	TGGAGUAUGUGCCUC GAUAACAA	ehyyyfyyyyyyfyfyyy yee	ss00000000000000 0000ss	12	85
179271 8	TGGAGUAUGUGCCUC GAUAACAA	ehyyyfyeyyyyfyfyyy yee	ss00000000000000 0000ss	13	85
179271 9	TCCUCGAUAACUCUGU CCAUAUA	ehyyyfyeyyyyfyfyyy yee	ss00000000000000 0000ss	14	86
181499 7	TGCCUCGAUAACUCUG UCCAUA	efyyyyyyyyyyfyfyyy yee	ss00000000000000 0000ss	15	87
181499 8	TGCCUCGAUAACUCUG UCCAUA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	16	87
181983 4	TGGAGUAUGUGCCUC GAUAACAA	efyyyyyyyyyyfyfyyy yee	ss00000000000000 0000ss	17	85
181983 5	TGGAGUAUGUGCCUC GAUAACAA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	18	85
182658 0	TGGAGUAUGUGCCUC GAUAACAA	efyyyyyyeyyyyfyfyyy yee	ss00000000000000 0000ss	19	85
182658 1	TGGAGUAUGUGCCUC GAUAACAA	efyyyfyeyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	20	85
182658 2	TGCCUCGAUAACUCUG UCCAUA	efyyyyyyeyyyyfyfyyy yee	ss00000000000000 0000ss	21	87
182658 3	TGCCUCGAUAACUCUG UCCAUA	efyyyfyeyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	22	87
183938 8	TGGAGUAUGUGCCUC GAUAACAA	efyyxfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	23	85
183937 6	TGGAGUAUGUGCCUC GAUAACAA	efyyxfxyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	24	85
183937 8	TGGAGUAUGUGCCUC GAUAACAA	efyyxyyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	25	85
183937 7	TGCCUCGAUAACUCUG UCCAUA	efyyxfxyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	26	87
183937 9	TGCCUCGAUAACUCUG UCCAUA	efyyxyyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	27	87
183938 0	TGCCUCGAUAACUCUG UCCAUA	efyyxfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	28	87
183844 8	TUGCCUCGAUAACUCU GUCCAAA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	29	88
183847 0	TUGCCUCGAUAACUCU GUCCAAA	efyyyyyyyyyyfyfyyy yee	ss00000000000000 0000ss	30	88
183844 9	TGUGCCUCGAUAACUC UGUCCAA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	31	89
183847 1	TGUGCCUCGAUAACUC UGUCCAA	efyyyyyyyyyyfyfyyy yee	ss00000000000000 0000ss	32	89

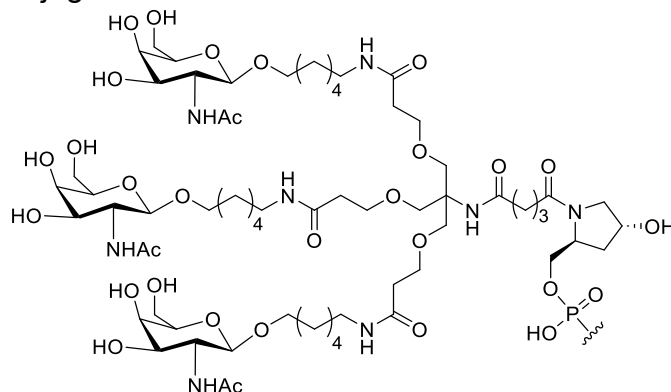
183845 1	TAUGUGCCUCGAUAAC UCUGUAA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	33	90
183847 3	TAUGUGCCUCGAUAAC UCUGUAA	efyyyyyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	34	90
183845 3	TGUAUGUGCCUCGAUA ACUCUAA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	35	91
183847 5	TGUAUGUGCCUCGAUA ACUCUAA	efyyyyyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	36	91
183845 4	TAGUAUGUGCCUCGAU AACUCAA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	37	92
183847 6	TAGUAUGUGCCUCGAU AACUCAA	efyyyyyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	38	92
183846 4	TUAAACUCUGUCCAUA CCAUGAA	efyyyyyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	39	93
183846 5	TAUAACUCUGUCCAUA ACCAUAA	efyyyyyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	40	94
183847 2	TUGUGCCUCGAUAACU CUGUCAA	efyyyyyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	41	95
183845 0	TUGUGCCUCGAUAACU CUGUCAA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	42	95
183846 9	TCUCGAUAACUCUGUC CAUUAUA	efyyyyyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	43	96
183844 7	TCUCGAUAACUCUGUC CAUUAUA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	44	96
183846 8	TUCGAUAACUCUGUCC AUUACAA	efyyyyyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	45	97
183844 6	TUCGAUAACUCUGUCC AUUACAA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	46	97
183846 6	TGAUAACUCUGUCCAUA UACCAA	efyyyyyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	47	98
179266 8	TGCCUCGAUAACUCUG UCCAUA	efyydyeyyydydydy yee	ss000s0000000s0s 0000ss	48	87
179270 4	TGCCUCGAUAACUCUG UCCAUA	ehyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	132	87
179271 4	TGCCUCGAUAACUCUG UCCAUA	ehyyyfyeyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	133	87
183844 2	TUAAACUCUGUCCAUA CCAUGAA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	134	93
183844 3	TAUAACUCUGUCCAUA ACCAUAA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	135	94
183844 4	TGAUAACUCUGUCCAUA UACCAA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	136	98
183844 5	TCGAUAACUCUGUCCA UUACCAA	efyyyfyyyyyyfyyyyy yee	ss00000000000000 0000ss	137	143

183846 7	TCGAUAAACUCUGUCCA UUACCAA	efyyyyyyyyyyfyfyyy yee	ssoooooooooooo ooooSS	138	143
183845 5	TGAGUAUGUGCCUCGA UAACUAA	efyyyfyyyyyyfyfyyy yee	ssoooooooooooo ooooSS	139	144
183847 7	TGAGUAUGUGCCUCGA UAACUAA	efyyyyyyyyyyfyfyyy yee	ssoooooooooooo ooooSS	140	144

DISEÑO DE COMPUESTOS OLIGOMÉRICOS SENTIDO

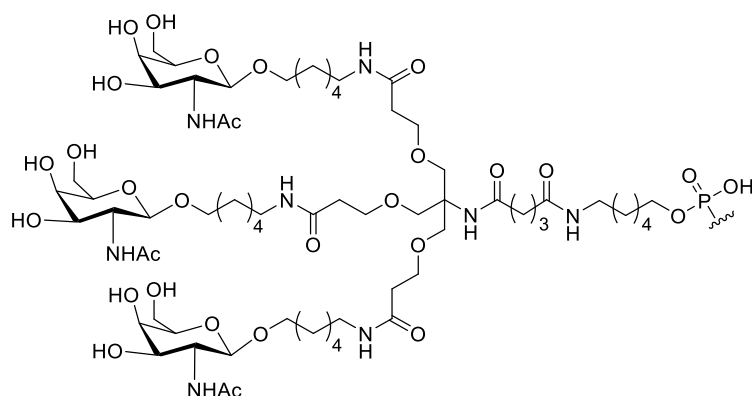
Los compuestos oligoméricos sentido modificados se prepararon como se describe en la Tabla 2. Cada compuesto oligomérico sentido tiene una longitud de 21 nucleósidos y un motivo de azúcar (de 5' a 3') como se indica, en donde cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe, cada "e" representa una fracción de azúcar 2'-MOE, cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, cada "h" representa una fracción de azúcar 3'-fluoro-hexitol, y cada "x" representa una fracción de azúcar 2'-β-D-desoxixilosa; y un motivo internucleósido (de 5' a 3') como se indica, en donde cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster, y cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato. Cada compuesto oligomérico sentido es complementario a un compuesto oligomérico antisentido de la Tabla 1.

Ciertos compuestos oligoméricos sentido, indicados en la columna "Conjugado" de la Tabla 2, comprenden un oligonucleótido modificado sentido conjugado con una fracción de GalNAc. En ciertos compuestos se une un grupo fosforil conjugado HPPO-GalNAc en el 3'-OH del oligonucleótido (designado 3'-GalNAc en la Tabla 2). En ciertos compuestos se une un grupo fosforil conjugado THA-GalNAc en el 5'-OH del oligonucleótido (designado 5'-GalNAc en la Tabla 2). Un grupo fosforil conjugado HPPO-GalNAc es:



Grupo fosforil conjugado HPPO-GalNAc.

Un grupo fosforil conjugado THA-GalNAc es:



Grupo fosforil conjugado THA-GalNAc.

Tabla 2: Compuestos oligoméricos sentido

N.º de compuesto	Secuencia de nucleobases (5' a 3')	Motivo de azúcar (5' a 3')	Motivo de enlaces internucleósidos (5' a 3')	Conjugado	CP D SID	nb SID
17495 24	AUGGACAGAGUUAU CGAGGCA	yyyyyyfyffyyyyyyyy yy	ss00000000000000 oooss	3'- GalNA c	49	99
17926 77	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeyyyyyyffyyyyyy yjee	ss0000000s000000 oooss	5'- GalNA c	50	100
17926 79	AAUGGACAGAGUUA UCGAGGA	eeyyyyyyffyyyyyy yjee	ss0000000s000000 oooss	5'- GalNA c	51	112
18149 95	AUGGACAGAGUUAU CGAGGCA	yyyyyyfyffyyeyyyy yyy	ss00000000000000 oooss	5'- GalNA c	52	99
18149 96	AUGGACAGAGUUAU CGAGGCA	eeyyyyyyffyyeyyyy yee	ss00000000000000 oooss	5'- GalNA c	53	99
18198 32	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	yyyyyyfyffyyeyyyy yyy	ss00000000000000 oooss	3'- GalNA c	54	100
18198 33	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeyyyyyyffyyeyyyy yee	ss00000000000000 oooss	3'- GalNA c	55	100
18265 59	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeyyyyyyffyyeyyyy yee	ss00000000000000 oooss	5'- GalNA c	56	100
18216 69	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeyyyyydfyyeyyyy yjee	ss000000s0000000 oooss	3'- GalNA c	57	100

18218 29	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeeyyyyyyfdfyyeyyy y yee	ssoooooooooooooooo oooss	3'- GalNA c	58	100
18218 30	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeeyyyyyyffdyeyyy y yee	ssoooooooooooooooo oooss	3'- GalNA c	59	100
18218 31	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeeyyyyyyhffyyeyyy y yee	ssoooooooooooooooo oooss	3'- GalNA c	60	100
18218 32	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeeyyyyyyfhfyeyyy y yee	ssoooooooooooooooo oooss	3'- GalNA c	61	100
18218 33	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeeyyyyyyffhyeyyy y yee	ssoooooooooooooooo oooss	3'- GalNA c	62	100
18218 35	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeeyyyyyyxfyyeyyy y yee	ssoooooooooooooooo oooss	3'- GalNA c	63	100
18218 36	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeeyyyyyyffxyeyyy y yee	ssoooooooooooooooo oooss	3'- GalNA c	64	100
18218 34	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeeyyyyyyxffyyeyyy y yee	ssoooooooooooooooo oooss	3'- GalNA c	65	100
18392 84	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeeyyyyyyfdfyyeyyy y yee	ssoooooooooooooooo oooss	5'- GalNA c	66	100
18383 96	UGGACAGAGUUAUC GAGGCAA	eeeyyyyyyffyyeyyy y ee	ssoooooooooooooooo oooss	5'- GalNA c	67	101
18383 98	GGACAGAGUUAUCG AGGCACA	eeeyyyyyyffyyeyyy y ee	ssoooooooooooooooo oooss	5'- GalNA c	68	102
18384 10	ACAGAGUUAUCGAG GCACUA	eeeyyyyyyffyyeyyy y ee	ssoooooooooooooooo oooss	5'- GalNA c	69	103
18384 04	AGAGUUAUCGAGGC ACAUACA	eeeyyyyyyffyyeyyy y ee	ssoooooooooooooooo oooss	5'- GalNA c	70	104
18384 06	GAGUUAUCGAGGCA CAUACUA	eeeyyyyyyffyyeyyy y ee	ssoooooooooooooooo oooss	5'- GalNA c	71	105
18383 77	CAUGGUA AUGGACA GAGUUA	eeeyyyyyyffyyeyyy y ee	ssoooooooooooooooo oooss	5'- GalNA c	72	106

18383 89	AUGGUAUAUGGACAG AGUUAUA	eeeyyyyyffyyeyyyy yee	ssoooooooooooo oooss	5'- GalNA c	73	107
18384 00	GACAGAGUUAUCGA GGCACAA	eeeyyyyyffyyeyyyy yee	ssoooooooooooo oooss	5'- GalNA c	74	108
18383 95	UAAUGGACAGAGUU AUCGAGA	eeeyyyyyffyyeyyyy yee	ssoooooooooooo oooss	5'- GalNA c	75	109
18383 93	GUAAUGGACAGAGU UAUCGAA	eeeyyyyyffyyeyyyy yee	ssoooooooooooo oooss	5'- GalNA c	76	110
18383 90	UGGUAUAUGGACAGA GUUAUCA	eeeyyyyyffyyeyyyy yee	ssoooooooooooo oooss	5'- GalNA c	77	111
18412 70	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeeyyyyyffdyeyyyy yyee	ssoooooooooooo oooss	5'- GalNA c	78	100
18410 96	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeeyyyyydffyyeyyyy yyee	ssoooooooooooo oooss	5'- GalNA c	79	100
18412 71	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeeyyyyyfhfyeyyyy yyee	ssoooooooooooo oooss	5'- GalNA c	80	100
18413 69	GUUAUCGAGGCACA UACUCCA	eeeyyyyyffhyeyyyy yyee	ssoooooooooooo oooss	5'- GalNA c	81	100
17926 69	AUGGACAGAGUUAU CGAGGCA	eeeyyyyyffyyyyyy yyee	ssoooooooooooo oooss	5'- GalNA c	82	99
18383 92	GGUAAUGGACAGAG UUAUCGA	eeeyyyyyffyyeyyyy yee	ssoooooooooooo oooss	5'- GalNA c	141	145
18384 08	AGUUAUCGAGGCAC AUACUCA	eeeyyyyyffyyeyyyy yee	ssoooooooooooo oooss	5'- GalNA c	142	146

Ejemplo 2: Diseño de dúplex oligoméricos dirigidos al LPA humano

Se prepararon dúplex oligoméricos usando compuestos oligoméricos antisentido y compuestos oligoméricos sentido descritos en el Ejemplo 1. Los números de los compuestos dúplex oligoméricos y los correspondientes números de los compuestos antisentido y sentido se indican en la Tabla 3.

Tabla 3: Dúplex oligoméricos dirigidos al LPA humano

N.º de compuesto	Compuesto antisentido Núm.	Compuesto sentido Núm.
1749546	1749544	1749524
1764923	1764919	1749524
1792737	1792668	1792669
1792748	1792676	1792677
1792749	1792678	1792679
1792778	1792688	1792677
1792779	1792689	1792679
1792808	1792699	1792679
1792809	1792698	1792677
1792825	1792704	1792669
1792838	1792709	1792679
1792839	1792708	1792677
1792855	1792714	1792669
1792867	1792718	1792677
1792869	1792719	1792679
1820728	1814997	1814995
1820731	1814997	1814996
1820734	1814998	1814995
1820737	1814998	1814996
1824827	1819834	1819832

N.º de compuesto	Compuesto antisentido Núm.	Compuesto sentido Núm.
1829951	1819835	1821829
1829952	1819835	1821830
1829953	1819835	1821831
1829954	1819835	1821832
1829955	1819835	1821833
1829956	1819835	1821835
1829957	1819835	1821836
1829958	1819835	1821834
1829959	1792676	1821832
1829960	1792676	1821829
1829961	1792676	1821833
1829962	1792676	1821830
1829963	1792676	1821669
1829964	1792676	1821831
1829965	1792676	1821834
1829966	1792676	1821835
1829967	1792676	1821836
1831890	1826580	1792677
1831892	1826581	1792677
1831895	1826580	1819833

N.º de compuesto	Compuesto antisentido Núm.	Compuesto sentido Núm.
1840201	1838448	1838396
1840202	1838470	1838396
1840453	1838449	1838398
1840454	1838471	1838398
1840892	1838451	1838410
1840893	1838473	1838410
1841023	1838453	1838404
1841095	1838475	1838404
1841097	1838454	1838406
1841125	1838476	1838406
1841126	1838464	1838377
1841127	1838465	1838389
1841128	1838472	1838400
1841129	1838450	1838400
1841133	1838469	1838395
1841134	1838447	1838395
1841135	1838468	1838393
1841136	1838446	1838393
1841137	1838466	1838390
1843479	1792676	1841270

1824839	181983 5	181983 2	1831896	182658 1	181983 3	1843480	179267 6	184109 6
1824840	181983 4	181983 3	1831897	182658 2	181499 6	1843481	179267 6	184127 1
1824842	181983 5	181983 3	1831898	182658 3	181499 6	1843482	179267 6	184136 9
1826328	181983 4	179267 7	1839407	183938 8	182655 9	1858685	183844 2	183837 7
1826331	181983 5	179267 7	1839408	183937 6	182655 9	1859018	183844 3	183838 9
1826337	181499 7	179267 9	1839409	183937 8	182655 9	1859347	183844 4	183839 0
1826340	181499 8	179267 9	1839410	183937 7	181499 6	1859802	183844 5	183839 2
1826343	179267 8	181499 5	1839411	183937 9	181499 6	1861908	183845 5	183840 8
1826346	181499 8	179267 9	1839412	183938 0	181499 6	1861909	183846 7	183839 2
1826573	181983 5	182655 9	1839601	182658 1	182655 9	1861910	183847 7	183840 8
1829932	181983 5	182166 9	1840071	179267 6	183928 4			

Ejemplo 3: Efecto de los dúplex oligoméricos dirigidos al LPA humano en hepatocitos humanos primarios

3A. Inhibición de LPA humano en dosis única

- 5 Los dúplex oligoméricos se probaron para efectos de dosis única sobre el ARN de LPA *in vitro* en experimentos que tenían las mismas condiciones de cultivo. Los hepatocitos humanos primarios (procedentes de BioIVT, M0095-P, lote ZFW) fueron tratados con dúplex oligoméricos a una concentración de 100 nM o 5000 nM por captación libre a una densidad de 20.000 células por pocillo. Tras un periodo de
- 10 tratamiento de 72 horas, se aisló el ARN total de las células y se midieron los niveles de ARN de LPA mediante RTPCR cuantitativa en tiempo real utilizando un conjunto de cebador-sonda humano hAPO(a)12kB (secuencia directa CCACAGTGGCCCCGGT (SEQ ID NO: 113); secuencia inversa ACAGGGCTTTTCTCAGGTGGT (SEQ ID NO: 114); secuencia de sonda
- 15 CCAAGCACAGAGGCTCCTTCTGAACAAG (SEQ ID NO: 115). Los niveles de ARN de LPA se normalizaron con respecto al contenido total de ARN, medido mediante RIBOGREEN®. La reducción de ARN de LPA se presenta en la tabla siguiente como porcentaje de ARN de LPA en relación con la cantidad de ARN de LPA en células de control no tratadas (% UTC). Cada experimento separado descrito en este ejemplo
- 20 se presenta en las subtablas 4A-4B separadas.

Tabla 4: Efecto de los dúplex oligoméricos en el ARN de LPA en hepatocitos humanos primarios

4A. 100 nM	4B. 5000 nM
------------	-------------

N.º de compuesto	ARN de LPA (%control)	N.º de compuesto	ARN de LPA (%control)
1749546	45	1764923	37

3B: Inhibición de LPA humano dependiente de la dosis

i. Hepatocitos humanos primarios

5 a. Los dúplex oligoméricos del Ejemplo 4 se ensayaron a varias dosis en hepatocitos humanos primarios. Los dúplex oligoméricos se evaluaron en experimentos que tenían las mismas condiciones de cultivo, y los resultados se representan en la Tabla 5, con diferentes experimentos en cada una de las subtablas 5A-5B.

10 Los hepatocitos humanos primarios (procedentes de BioIVT, M0095-P, lote ZFW) colocados en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo se trataron mediante captación libre con diversas concentraciones de oligonucleótido modificado, tal como se especifica en la Tabla 5. Tras un periodo de tratamiento de 48 horas, se aisló el ARN total de las células y se midieron los niveles de ARN de LPA mediante RTPCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARN se utilizó el conjunto de cebadores-sonda del LPA humano hAPO(a)12kB (descrito anteriormente en este documento). Los niveles de ARN de LPA se normalizaron con respecto al contenido total de ARN, medido mediante RIBOGREEN®. La reducción de ARN de LPA se presenta en la Tabla 5 como porcentaje de ARN de LPA en relación con la cantidad de ARN de LPA en células de control no tratadas (% UTC).

15 La concentración inhibitoria media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido modificado se calculó mediante una regresión lineal en un gráfico logarítmico/lineal de los datos en Excel y también se presenta en la Tabla 5. N.C. se refiere a valores de IC₅₀ que no pudieron calcularse de forma fiable.

25 **Tabla 5: Reducción dependiente de la dosis de ARN de LPA humano en hepatocitos humanos primarios**

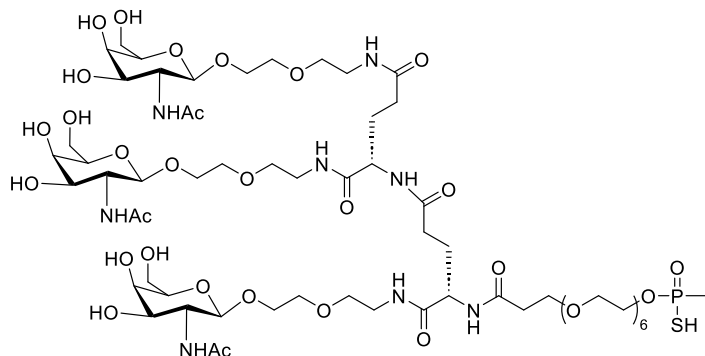
5A.	N.º de compuesto	ARN de LPA (%UTC)						IC ₅₀ (µM)
		0,1 nM	1 nM	10 nM	100 nM	1.000 nM	10.000 nM	
	1749546	96	51	33	35	24	8	0,002
5B.	N.º de compuesto	ARN de LPA (%UTC)				IC ₅₀ (µM)		
		5 nM	50 nM	500 nM	5.000 nM			
	1764923	75	76	70	49	N.C		

30 b. Los dúplex oligoméricos descritos en el Ejemplo 2 se probaron en varias dosis en hepatocitos humanos primarios en una serie de experimentos que tenían las mismas condiciones de cultivo, y los resultados se representan en la Tabla 6, con diferentes experimentos en cada una de las subtablas 6A-6D.

El Compuesto AD03851 es un compuesto dirigido a LPA divulgado anteriormente en la publicación de solicitud de patente internacional núm. WO2017/059223, que se incorpora a este documento mediante referencia.

35 El Compuesto Núm. 1787751, que comprende el Compuesto antisentido Núm. 1758680, y el Compuesto sentido Núm. 1758681, se preparó y analizó junto con los compuestos descritos anteriormente. El compuesto antisentido núm. 1758680 (SEQ

ID NO: 116) tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de UCGUAUAACAAUAAGGGGCUG; un motivo de azúcar (de 5' a 3') de yfyfyfyyyyfyfyfyfyfy, y un motivo de enlace internucleósido (de 5' a 3') de ssooooooooooooooooooss; y el compuesto sentido núm. 1758681 (SEQ ID NO: 117) tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de CAGCCCCUUAUUGUUAUACGA; un motivo de azúcar (de 5' a 3') de yyyyyyyfffyfyyyyyy, y un motivo de enlace internucleósido (de 5' a 3') de sooooooooooooooooooos; en donde cada "y" representa una fracción de azúcar 2'-OMe, y cada "f" representa una fracción de azúcar 2'-F, y en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato, y cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster. El oligonucleótido sentido del Compuesto Núm. 1758681 tiene una fracción THA-GalNAc conjugada con el extremo 5' del oligonucleótido mediante un enlace fosforotioato, como se describió anteriormente. El Compuesto Núm. 1787751 es similar al compuesto AD03851, y difiere de AD03851 en dos cambios: primero, el Compuesto Núm. 1787751 comprende un conjugado THA-GalNAc (como se describe en este documento) en el extremo 5' del oligonucleótido sentido, mientras que AD03851 comprende un conjugado NAG25; y en segundo lugar, 1787751 comprende una fracción de azúcar 2'-OMe en el extremo 3' del oligonucleótido sentido, mientras que AD03851 comprende una modificación de fracción de azúcar 2'-desoxirribosilo invertida en el extremo 3' del oligonucleótido sentido. La fracción fosforotioato NAG25 conjugada al extremo 5' del oligonucleótido mediante un enlace fosforotioato, como se describió anteriormente, se muestra a continuación.



Fosforotioato NAG25.

Los hepatocitos humanos primarios (procedentes de BioIVT, M0095-P, lote ZFW) colocados en placas a una densidad de 35.000 células por pocillo se trataron mediante captación libre con diversas concentraciones de oligonucleótido modificado, tal como se especifica en la Tabla 6. Tras un periodo de tratamiento de 96 horas, se aisló el ARN total de las células y se midieron los niveles de ARN de LPA humano mediante RTPCR cuantitativa en tiempo real usando un conjunto cebador-sonda hAPO(a)12kB como se describió en el Ejemplo 3A en este documento. Los niveles de ARN de LPA se normalizaron con respecto a los niveles de ARN de HPRT, medidos con el conjunto cebador-sonda RTS35336 (secuencia directa TTGTTGTAGGATATGCCCTTGA (SEQ ID NO: 118); secuencia inversa GCGATGTCAATAGGACTCCAG (SEQ ID NO: 119); secuencia de sonda AGCCTAAGATGAGAGTTCAAGTTGAGTTTGG (SEQ ID NO: 120). La reducción de

- ARN de LPA se presenta en la Tabla 6 como porcentaje de ARN de LPA en relación con la cantidad de ARN de LPA en células de control no tratadas (% UTC). La concentración inhibitoria media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido modificado se calculó en GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, San Diego, CA). "N.D." representa puntos para los que no hay datos. "N.C." representa valores de IC₅₀ que no pudieron calcularse de forma fiable.

Tabla 6: Reducción dependiente de la dosis de ARN de LPA humano en hepatocitos humanos primarios

6A.

N.º de compuest	ARN de LPA (%UTC)										IC ₅₀ (nM)
	100 00 nM	100 0 nM	100 nM	10 nM	1 nM	0,1 nM	0,01 nM	0,00 1 nM	0,00 01 nM	0,000 01 nM	
1841133	39	26	42	66	85	93	98	122	93	105	118
1841135	29	39	46	72	80	98	89	83	91	86	185
1841137	30	44	49	59	74	88	92	82	96	87	153
1841125	95	104	109	101	112	86	90	95	103	98	N.C.
1841127	40	60	79	73	81	86	95	88	104	92	4692
1841129	33	42	52	58	74	87	86	89	91	100	171
1840892	53	58	65	78	92	95	94	94	89	106	8420
1841023	93	94	85	91	91	86	87	87	83	97	N.C.
1841097	73	86	80	80	93	90	93	102	82	98	N.C.
1840071	46	64	66	111	90	103	102	87	96	91	4863
1840202	21	21	40	41	71	78	86	88	98	95	11
1840454	43	47	48	57	81	95	82	99	73	94	505
1841134	33	34	51	70	91	96	102	104	86	121	227
1841136	41	48	52	83	84	80	94	77	80	106	1240
1841126	23	30	39	60	86	100	90	92	93	111	62
1841128	21	32	38	62	69	95	89	89	92	90	42
1840893	47	46	57	77	84	93	90	98	91	98	1360
1841095	77	95	75	79	89	95	101	89	80	85	N.C.
1840201	29	32	42	50	73	105	88	108	97	102	55
1840453	44	50	46	61	76	80	95	95	88	94	515

10

6B.

N.º de compuest	ARN de LPA (%UTC)										IC ₅₀ (nM)
	100 00 nM	100 0 nM	100 nM	10 nM	1 nM	0,1 nM	0,01 nM	0,00 1 nM	0,00 01 nM	0,000 01 nM	
1831895	66	48	57	71	81	79	88	95	108	85	N.C.
1829951	42	36	65	65	71	82	81	79	80	90	625
1829963	85	91	105	83	84	92	76	81	100	91	N.C.
1831890	72	67	81	93	82	85	94	89	101	98	N.C.
1829962	67	53	60	66	79	82	78	95	87	93	N.C.

1824840	52	58	63	83	117	125	109	91	107	131	4086
1831898	13	20	28	38	62	82	87	99	85	108	5
1829952	50	46	62	67	87	76	86	68	78	86	N.C.
1820737	27	31	32	48	64	90	90	85	87	94	18
1829960	72	71	69	74	81	80	91	92	97	89	N.C.
1829957	41	50	73	81	75	80	82	87	99	91	3800
1839407	69	67	58	74	91	N.D.	97	106	90	99	N.C.
1831897	16	20	25	41	74	88	73	76	88	115	6
1826573	42	33	46	55	72	89	89	82	93	88	115
1829955	44	51	66	71	99	71	85	106	85	92	N.C.
1829961	59	60	79	69	88	73	96	90	82	89	N.C.
1839408	46	34	25	58	65	89	91	74	100	80	53
1831896	59	49	52	69	70	86	81	80	87	101	5536
1831892	74	67	49	74	70	81	59	67	77	83	N.C.
1839410	57	15	32	43	74	79	78	82	96	114	23
1829956	75	72	70	83	88	81	88	90	106	103	N.C.
1829959	85	68	93	88	81	90	83	89	71	107	N.C.
1792748	36	8	71	66	88	86	88	91	91	103	145
1839411	98	39	44	68	76	101	85	89	100	92	N.C.
1839409	65	56	52	76	70	80	76	109	96	133	N.C.
1839412	28	23	28	33	53	73	86	95	97	95	3
1826328	80	71	74	77	72	86	84	87	87	85	N.C.

6C.

N.º de compues to	ARN de LPA (%UTC)										IC ₅₀ (nM)
	10000 nM	1000 nM	100 nM	10 nM	1 nM	0,1 nM	0,01 nM	0,001 nM	0,0001 nM	0,00001 nM	
1820737	16	19	19	39	62	73	95	95	93	108	4
1824842	4	23	46	51	62	83	90	91	101	104	15
1792748	1	3	40	84	96	99	82	91	85	97	61
1792749	3	22	50	66	89	83	85	89	102	91	53
1787751	82	86	92	87	98	101	103	111	97	111	N.C.
1792737	2	14	41	72	99	87	87	101	90	94	52
1792855	89	93	85	81	89	93	87	98	93	90	N.C.

6D.

N.º de compuest o	ARN de LPA (%UTC)										IC ₅₀ (nM)
	6000 nM	600 nM	60 nM	6 nM	0,6 nM	0,06 nM	0,006 nM	0,0006 nM	0,00006 nM	0,000006 nM	
1792749	3	14	34	42	52	78	69	27	93	187	0,87

1787751	5	16	16	34	28	52	113	107	91	91	0,33
---------	---	----	----	----	----	----	-----	-----	----	----	------

Ejemplo 4: Efecto de dúplex oligoméricos en hepatocitos primarios de ratón transgénico

4A. Inhibición en dosis única de LPA humano en hepatocitos primarios de ratón transgénicos

Los dúplex oligoméricos se probaron para efectos de dosis única sobre el ARN de LPA *in vitro* en experimentos que tenían las mismas condiciones de cultivo. Cada experimento separado se presenta en una subtabla separada 7A o 7B en la Tabla 7 a continuación. Los hepatocitos primarios de ratones transgénicos descritos previamente en Frazer K, *et. al.*, The apolipoprotein (a) gene is regulated by sex hormones and acute-phase inducers in YAC transgenic mice; *Nature Genetics*, 1995, 9: 424-431. Los hepatocitos primarios de ratones transgénicos se trataron con dúplex oligomérico a una concentración de 500 nM (Tabla 7A) o 5000 nM (Tabla 7B) por captación libre a una densidad de 20.000 células por pocillo. Tras un periodo de tratamiento de 24 horas, se aisló el ARN total de las células y se midieron los niveles de ARN de LPA mediante RTPCR cuantitativa en tiempo real usando un conjunto cebador-sonda humano hAPO(a)12kB (como anteriormente en este documento). Los niveles de ARN de LPA se normalizaron con respecto al contenido total de ARN, medido mediante RIBOGREEN®. La reducción de ARN de LPA se presenta en la tabla siguiente como porcentaje de ARN de LPA en relación con la cantidad de ARN de LPA en células de control no tratadas (% UTC).

Tabla 7: Efecto de dúplex oligoméricos en ARN de LPA humano en hepatocitos primarios de ratones transgénicos			
7A. 500 nM		7B. 5000 nM	
N.º de compuesto	ARN de LPA (%control)	N.º de compuesto	ARN de LPA (%control)
1749546	31	1764923	6

4B. Inhibición dependiente de la dosis de LPA en hepatocitos primarios de ratones transgénicos

Los dúplex oligoméricos y el compuesto comparador se ensayaron a varias dosis en hepatocitos primarios de ratones transgénicos. Los hepatocitos primarios de ratones transgénicos descritos previamente en Frazer K, *et. al.*, The apolipoprotein (a) gene is regulated by sex hormones and acute-phase inducers in YAC transgenic mice; *Nature Genetics*, 1995, 9: 424-431. Los hepatocitos primarios transgénicos se sembraron a una densidad de 20.000 células por pocillo (Tabla 8) o 30.000 células por pocillo (Tabla 9A y Tabla 9B) y trataron mediante captación libre con diversas concentraciones de dúplex oligoméricos según se especifica en la Tabla 8 y la Tabla 9 a continuación. Los hepatocitos primarios transgénicos a una densidad de 30.000 células/pocillo se trataron mediante electroporación con diversas concentraciones de compuesto oligomérico como se especifica en la Tabla 10 a continuación. Tras un periodo de tratamiento de 24 horas, se aisló el ARN total de las células y se midieron los niveles de ARN de LPA humano mediante RTPCR cuantitativa en tiempo real usando un conjunto cebador-sonda LPA hAPO(a)12kB (descrito en este documento anteriormente) para pedir los niveles de ARN como se describió anteriormente. Los niveles de ARN de LPA se normalizaron con respecto al contenido total de ARN,

- medido mediante RIBOGREEN®. La reducción de ARN de LPA se presenta en las Tablas 8-10 a continuación como porcentaje de ARN de LPA en relación con la cantidad de ARN de LPA en células de control no tratadas (% UTC). La concentración inhibitoria media máxima (IC₅₀) se calculó utilizando una regresión lineal en un gráfico logarítmico/lineal de los datos en Excel y también se presenta en la Tabla 8, o en GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, San Diego, CA) y se presenta en las Tablas 9-10. “N.C.” representa valores de IC₅₀ que no pudieron calcularse de forma fiable.

Tabla 8: Reducción dependiente de la dosis de ARN de LPA humano en hepatocitos primarios de ratón

N.º de compuesto	ARN de LPA (%UTC)				IC ₅₀ (µM)
	5 nM	50 nM	500 nM	5.000 nM	
1764923	61	70	44	14	0,11

10

Tabla 9: Reducción dependiente de la dosis de ARN de LPA humano en hepatocitos primarios de ratón

9A

N.º de compuesto	ARN de LPA (%UTC)										IC ₅₀ (nM)
	5000 nM	1000 nM	200 nM	40 nM	8 nM	1,6 nM	0,32 nM	0,064 nM	0,0128 nM	0,00256 nM	
1841133	8	11	11	28	43	73	82	86	90	88	5,99
1841125	68	73	71	92	108	112	117	125	102	111	N.C.
1840892	18	26	37	56	96	103	89	109	98	90	119
1840071	8	11	14	22	36	63	90	93	114	78	4,54
1841134	5	7	13	24	51	60	89	111	99	92	6,85
1841126	2	4	6	9	25	49	85	92	83	94	1,81
1840893	12	14	21	38	58	80	102	87	98	102	19,1
1840201	4	5	9	13	34	67	86	100	105	97	3,81
1841135	3	3	4	7	15	40	73	84	87	86	0,88
1841127	4	4	5	10	31	63	75	85	87	90	2,19
1841023	9	14	19	40	70	83	87	114	94	90	24,0
1840202	3	4	4	9	20	43	62	79	79	72	0,56
1841136	3	3	4	9	19	38	74	89	81	84	0,94
1841128	3	3	6	17	37	66	85	79	77	81	2,82
1841095	6	8	13	20	42	69	98	85	92	93	5,88
1840453	9	7	10	21	37	81	87	97	99	106	6,11
1841137	2	2	3	8	18	51	81	96	101	110	1,65
1841129	4	5	9	18	38	62	88	88	79	87	3,45
1841097	27	30	43	66	81	100	101	86	83	85	188
1840454	6	6	9	11	26	46	77	82	79	79	1,18
1829956	11	14	15	21	48	61	74	91	84	78	4,00
1829960	6	8	10	18	26	52	78	74	80	77	1,27

1787751	12	13	15	39	60	81	94	99	93	87	18,0
1829961	13	17	21	45	60	82	84	91	97	75	22,0
1829962	7	10	9	15	41	52	81	92	78	85	2,63

9B

Dúplex Núm.	ARN de LPA (%UTC)										IC ₅₀ (nM)
	500 0 nM	100 0 nM	200 nM	40 nM	8 nM	1,6 nM	0,32 nM	0,06 4 nM	0,01 28 nM	0,002 56 nM	
1820737	7	9	14	39	54	80	76	94	91	94	12
1839410	6	7	16	31	49	68	96	92	89	124	9
1839411	16	19	30	50	70	88	91	90	119	118	48
1839412	9	19	22	34	54	79	113	104	102	106	18
1787751	25	24	38	60	83	107	98	109	114	112	127

5 **Tabla 10: Reducción dependiente de la dosis de ARN de LPA humano en hepatocitos primarios de ratón**

N.º de compue sto	ARN de LPA (%UTC)										IC ₅₀ (nM)
	500 0 nM	100 0 nM	200 nM	40 nM	8 nM	1,6 nM	0,32 nM	0,06 4 nM	0,01 28 nM	0,002 56 nM	
1841133	6	6	7	10	11	17	45	91	101	104	0,33
1841125	37	50	67	66	83	90	98	104	96	95	937
1840892	9	10	12	15	29	56	86	102	115	98	2,83
1840071	7	11	10	13	14	16	43	71	85	102	0,23
1841134	5	7	11	11	14	22	65	79	94	102	0,51
1841126	3	6	9	8	10	14	26	62	77	89	0,10
1840893	8	10	13	14	21	36	66	83	86	91	0,83
1840201	9	8	9	10	10	14	29	68	88	91	0,14
1841135	6	7	8	9	11	13	19	69	91	106	0,12
1841127	11	10	11	12	12	14	33	90	93	91	0,23
1841023	17	17	16	19	34	51	80	74	104	107	2,70
1840202	7	9	10	10	10	16	33	81	111	111	0,21
1841136	6	11	9	10	11	13	23	46	83	98	0,07
1841128	6	9	10	10	8	14	37	65	84	89	0,15
1841095	18	13	12	13	14	22	72	87	103	86	0,68
1840453	15	12	9	14	13	18	39	91	122	101	0,28
1841137	6	6	6	7	9	12	31	70	97	118	0,16
1841129	15	21	16	15	15	23	55	88	115	126	0,50
1841097	30	41	46	61	75	75	76	97	115	101	193
1840454	14	27	24	18	18	22	44	69	110	95	0,41
1829956	25	25	23	25	25	39	65	65	72	91	0,92

1829960	12	15	19	20	18	20	41	61	83	87	0,21
1787751	22	27	29	31	32	41	137	124	135	136	6,34
1829961	17	30	27	33	32	70	108	114	120	133	11,8
1829962	20	32	30	34	28	45	91	80	96	113	6,64

Ejemplo 5: Actividad de los dúplex oligoméricos dirigidos al LPA humano en LPA de ratones transgénicos

5A. Inhibición en dosis única de LPA humano en ratones primarios transgénicos

- 5 Los dúplex oligoméricos descritos anteriormente fueron analizados junto con un compuesto comparador (1787751) por sus efectos sobre el ARNm de LPA y la proteína apo(a) en ratones transgénicos con LPA humanos. Cada experimento separado se presenta en una subtabla separada 11A-11C en la Tabla 11 a continuación. Cada grupo de dos ratones transgénicos hembra con LPA recibieron
- 10 una sola inyección subcutánea de dúplex oligomérico a una dosis de 2 mg/kg. Un grupo de 3 ratones transgénicos con LPA recibió una única inyección subcutánea de PBS. Los ratones se sacrificaron el día 7 y se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis cuantitativo por RTPCR en tiempo real del ARN de LPA utilizando el conjunto de cebador-sonda humano hAPO(a)12kBTS (descrito anteriormente en este
- 15 documento). Los niveles de ARN de LPA se normalizaron con respecto al contenido total de ARN, medido mediante RIBOGREEN®. La reducción de ARN de LPA se presenta como porcentaje de ARN de LPA en relación con la cantidad de LPA en tejido a partir de animales de control con PBS (% de control).
- 20 Para evaluar los efectos de los dúplex oligoméricos sobre los niveles de proteína apo(a), se recogió plasma sanguíneo antes del tratamiento y el día 7, cuando los ratones se sacrificaron, y se analizó utilizando un analizador químico clínico automatizado (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY). Los niveles de proteína apo(a) se analizaron con un kit de ensayo de Lp(a) de Randox (Catálogo #LP2757). Los resultados se promediaron para cada grupo de ratones y se presentan en las
- 25 tablas siguientes como porcentaje de apo(a), en relación con la cantidad de apo(a) presente al inicio (% inicial).

Tabla 11: Reducción de LPA en ratones transgénicos con LPA

11A. N.º de compuest o	ARN de LPA de hígado (% control)	Proteína apo(a) en plasma (% inicial)	11C. N.º de compuest o	ARN de LPA de hígado (% control)	Proteína apo(a) en plasma (% inicial)
PBS	100	67	PBS	100	115
1787751	29	24	1787751	21	26
1792749	10	12	1792748	22	26
1792779	79	27	1792749	14	22
1792838	179	104	1792869	47	47
1792867	88	53	1820728	7	12
			1792855	24	25
			1820731	9	11
11B.			1820734	12	18

N.º de compuesto	ARN de LPA de hígado (% control)	Proteína apo(a) en plasma (% inicial)	1820737	23	12
PBS	100±	126	1824827	14	8
1787751	13	15	1824839	32	32
1792748	19	28	1824840	27	10
1792839	51	33	1824842	21	9

5B. Inhibición en dosis única de LPA humano en ratones transgénicos con LPA

Los dúplex oligoméricos descritos anteriormente se analizaron por sus efectos sobre la proteína apo(a) en ratones transgénicos con LPA humano (descritos en este documento anteriormente). Cada grupo de 3 ratones transgénicos hembra con LPA recibieron una sola inyección subcutánea del compuesto dúplex oligomérico a una dosis de 3 mg/kg. Un grupo de 3 ratones transgénicos hembra con LPA recibió una única inyección subcutánea de PBS. El plasma sanguíneo se recolectó 1 día antes del tratamiento y a las 6 semanas posteriores al tratamiento, en el día 42, y los niveles de proteína apo(a) se analizaron mediante ensayo ELISA con el kit Abcam ELISA (ab212165). Los resultados se promediaron para cada grupo de ratones y se presentan en la Tabla 12 como porcentaje de proteína apo(a), en relación con la cantidad de proteína apo(a) presente al inicio (% inicial).

Tabla 12: Reducción de los niveles de proteína apo(a) en ratones transgénicos con LPA

N.º de compuesto	Proteína apo(a) en plasma (% inicial)
PBS	125
1858685	18
1859018	7
1859347	18
1859802	6
1861909	4
1861910	2

5C. Duración de la inhibición de LPA humano en ratones transgénicos

Los dúplex oligoméricos y el compuesto comparador núm. 1787751 fueron analizados por sus efectos sobre el ARNm de LPA y la proteína apo(a) en ratones transgénicos con LPA humanos. Cada grupo de 3 ratones transgénicos hembra con LPA recibieron una sola inyección subcutánea de dúplex oligomérico a una dosis de 3 mg/kg. Un grupo de 3 ratones transgénicos hembra con LPA recibió una única inyección subcutánea de PBS.

Para evaluar la duración de la acción de los dúplex oligoméricos sobre los niveles de proteína apo(a), se recogió plasma sanguíneo entre el día -3 y el día 1 antes del tratamiento y en varios puntos temporales como se indica en las Figuras 1-7 y se analizaron los niveles de proteína apo(a) utilizando un kit de ensayo de Randox

(Catálogo #LP2757) y un analizador químico clínico automatizado (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY) (véanse las Figuras 1A, 2A, 3A, 4A, 5A, 5B, 6A, 6B, 7A) o mediante ELISA con el kit ELISA de Abcam (ab212165) (véanse las FIGS 1B, 2B, 3B, 4B, 5B, 6B, 7B). Los resultados se promediaron para cada grupo de ratones y se presentan en las Figuras 1A-1B a Figuras 7A-7B como porcentaje de apo(a), en relación con la cantidad de apo(a) presente al inicio, como se midió previo al tratamiento (% inicial). N.C. indica valores que no se calcularon. En algunos casos, los valores estaban por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ). El símbolo “†” indica que una o más muestras estaban por debajo del LLOQ. N.D. indica valores que no pudieron determinarse, ya que todas las muestras estaban por debajo del LLOQ.

Los ratones fueron sacrificados en varios puntos temporales después de la inyección, como en el Día 28, Día 42, Día 84 o Día 126. En algunos casos (véase la FIG. 1C y la FIG. 2C), se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis cuantitativo por RTPCR en tiempo real del ARN de LPA utilizando el conjunto de cebador-sonda humano hAPO(a)12kBTS (descrito anteriormente en este documento). Los niveles de ARN de LPA se normalizaron con respecto al contenido total de ARN, medido mediante RIBOGREEN®. La reducción de ARN de LPA se presenta como porcentaje de ARN de LPA en relación con la cantidad de LPA en tejido a partir de animales de control con PBS (% de control). N.C. indica valores que no se calcularon.

Ejemplo 6: Tolerabilidad de dúplex oligoméricos

Se trataron ratones BALB/C de tipo salvaje (Laboratorio Charles River) con los compuestos oligoméricos descritos anteriormente y se evaluaron los cambios en los niveles de diversos marcadores químicos plasmáticos. Grupos de cuatro ratones BALB/C macho se inyectaron por vía subcutánea una vez a la semana durante dos semanas (para un total de tres tratamientos en los días 1, 7 y 14) con 30 o 100 mg/kg de compuesto oligomérico como se describe en las tablas 13A-13D siguientes. Un grupo de cuatro ratones BALB/C macho se inyectó con PBS. Se les practicó eutanasia a los ratones el día 21.

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos modificados sobre la función hepática, se midieron los niveles plasmáticos de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) el día en que se sacrificó a los ratones (día 21) utilizando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY). Los resultados se promediaron para cada grupo de ratones y se presentan en la Tabla 13 a continuación. Cada experimento se identifica en subtablas 13A-13D separadas a continuación. Los compuestos adicionales 1840202, 1841133, 1841134, 1841135 y 1841136, probados de forma similar a 100 mg/kg en experimentos separados, se toleraron bien y no mostraron marcadores químicos plasmáticos elevados (datos no mostrados). El compuesto 1840071 se evaluó de manera similar tratando grupos de ratones una vez a la semana durante cinco semanas (para un total de seis tratamientos) con 100 mg/kg, y se midieron la ALT y la AST plasmáticas el día 21 y el día en que se sacrificó a los ratones (día 42); y el compuesto 1840071 se toleró bien y no produjo ALT ni AST elevadas (datos no mostrados).

Tabla 13: Marcadores químicos plasmáticos en ratones BALB/C 13A.

N.º de compuesto	Dosis (mg/kg)	Química clínica de plasma	
		ALT (U/L)	AST (U/L)
PBS	-	22	70
1792749	30	149	199
	100	162	194

13B.**13C.**

N.º de compuesto (100 mg/kg)	Química clínica de plasma	N.º de compuesto (100 mg/kg)	Química clínica de plasma	
	ALT (U/L)		ALT (U/L)	AST (U/L)
PBS	22	PBS	27	61
1792748	29	1839410	26	39
1824842	26	1839411	28	47
1820737	956	1839412	29	76

13D.

N.º de compuesto (100 mg/kg)	Química clínica de plasma	
	ALT (U/L)	AST (U/L)
PBS	41	55
1841126	93	249
1841127	27	62
1841137	37	70
1840201	135	133
1840453	90	145
1840454	179	315
1841128	19	40
1841129	21	39
1840892	69	64
1840893	30	43
1841097	395	218
1841125	30	57

Ejemplo 7: Inhibición del plasminógeno humano

- 5 Los compuestos oligoméricos seleccionados de los ejemplos anteriores se ensayaron a diversas dosis en células Huh-7 en una serie de experimentos realizados en las mismas condiciones de cultivo para determinar los efectos sobre el ARN del plasminógeno (PLG). Los resultados se muestran en la Tabla 14, con diferentes experimentos en cada una de las subtablas 14A/14B a 14D. En cada uno

de los experimentos separados, las células Huh-7 se sembraron a una densidad de 30.000 células/pocillo y se trataron mediante electroporación de 24 horas a 160 V con diez diluciones seriadas de compuestos oligoméricos que oscilaban entre 20.000 nM y 0,00002 nM (Tabla 14A/14B y 14D) y 16.000 nM y 0,0016 nM (Tabla 14C). Tras un periodo de tratamiento de 24 horas, se aisló el ARN total de las células y se midieron los niveles de ARN de PLG mediante RTPCR cuantitativa en tiempo real. Se usaron los conjuntos cebador-sonda de PLG humano RTS3442 (secuencia directa ACCATGTCTGGACTGGAATGC (SEQ ID NO: 121); secuencia inversa CTTCTTCAGGTTCTTGTGGAAAT (SEQ ID NO: 122); secuencia de sonda ACTCTCAGAGCCACACGCTCATGG (SEQ ID NO: 123)) y RTS3443 (secuencia directa GCGGTGGGAGTACTGTAAGATACC (SEQ ID NO: 124); secuencia inversa GTGCTGTGGGAGCCAATTG (SEQ ID NO: 125); secuencia de sonda CTGTGACTCCTCCCCAGTATCCACGGA (SEQ ID NO: 126)) para medir los niveles de ARN como se describió anteriormente. Los niveles de ARN de PLG se normalizaron con respecto al contenido total de ARN, medido mediante RIBOGREEN®.

El Compuesto Núm. 1744547, dirigido al ARN de ACTN1, se incluyó en los experimentos como control, y se evaluó el efecto sobre los niveles de ARN de ACTN1. El compuesto núm. 1744547 comprende el compuesto antisentido núm. 1744535 (SEQ ID NO: 127), que tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de TAAGUGAGCUAGCAAACACACAU, un motivo de azúcar (de 5' a 3') de efyyyfyyyyyyfyfyyyyyy, y un motivo de enlace internucleósido (de 5' a 3') de ssooooooooooooooooooss; y el compuesto sentido n.º 1744544 (SEQ ID NO: 128) que tiene una secuencia de nucleobases (de 5' a 3') de GUGUGUUUGCUAGCUCACUUA; un motivo de azúcar (de 5' a 3') de yyyyyyfyyfyyfyyyyyy, y un motivo de enlace internucleósido (de 5' a 3') de ssooooooooooooooooooss; 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 cEt, y en donde cada "s" representa un enlace internucleósido fosforotioato, y cada "o" representa un enlace internucleósido fosfodiéster; y el Compuesto oligonucleótido sentido Núm. 1744544 tiene una fracción HPPO-GalNAc conjugada con el extremo 3' del oligonucleótido mediante un enlace fosfodiéster. Los niveles de ARN de ACTN1 se midieron mediante RTPCR cuantitativa en tiempo real usando un conjunto cebador-sonda HTS5001 (secuencia directa CAATATGGCGGGCACCAA (SEQ ID NO: 129); secuencia inversa GGTCCCATTTGCCATTGATC (SEQ ID NO: 130); secuencia de sonda CCCTACACAACCATCACGCCTCAGG (SEQ ID NO: 131)). Los niveles de ARN de ACTN1 se normalizaron con respecto al contenido total de ARN, medido mediante RIBOGREEN®.

Se midió el ARN de PLG y se determinó como porcentaje del ARN de PLG en células de control no tratadas (%UTC). Además de la muestra de control tratada con el compuesto dirigido a ACTN1 indicado en los resultados de la Tabla 14, también se midió el ARN de ACTN1 como controles internos en muestras tratadas con compuestos dirigidos a LPA, y no se detectó ninguna reducción en el ARN de ACTN1 (datos no mostrados). El valor IC₅₀ de cada oligonucleótido modificado se calculó mediante el software GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, San Diego, CA) y se

presenta en la Tabla 14. "N.C." representa valores de IC_{50} que estaban por encima de la concentración más alta evaluada (16 mM o 20 mM). En las Figuras 8A-8B se muestran resultados ilustrativos de compuestos que demuestran una reducción de PLG y una reducción no significativa de PLG. La Figura 8A muestra los resultados de los niveles de PLG medidos después del tratamiento con el compuesto 1826573; y la Figura 8B muestra los resultados de los niveles de PLG medidos después del tratamiento con el compuesto 1840071.

Los compuestos 1841133, 1841125, 1840892, 1841134, 1841126, 1840893, 1840201, 1841135, 1841127, 1841023, 1840202, 1841136, 1841128, 1841095, 1840453, 1841137, 1841129, 1841097, 1840454, 1829960 y 1829956 se evaluaron en experimentos similares a los representados en la Tabla 14C, en condiciones ligeramente variadas de electroporación durante 24 horas de células sembradas a una densidad de 25.000 células/pocillo; y los compuestos que demostraron una inhibición significativa del ARN del LPA no demostraron una actividad significativa de reducción del ARN del PLG, con la excepción del 1829956 que demostró una reducción ligeramente mayor del ARN del PLG que en el experimento de la Tabla 14C (datos no mostrados).

Tabla 14: Reducción del ARN de PLG humano

14A.

Conjunto cebador sonda	Número de compuesto	PLG IC_{50} (μ M)
RTS34 42	1831895	0,09
	1831890	1,73
	1831898	N.C.
	1829960	N.C.
	1831897	N.C.
	1829955	0,59
	1831896	0,48
	1829956	N.C.
	1829951	0,09
	1829962	N.C.
	1829952	0,7
	1829957	0,77
	1826328	3,21
	1829961	N.C.
	1831892	3,02
Conjunto cebado	Número de compuesto	PLG IC_{50} (μ M)

14B.

Conjunt o cebador sonda	Número de compue sto	PLG IC_{50} (μ M)
RTS344 3	1831895	0,08
	1831890	0,58
	1831898	N.C.
	1829960	N.C.
	1831897	N.C.
	1829955	0,25
	1831896	0,21
	1829956	N.C.
	1829951	0,1
	1829962	N.C.
	1829952	N.C.
	1829957	0,24
	1826328	1,03
	1829961	N.C.
	1831892	2,43
Conjunt o cebador sonda	Número de compue sto	PLG IC_{50} (μ M)

r sonda					
RTS34 42	1829959	N.C.	RTS344 3	1829959	N.C.
	1829963	N.C.		1829963	N.C.
	1787751	N.C.		1787751	N.C.
	1792748	N.C.		1792748	N.C.
	1824840	0,05		1824840	0,13
	1820737	N.C.		1820737	N.C.
	1839407	0,44		1839407	1,12
	1826573	0,33		1826573	0,76
	1839408	0,28		1839408	1,21
	1839410	N.C.		1839410	N.C.
	1839411	N.C.		1839411	N.C.
	1839409	0,19		1839409	0,11
	1839412	N.C.		1839412	N.C.
	1744547	N.C.		1744547	N.C.
HTS50 01	1744547	0,14			

14C

Conjunto cebador sonda 1	Número de compuesto	PLG IC ₅₀ (μM)		Conjunto cebador sonda	Número de compuesto	PLG IC ₅₀ (μM)
RTS3442	1792749	N.C.		RTS3442	1840071	N.C.
	1824842	N.C.			1744547	N.C.
	1826328	16,66		RTS3443	1840071	N.C.
	1787751	N.C.			1744547	N.C.
				HTS5001	1744547	0,049

14D**5 Ejemplo 8: Reducción de LPA humano en ratones transgénicos con LPA**

Los dúplex oligoméricos se analizaron junto con los compuestos comparadores o sustitutos para detectar efectos sobre el mRNA de LPA y proteína apo(a) en ratones transgénicos con LPA humano (descritos en este documento anteriormente). Cada grupo de 4 ratones transgénicos hembra con LPA recibieron una sola inyección subcutánea del compuesto dúplex oligomérico a varias dosis, como se indica. Un grupo de 4 ratones transgénicos hembra con LPA recibió una única inyección subcutánea de PBS como control negativo.

El Compuesto AD03851 es un compuesto dirigido a LPA divulgado anteriormente en la publicación de solicitud de patente internacional núm. WO2017/059223, que se incorpora a este documento mediante referencia. El Compuesto Núm. 1851494 es un sustituto para el compuesto LPA-3291-M1, un compuesto en horquilla fragmentado dirigido al LPA previamente divulgado en la publicación de solicitud de patente internacional núm. WO2022/032288, que se

incorpora a este documento por referencia, y difiere del LPA-329-M1 en dos cambios: primero, el Compuesto Núm. 1851494 comprende una fracción de vinil fosfonato en el extremo 5' del oligonucleótido antisentido, mientras que el LPA-329-M1 comprende una fracción de metil metilen fosfonato (MeMOP) en el extremo 5' del oligonucleótido antisentido; y segundo, el Compuesto Núm. 1851494 comprende un conjugado THA-GalNAc (como se describe en este documento) en el extremo 5' del oligonucleótido sentido, mientras que LPA-329-M1 comprende nucleósidos de adenosina 2'-GalNAc (AdemA) en las posiciones 28, 29 y 30 del oligonucleótido sentido.

El ARN de LPA y la proteína apo(a) se evaluaron antes y después del tratamiento para determinar los efectos dependientes de la dosis de los compuestos. Los resultados se muestran en las Figuras 9A-9D. Los ratones se sacrificaron 2 semanas después del tratamiento, y se extrajo ARN del tejido hepático para el análisis cuantitativo por RTPCR en tiempo real del ARN de LPA utilizando el conjunto de cebador-sonda humano hAPO(a)12kBTs (descrito anteriormente). Los niveles de ARN de LPA se normalizaron con respecto al contenido total de ARN, medido mediante RIBOGREEN®. La reducción de ARN de LPA se presenta en la FIG. 9A y FIG. 9C como porcentaje de ARN de LPA en relación con la cantidad de ARN de LPA en tejido a partir de animales de control con PBS (% de control). Se calcularon ED50 y se presentan en la Tabla 15. Para la evaluación de los niveles de proteína apo(a), el plasma sanguíneo se recolectó 1 día antes del tratamiento en el día -1 y en el día 14 cuando los ratones se sacrificaron. Los niveles de proteína apo(a) se analizaron mediante ensayo ELISA con el kit Abcam ELISA (ab212165). Los resultados se promediaron para cada grupo de ratones y se presentan en la FIG. 9B y FIG. 9D como porcentaje de proteína apo(a) en relación con la cantidad de proteína apo(a) presente al inicio (% inicial). Se calcularon ED50 y se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15: Reducción de LPA y efecto sobre los niveles de apo(a) en ratones transgénicos con LPA

N.º de compuesto	ED50 de ARN de LPA de hígado (mg/kg)	ED50 de proteína apo(a) en plasma (mg/kg)
1839410	0,05	0,01
1840071	0,20	0,03
1851494	0,05	0,05
AD03851	0,09	0,11

Ejemplo 9: Reducción de LPA humano en ratones transgénicos con LPA, duración de la acción

Los dúplex oligoméricos y los compuestos comparadores se analizaron por sus efectos sobre la proteína apo(a) en ratones transgénicos con LPA humano (descritos en este documento anteriormente). El Compuesto AD03851, un compuesto dirigido a LPA se divulgó anteriormente en la publicación de solicitud de patente internacional núm. WO2017/059223, que se incorpora a este documento mediante referencia. El Compuesto C21S es un sustituto para el Conjugado 21, un compuesto dirigido a LPA previamente divulgado en la publicación de solicitud de patente internacional núm. WO2020/099476, que se incorpora a este documento

mediante referencia, y difiere del Conjugado 21 en que el C21S tiene un ligando GalNAc3 diferente conjugado al ARNip que el Conjugado 21.

Cada grupo de 3-9 ratones transgénicos hembra con LPA recibieron una sola inyección subcutánea del compuesto a varias dosis. Un grupo de 3-4 ratones transgénicos hembra con LPA recibió una única inyección subcutánea de PBS como control negativo. La duración de la acción de los compuestos se evaluó midiendo los niveles de proteína apo(a) en el tiempo, después de la administración del compuesto. El plasma sanguíneo se recolectó 1 día antes del tratamiento en el día -1 y en varios momentos, y los niveles de proteína apo(a) se analizaron mediante ensayo ELISA con el kit Abcam ELISA (ab212165). Los resultados se promediaron para cada grupo de ratones y se presentan en las Figuras 10A-10D y las Figuras 11A-11D. Las Figuras 10A-10D muestran los resultados de una única dosis de 3 mg/kg del compuesto en el tiempo como porcentaje de proteína apo(a), en relación con la cantidad de proteína apo(a) presente al inicio (% inicial). Las Figuras 10C y 10D muestran los resultados de un experimento en dos gráficos separados debido a la cantidad de compuestos. En algunos casos, los valores estuvieron por debajo del nivel de cuantificación (LLOQ), los valores no se calcularon o los valores no se determinaron. En algunos casos, los valores estuvieron por debajo del nivel de cuantificación (LLOQ), los valores no se calcularon o los valores no se determinaron. Las Figuras 11A-11D muestran los resultados de varias dosis de compuestos en el tiempo como porcentaje de proteína apo(a), en relación con la cantidad de proteína apo(a) presente al inicio (% inicial).