

REIVINDICACIONES

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 reivindicación 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 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 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 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 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.

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 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 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 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 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 reivindicación 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 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 reivindicaciones 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 modificada 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';

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 reivindicaciones 1-5, en donde un nucleósido modificado del primer oligonucleótido modificado que comprende un flúor comprende una fracción de azúcar o sustituto de azúcar 3'-fluoro-hexitol.

7. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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.

8. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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 reivindicación 8, en donde el uno o más 2'-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:

- 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
- 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 independientemente de uno de los nucleósidos noveno, décimo y/o decimoprimeros contando desde el extremo 5' del segundo oligonucleótido modificado.

10. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

11. El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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 nucleósidos modificados, en donde uno es una inosina y uno es una adenosina (AI o IA).

12. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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 reivindicación 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 reivindicaciones 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.

16.El dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 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.

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

20. El dúplex oligomérico de la reivindicación 1, en donde el primer oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado independientemente de uno de efyfyyfyyyyyyfyfyyyyyy, yfyfyyfyyyyyyfyfyyyyyy, efyfydyeyyydydyfyyee, efyfydyfyyfyyfyyfyyee, efyfydyeyyyfyfyyfyyee, ehyyfyfyyyyfyfyyfyyee, y ehyyfyfyyeyyyfyfyyfyyee, 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 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'-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 reivindicación 1, en donde el primer oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado independientemente de uno de efyyyyfyyyyyyfyfyyyyyyy,

yffffffffffyfyyyyyy, effffdyeyyydydyyyyyee, effffdyffffffyfyyyyyyee, effffdyeyyyyfyyyyyyee, ehyyfyyyyyfyyyyyyee, y ehyyfyeyyyyfyyyyyyee, 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/o el segundo oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado independientemente de uno de yffffffffyyyyyyyyyy y eeyyyyyffyyyyyyee, 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.

22. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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: effffffffffyfyyyyyy y yffffffffyyyyyyyyyy; yffffffffffyfyyyyyy y yffffffffyyyyyyyyyy; effffdyeyyydydyyyyyee y eeyyyyyffyyyyyyee; effffdyffffffyfyyyyyyee y eeyyyyyffyyyyyyee; effffdyeyyyyfyyyyyyee y eeyyyyyffyyyyyyee; ehyyfyeyyyyfyyyyyyee y eeyyyyyffyyyyyyee; y ehyyfyyyyyfyyyyyyee y eeyyyyyffyyyyyyee.

23. El dúplex oligomérico de la reivindicación 1-3, en donde el primer oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado independientemente de uno de yffffffffffyfyyyyyy, effffdyeyyydydyyyyyee, effffdyffffffyfyyyyyyee, effffdyeyyyyfyyyyyyee, ehyyfyyyyyfyyyyyyee, ehyyfyeyyyyfyyyyyyee, effffffffffffyfyyyyyyee, effffffffffyfyyyyyyee, effffffeyyyyfyyyyyyee, efffffyeyyyyfyyyyyyee, effffxxyyyyfyyyyyyee, effffxxyyyyfyyyyyyee, y effffxyyyyfyyyyyyee, y/o el segundo oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado independientemente de uno de eeyyyyyffyyyyyyee, yffffffffyyeyyyyy, eeyyyyyffyyeyyyyyee, eeyyydyffyyeyyyyyee, eeyyydyffyyeyyyyyee, eeyyyhffyyeyyyyyee, eeyyyfhffyyeyyyyyee, eeyyyffhyeyyyyyee, eeyyyfxffyyeyyyyyee, eeyyyffxyeyyyyyee, y eeyyyxfyyeyyyyyee; 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 las modificaciones 0, 1 o 2 son idénticas al motivo de azúcar.

24. El dúplex oligomérico de la reivindicación 1-3, en donde el primer oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado independientemente de uno de effffdyeyyydydyyyyyee, effffffffffffyfyyyyyyee, effffffffffyfyyyyyyee, effffxxyyyyfyyyyyyee, y effffxxyyyyfyyyyyyee, y/o el segundo oligonucleótido modificado comprende un motivo de azúcar modificado seleccionado independientemente de uno de eeyyyyyffyyeyyyyyee y eeyyydyffyyeyyyyyee; 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 las modificaciones 0, 1 o 2 son idénticas al motivo de azúcar.

[illegible]

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

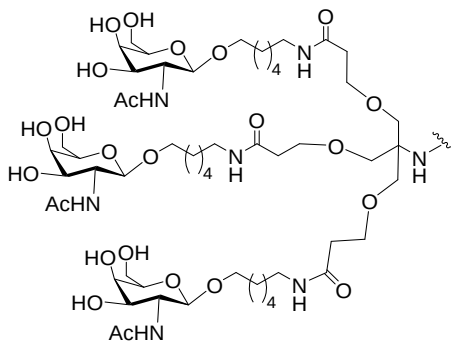
27. El dúplex oligomérico de la reivindicación 26, en donde el dúplex oligomérico comprende una fracción conjugada que se une al receptor de asialoglicoproteína (ASGPR).

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

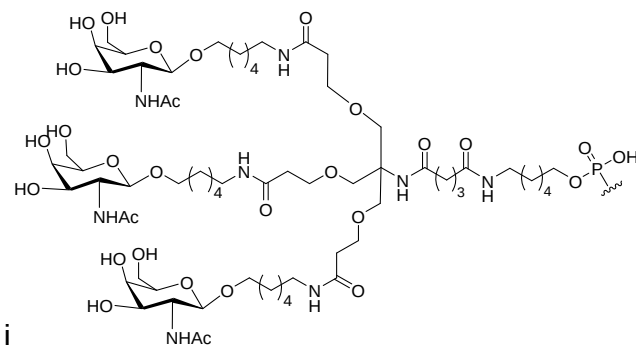
29. El dúplex oligomérico de la reivindicación 28, en donde la fracción conjugada GalNAc se selecciona de la Tabla A.

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

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



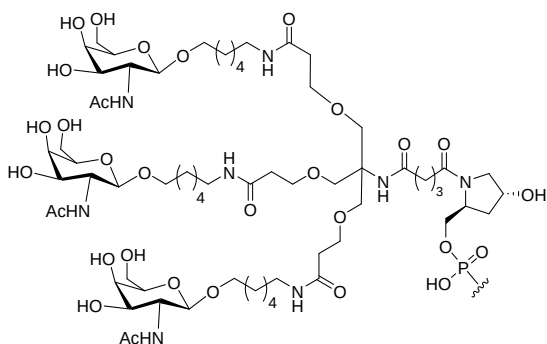
32. El dúplex oligomérico de la reivindicación 30, en donde el grupo conjugado tiene la estructura:



i

o

ii



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

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

34. El dúplex oligomérico de la reivindicación 30, en donde el grupo conjugado está conjugado al extremo 5' y/o al extremo 3' del oligonucleótido modificado.

35. El dúplex oligomérico de la reivindicación 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.

36. El dúplex oligomérico de la reivindicación 30, en donde el enlazador conjugado del grupo conjugado es escindible.

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

38. El dúplex oligomérico de la reivindicación 32, en donde el conjugado que tiene la estructura (i), o un ion o sal de este está unido al nucleósido 5'-terminal;

y/o en donde el conjugado que tiene la estructura (ii) o un ion o sal de este está unido al nucleósido 3'-terminal del oligonucleótido modificado.

39. Un dúplex oligomérico que comprende i) un primer compuesto oligomérico que comprende un 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 nucleobases contiguas 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: efyyfyfyyyyyfyyfyyyyy, yfyyfyfyyyyyfyyfyyyyy, efyydyeyyyydydyyyyee, efyydyfyyyyfyfyyyyee, efyydyeyyyyfyfyyyyee, ehyyfyfyyyyfyfyyyyee, y ehyyfyeyyyyfyfyyyyee, 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'-fluorohexitol, 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 de uno de yyyyyfyfffyfyyyyyyy y eeyyyyyfyfyyyyyyee, 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 reivindicación 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 reivindicación 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 reivindicación 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 reivindicación 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

179277 8	1792688	1792677
179277 9	1792689	1792679
179280 8	1792699	1792679
179280 9	1792698	1792677
179282 5	1792704	1792669
179283 8	1792709	1792679
179283 9	1792708	1792677
179285 5	1792714	1792669
179286 7	1792718	1792677
179286 9	1792719	1792679
182072 8	1814997	1814995
182073 1	1814997	1814996
182073 4	1814998	1814995
182073 7	1814998	1814996
182482 7	1819834	1819832
182483 9	1819835	1819832
182484 0	1819834	1819833
182484 2	1819835	1819833
182632 8	1819834	1792677
182633 1	1819835	1792677
182633 7	1814997	1792679
182634 0	1814998	1792679
182634 3	1792678	1814995

182995 6	1819835	1821835
182995 7	1819835	1821836
182995 8	1819835	1821834
182995 9	1792676	1821832
182996 0	1792676	1821829
182996 1	1792676	1821833
182996 2	1792676	1821830
182996 3	1792676	1821669
182996 4	1792676	1821831
182996 5	1792676	1821834
182996 6	1792676	1821835
182996 7	1792676	1821836
183189 0	1826580	1792677
183189 2	1826581	1792677
183189 5	1826580	1819833
183189 6	1826581	1819833
183189 7	1826582	1814996
183189 8	1826583	1814996
183940 7	1839388	1826559
183940 8	1839376	1826559
183940 9	1839378	1826559
183941 0	1839377	1814996
183941 1	1839379	1814996

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
1843480	1792676	1841096
1843481	1792676	1841271
1843482	1792676	1841369
1858685	1838442	1838377
1859018	1838443	1838389
1859347	1838444	1838390
1859802	1838445	1838392
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 ehyyyfyeyyyyfyfyyyyyee Y ss000000000000000000ss,
- ii efyydyeyyyydydyyyyyee Y ss000s0000000s0s0000ss,
- iii efyyyyyyyyyyfyfyyyyyee Y ss000000000000000000ss,
- iv efyyfyfyyyyyyfyfyyyyyee Y ss000000000000000000ss,
- v efyyyyyeyyyfyfyyyyyee Y ss000000000000000000ss,
- vi efyyfyeyyyfyfyyyyyee Y ss000000000000000000ss,
- vii efyyxfyyyyyyfyfyyyyyee Y ss000000000000000000ss,
- viii efyyxfyyyyyyfyfyyyyyee Y ss000000000000000000ss,

o

- ix efyyxyfyyyyfyfyyyyyee 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 eeyyyyyffyyyyyyee Y ss0000000s00000000ss,
- ii yyyyyyyffyyeyyyyyy Y ss000000000000000000ss,
- iii eeyyyyyffyyeyyyyyee Y ss000000000000000000ss,
- iv eeyyyyydffyyeyyyyyee Y ss000000s000000000ss,
- v eeyyyyyfdfyyeyyyyyee Y ss0000000s00000000ss,
- vi eeyyyyyffdyeyyyyyee Y ss00000000s0000000ss,
- vii eeyyyyyhffyyeyyyyyee Y ss000000000000000000ss,
- viii eeyyyyyfhfyyeyyyyyee Y ss000000000000000000ss,
- ix eeyyyyyffhyeyyyyyee Y ss000000000000000000ss,
- x eeyyyyyfxfyeyyyyyee Y ss000000000000000000ss,
- xi eeyyyyyffxyeyyyyyee Y ss000000000000000000ss,
- xii eeyyyyyxffyeyyyyyee Y ss000000000000000000ss.

o

50. Un dúplex oligomérico que comprende A y B:

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

vP-

TesGfsGyoAyoGyoUdsAyoUyoGeoUyoGyoCyoCyoUdsCyoGdsAyoUyoAyoAyoCysAesAe (SEQ ID NO: 5),

vP-

TesCfsCyoUyoCyoGdsAyoUyoAeoAyoCyoUyoCyoUdsGyoUdsCyoCyoAyoUyoUysAesAe (SEQ ID NO: 6),

vP-

TesGfsCyoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGfoUyoCyoCyoAyoUysAesAe (SEQ ID NO: 15),

vP-

TesGfsCyoCyoUyoCfoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUysAesAe (SEQ ID NO: 16),

vP-

TesGfsGyoAyoGyoUyoAyoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGfoAyoUyoAyoAyoCysAesAe (SEQ ID NO: 17),

vP-

TesGfsGyoAyoGyoUfoAyoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCysAesAe (SEQ ID NO: 18),

vP-

TesGfsGyoAyoGyoUyoAyoUyoGeoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGfoAyoUyoAyoAyoCysAesAe (SEQ ID NO: 19),

vP-

TesGfsGyoAyoGyoUfoAyoUyoGeoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCysAesAe (SEQ ID NO: 20),

vP-

TesGfsCyoCyoUyoCyoGyoAyoUeoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGfoUyoCyoCyoAyoUysAesAe (SEQ ID NO: 21),

vP-

TesGfsCyoCyoUyoCfoGyoAyoUeoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUysAesAe (SEQ ID NO: 22),

vP-

TesGfsGyoAyoGxoUfoAyoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCysAesAe (SEQ ID NO: 23),

vP-

TesGfsGyoAyoGyoUfoAyoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCysAesAe (SEQ ID NO: 24),

vP-

TesGfsGyoAyoGyoUxoAyoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUfoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCysAesAe (SEQ ID NO: 25),

vP-

TesGfsCyoCyoUyoCfoGxoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUysAesAe (SEQ ID NO: 26),

vP-

TesGfsCyoCyoUyoCxoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUysAesAe (SEQ ID NO: 27),

vP-

TesGfsCyoCyoUxoCfoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUys
AesAe (SEQ ID NO: 28),

vP-

TesUfsGyoCyoCyoUfoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUfoCyoUyoGyoUyoCyoCyoAys
AesAe (SEQ ID NO: 29),

vP-

TesUfsGyoCyoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUfoCyoUfoGyoUyoCyoCyoAys
AesAe (SEQ ID NO: 30),

vP-

TesGfsUyoGyoCyoCfoUyoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCfoUyoCyoUyoGyoUyoCyoCys
AesAe (SEQ ID NO: 31),

vP-

TesGfsUyoGyoCyoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCfoUyoCfoUyoGyoUyoCyoCys
AesAe (SEQ ID NO: 32),

vP-

TesAfsUyoGyoUyoGfoCyoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAfoAyoCyoUyoCyoUyoGyoUys
AesAe (SEQ ID NO: 33),

vP-

TesAfsUyoGyoUyoGyoCyoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAfoAyoCfoUyoCyoUyoGyoUys
AesAe (SEQ ID NO: 34),

vP-

TesGfsUyoAyoUyoGfoUyoGyoCyoCyoUyoCyoGyoAfoUyoAyoAyoCyoUyoCyoUys
AesAe (SEQ ID NO: 35),

vP-

TesGfsUyoAyoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUyoCyoGyoAfoUyoAfoAyoCyoUyoCyoUys
AesAe (SEQ ID NO: 36),

vP-

TesAfsGyoUyoAyoUfoGyoUyoGyoCyoCyoUyoCyoGfoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCys
AesAe (SEQ ID NO: 37),

vP-

TesAfsGyoUyoAyoUyoGyoUyoGyoCyoCyoUyoCyoGfoAyoUfoAyoAyoCyoUyoCys
AesAe (SEQ ID NO: 38),

vP-

TesUfsAyoAyoCyoUyoCyoUyoGyoUyoCyoCyoAyoUfoUyoAfoCyoCyoAyoUyoGys
AesAe (SEQ ID NO: 39),

vP-

TesAfsUyoAyoAyoCyoUyoCyoUyoGyoUyoCyoCyoAfoUyoUfoAyoCyoCyoAyoUys
AesAe (SEQ ID NO: 40),

vP-

TesUfsGyoUyoGyoCyoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAyoAfoCyoUfoCyoUyoGyoUyoCys
AesAe (SEQ ID NO: 41),

vP-

TesUfsGyoUyoGyoCfoCyoUyoCyoGyoAyoUyoAyoAfoCyoUyoCyoUyoGyoUyoCys
AesAe (SEQ ID NO: 42),

vP-

TesCfsUyoCyoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCyoUyoGfoUyoCfoCyoAyoUyoUyoAys
AesAe (SEQ ID NO: 43),

vP-

TesCfsUyoCyoGyoAfoUyoAyoAyoCyoUyoCyoUyoGfoUyoCyoCyoAyoUyoUyoAys
AesAe (SEQ ID NO: 44),

vP-

TesUfsCyoGyoAyoUyoAyoAyoCyoUyoCyoUyoGyoUfoCyoCfoAyoUyoUyoAyoCys
AesAe (SEQ ID NO: 45),

vP-

TesUfsCyoGyoAyoUfoAyoAyoCyoUyoCyoUyoGyoUfoCyoCyoAyoUyoUyoAyoCys
AesAe (SEQ ID NO: 46),

vP-

TesGfsAyoUyoAyoAyoCyoUyoCyoUyoGyoUyoCyoCfoAyoUfoUyoAyoCyoCyoAys
AesAe (SEQ ID NO: 47), y

vP-

TesUfsGyoCyoCyoUdsCyoGyoAeoUyoAyoAyoCyoUdsCyoUdsGyoUyoCyoCyoAys
sAesAe (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
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 químicas:

[THA-GalNAc]-

GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGyoGfsCfoAyoCyoAyoUyoAyoCyoUyoCysCesAe
(SEQ ID NO: 50),

[THA-GalNAc]-

AesAesUyoGyoGyoAyoCyoAyoGyoAfsGfoUyoUyoAyoUyoCyoGyoAyoGysGesAe
(SEQ ID NO: 51),

[THA-GalNAc]-

AysUysGyoGyoAyoCyoAyoGyoAfoGfoUfoUyoAyoUeoCyoGyoAyoGyoGysCysAy
(SEQ ID NO: 52),

[THA-GalNAc]-

AesUesGyoGyoAyoCyoAyoGyoAfoGfoUfoUyoAyoUeoCyoGyoAyoGyoGysCesAe
(SEQ ID NO: 53),

GysUysUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCysAy-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 54),

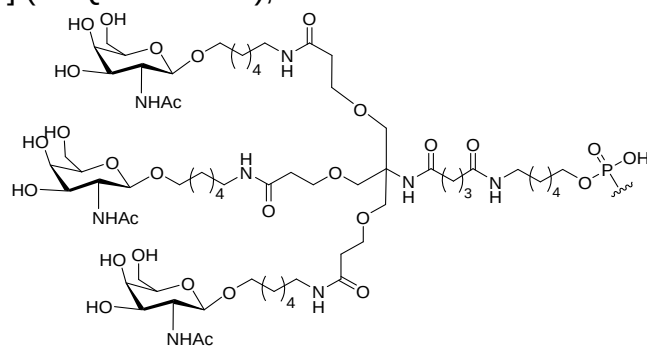
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 55),

[THA-GalNAc]-

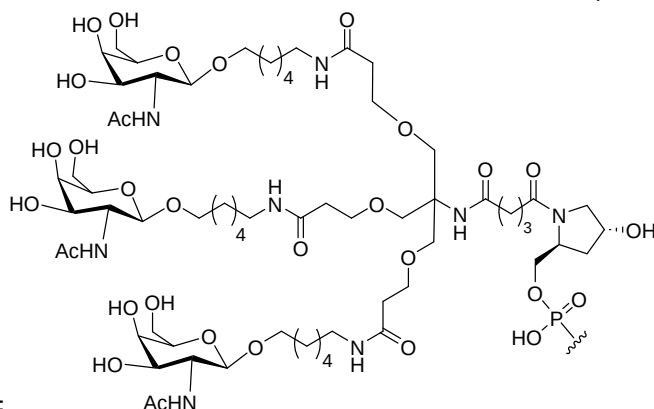
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe
(SEQ ID NO: 56),

GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGdsGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 57),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGdsCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 58),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoCdsAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 59),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGhoGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 60),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGhoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 61),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoChoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 62),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGxoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 63),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGxoGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 64),
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGxoGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe-
[HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 65),
[THA-GalNAc]-
GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGdsCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe
(SEQ ID NO: 66),
[THA-GalNAc]-
UesGesGyoAyoCyoAyoGyoAyoGfoUfoUfoAyoUyoCeoGyoAyoGyoGyoCysAesAe
(SEQ ID NO: 67),
[THA-GalNAc]-
GesGesAyoCyoAyoGyoAyoGyoUfoUfoAfoUyoCyoGeoAyoGyoGyoCyoAysCesAe
(SEQ ID NO: 68),
[THA-GalNAc]-
AesCesAyoGyoAyoGyoUyoUyoAfoUfoCfoGyoAyoGeoGyoCyoAyoCyoAysUesAe
(SEQ ID NO: 69),
[THA-GalNAc]-
AesGesAyoGyoUyoUyoAyoUyoCfoGfoAfoGyoGyoCeoAyoCyoAyoUyoAysCesAe
(SEQ ID NO: 70),
[THA-GalNAc]-
GesAesGyoUyoUyoAyoUyoCyoGfoAfoGfoGyoCyoAeoCyoAyoUyoAyoCysUesAe
(SEQ ID NO: 71),
[THA-GalNAc]-
CesAesUyoGyoGyoUyoAyoAyoUfoGfoGfoAyoCyoAeoGyoAyoGyoUyoUysAesAe
(SEQ ID NO: 72),
[THA-GalNAc]-
AesUesGyoGyoUyoAyoAyoUyoGfoGfoAfoCyoAyoGeoAyoGyoUyoUyoAysUesAe
(SEQ ID NO: 73),
[THA-GalNAc]-
GesAesCyoAyoGyoAyoGyoUyoUfoAfoUfoCyoGyoAeoGyoGyoCyoAyoCysAesAe
(SEQ ID NO: 74),

[THA-GalNAc]-
 UesAesAyoUyoGyoGyoAyoCyoAfoGfoAfoGyoUyoUeoAyoUyoCyoGyoAysGesAe
 (SEQ ID NO: 75),
 [THA-GalNAc]-
 GesUesAyoAyoUyoGyoGyoAyoCfoAfoGfoAyoGyoUeoUyoAyoUyoCyoGysAesAe
 (SEQ ID NO: 76),
 [THA-GalNAc]-
 UesGesGyoUyoAyoAyoUyoGyoGfoAfoCfoAyoGyoAeoGyoUyoUyoAyoUysCesAe
 (SEQ ID NO: 77),
 [THA-GalNAc]-
 GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoCdsAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe
 (SEQ ID NO: 78),
 [THA-GalNAc]-
 GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGdsGfoCfoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe
 (SEQ ID NO: 79),
 [THA-GalNAc]-
 GesUesUyoAyoUyoCyoGyoAyoGfoGfoChoAyoCyoAeoUyoAyoCyoUyoCysCesAe
 (SEQ ID NO: 81), y
 UesGesGyoAyoCyoAyoGyoAyoGyoUfsUfoAyoUyoCyoGyoAyoGyoGyoCysAesAe-
 [HPPO-GalNAc] (SEQ ID NO: 82); en donde:



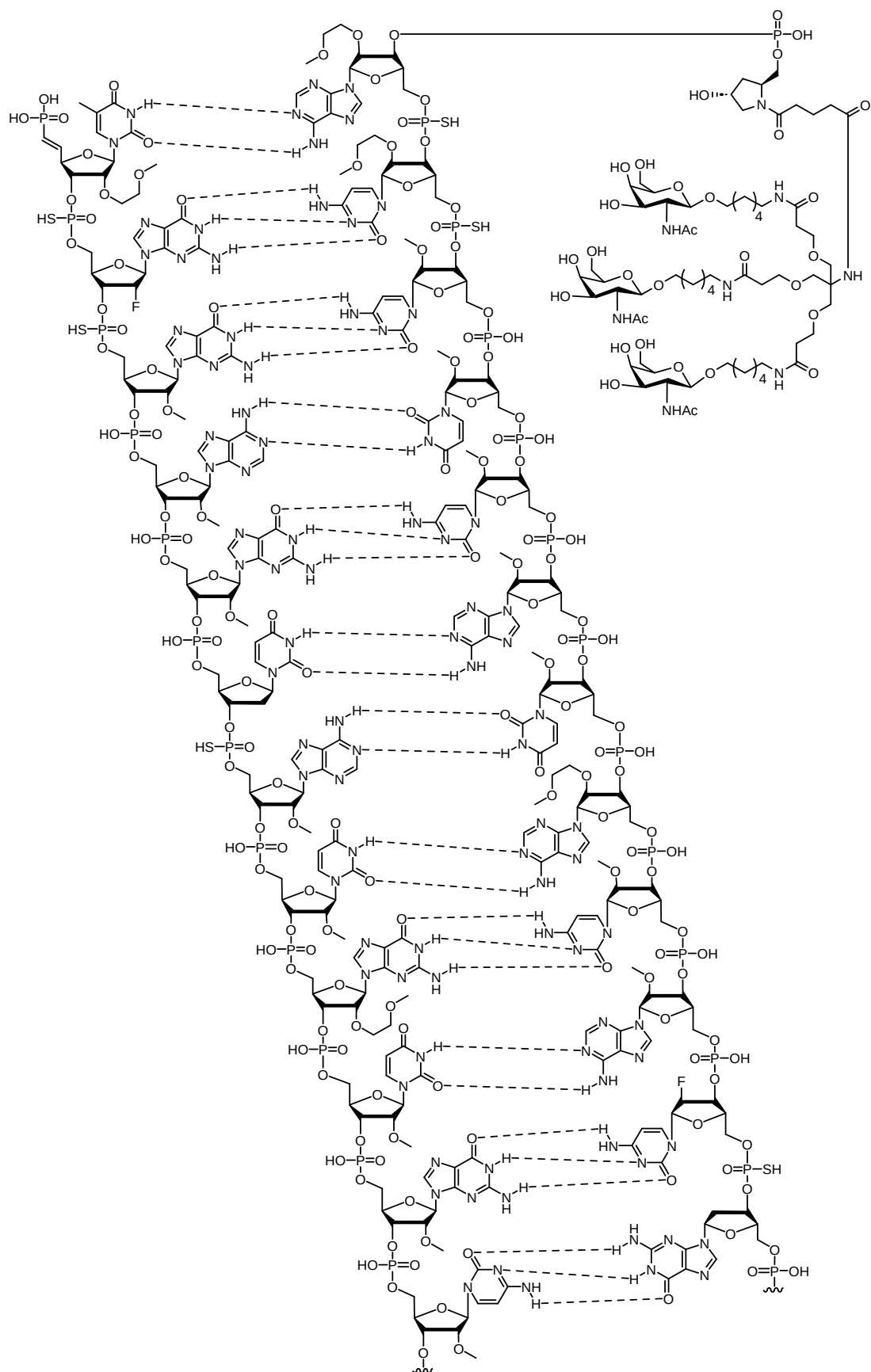
THA-GalNAc =

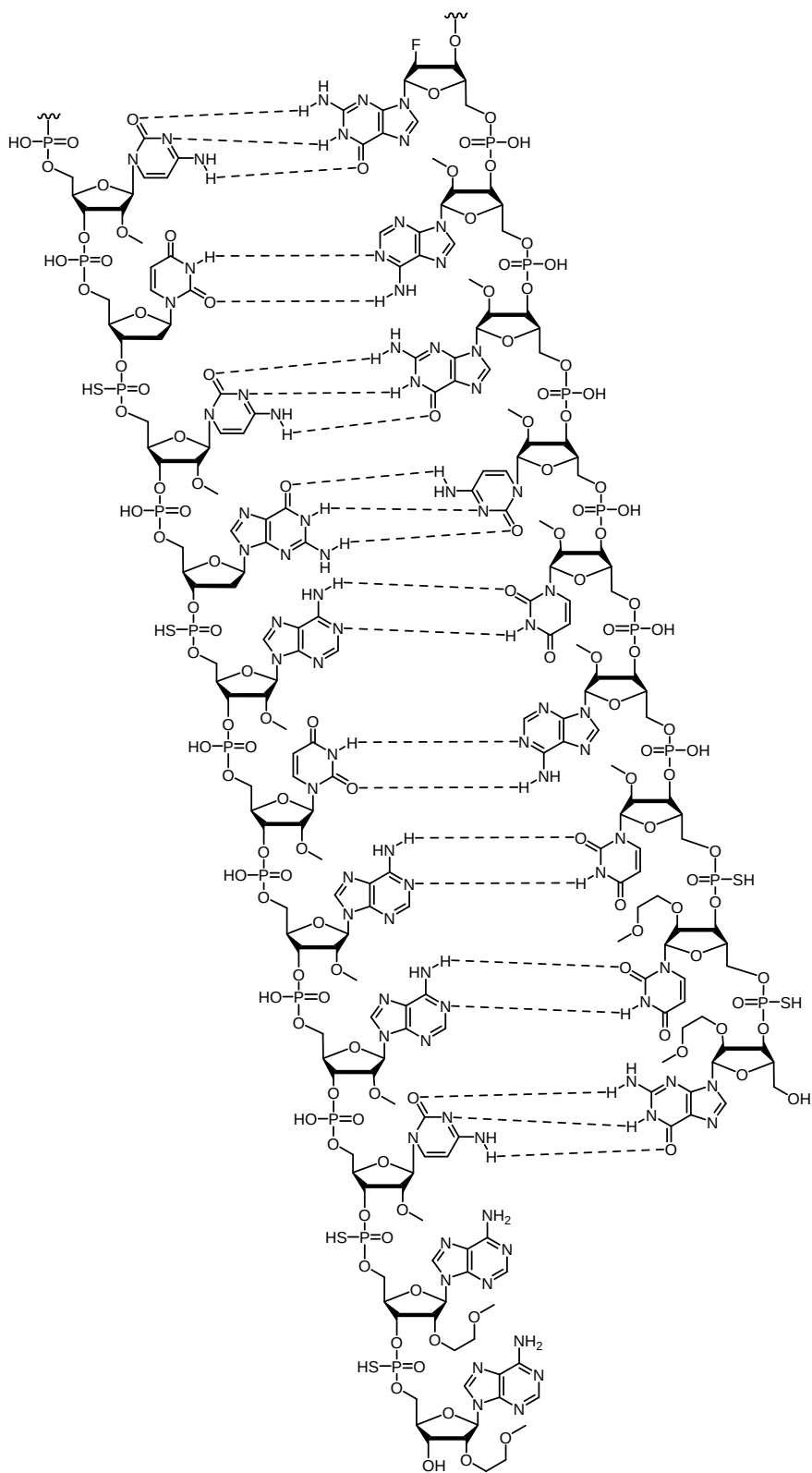


HPPO-GalNAc = , A = una nucleobase de adenina, C = una nucleobase de citosina, G = una nucleobase de guanina, T = una nucleobase de timina, U = una nucleobase de uracilo, d = una fracción de azúcar 2'-2'-β-D-desoxirribosilo, x = una fracción de azúcar 2'-β-D-

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.

51. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del Compuesto 1829960



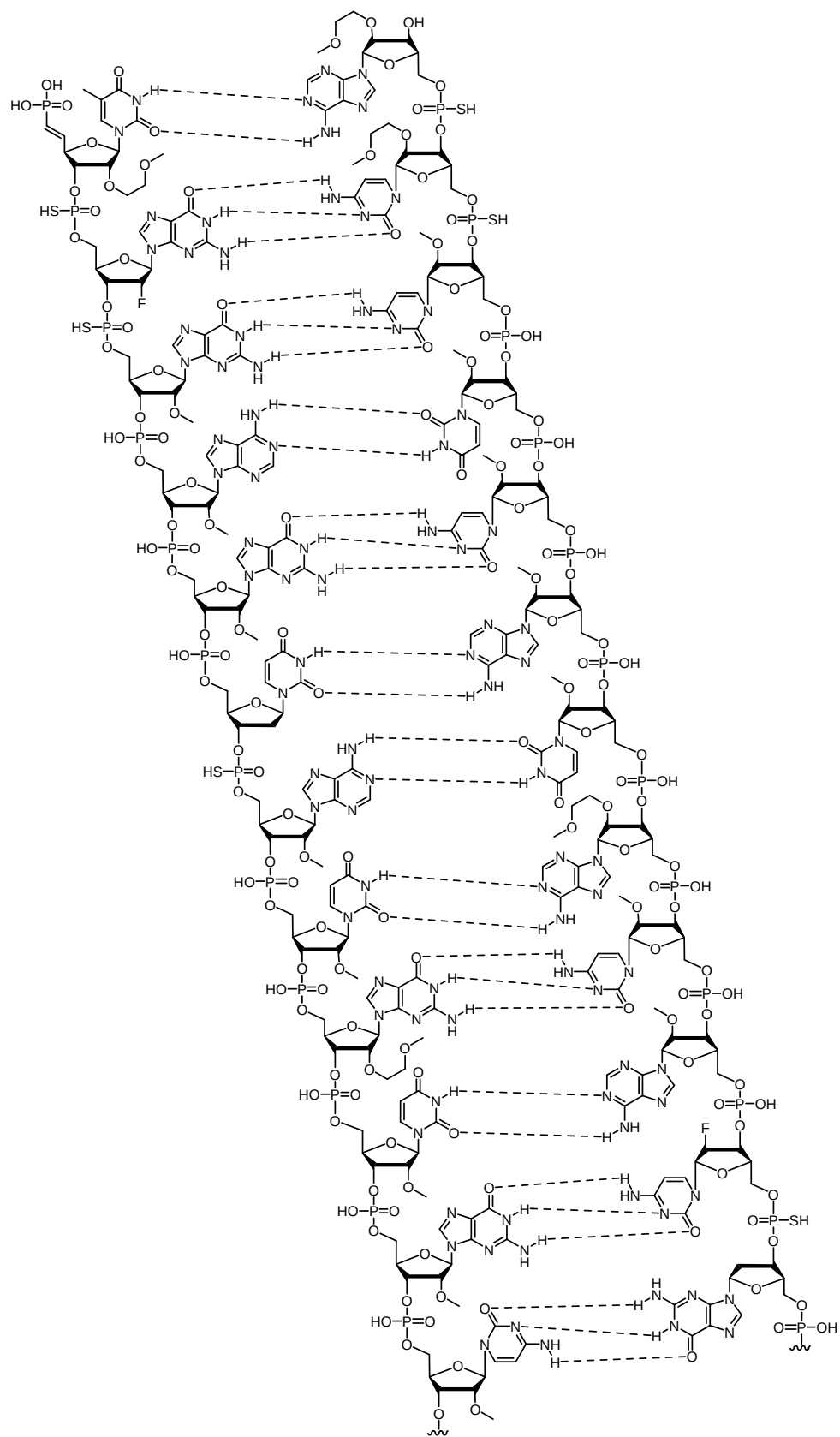


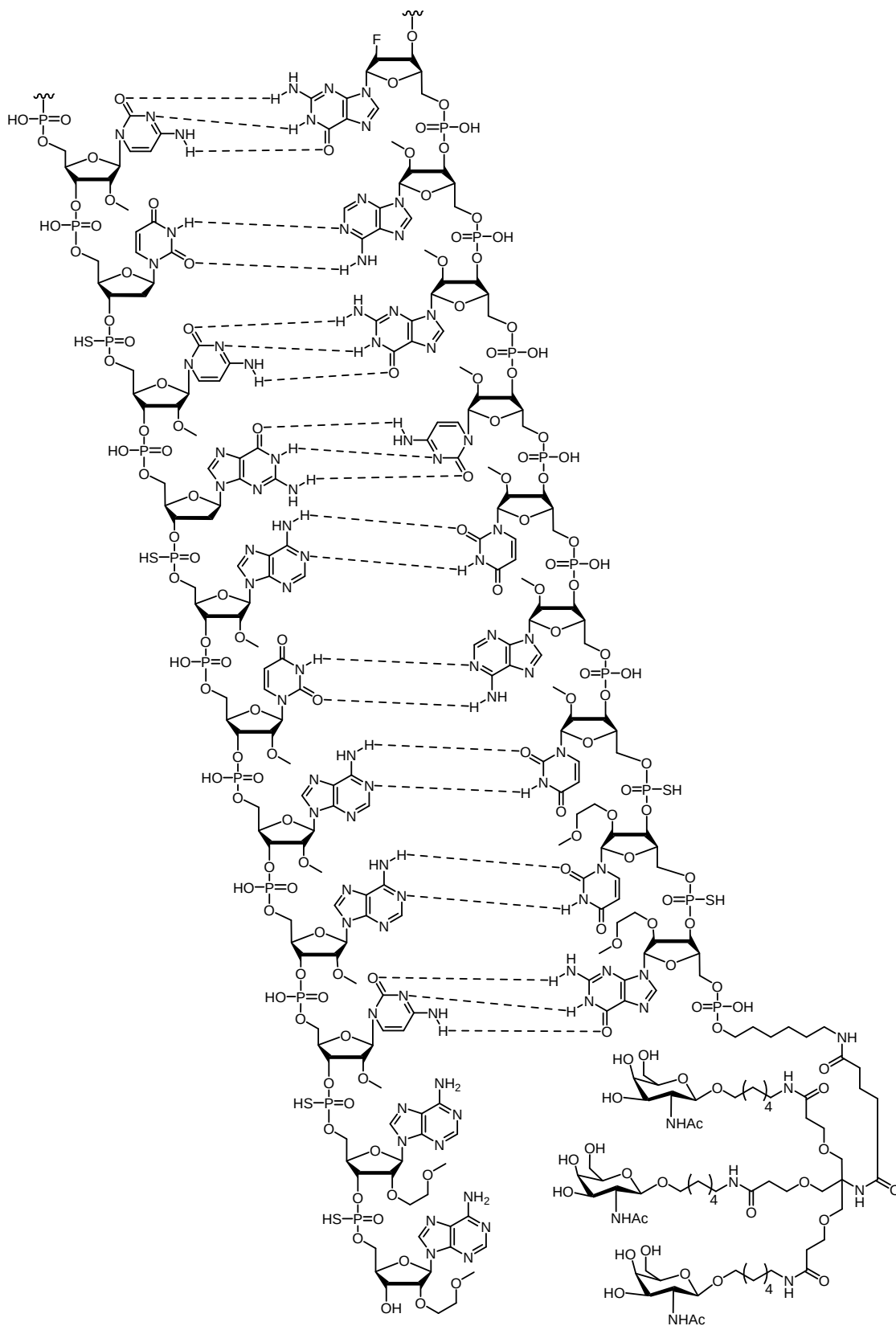
(SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 58), o un ion o sal de estos.

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

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



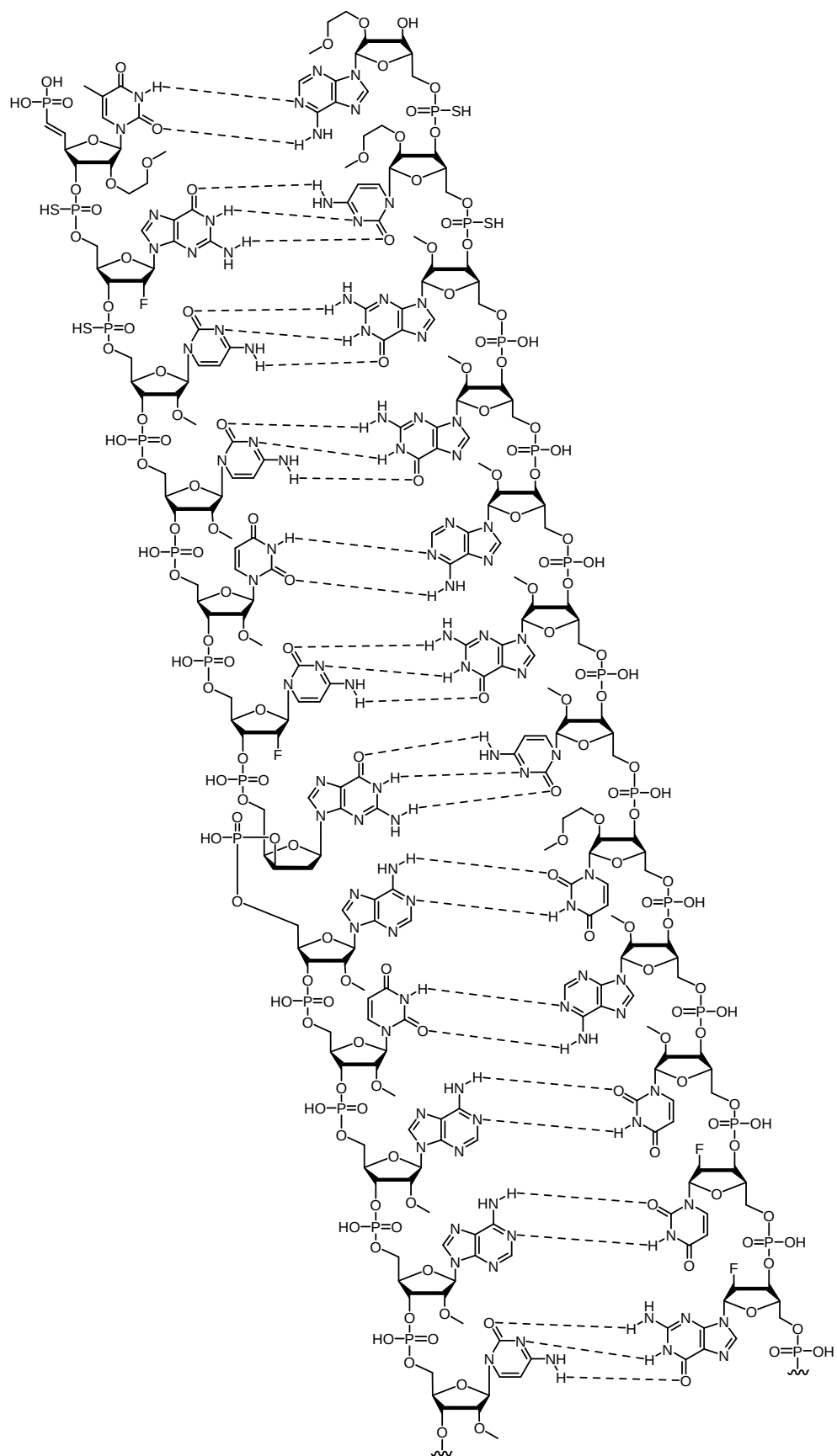


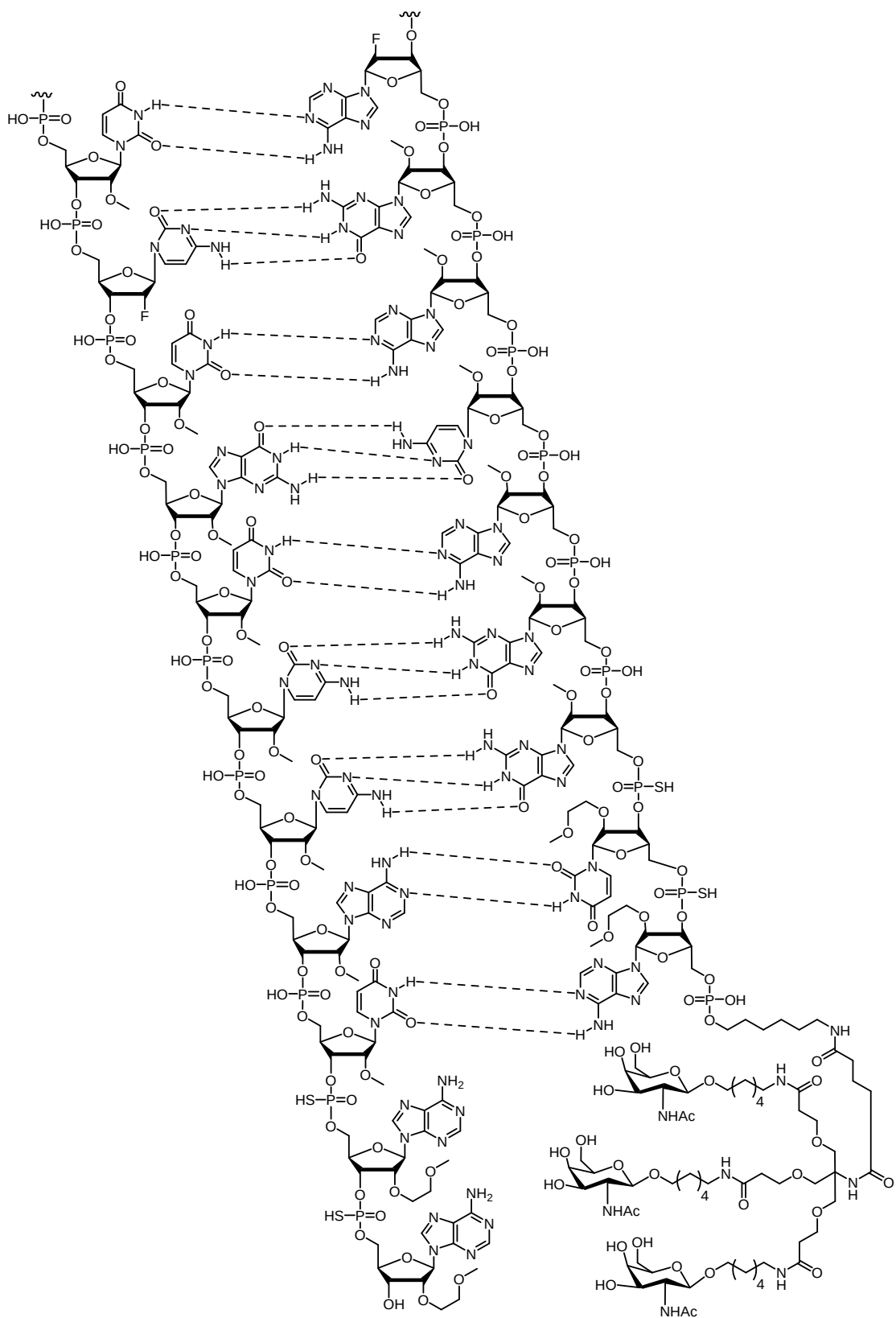
(SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 66), o un ion o sal de estos.

55.El dúplex oligomérico de la reivindicación 54, que es la sal de sodio o 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



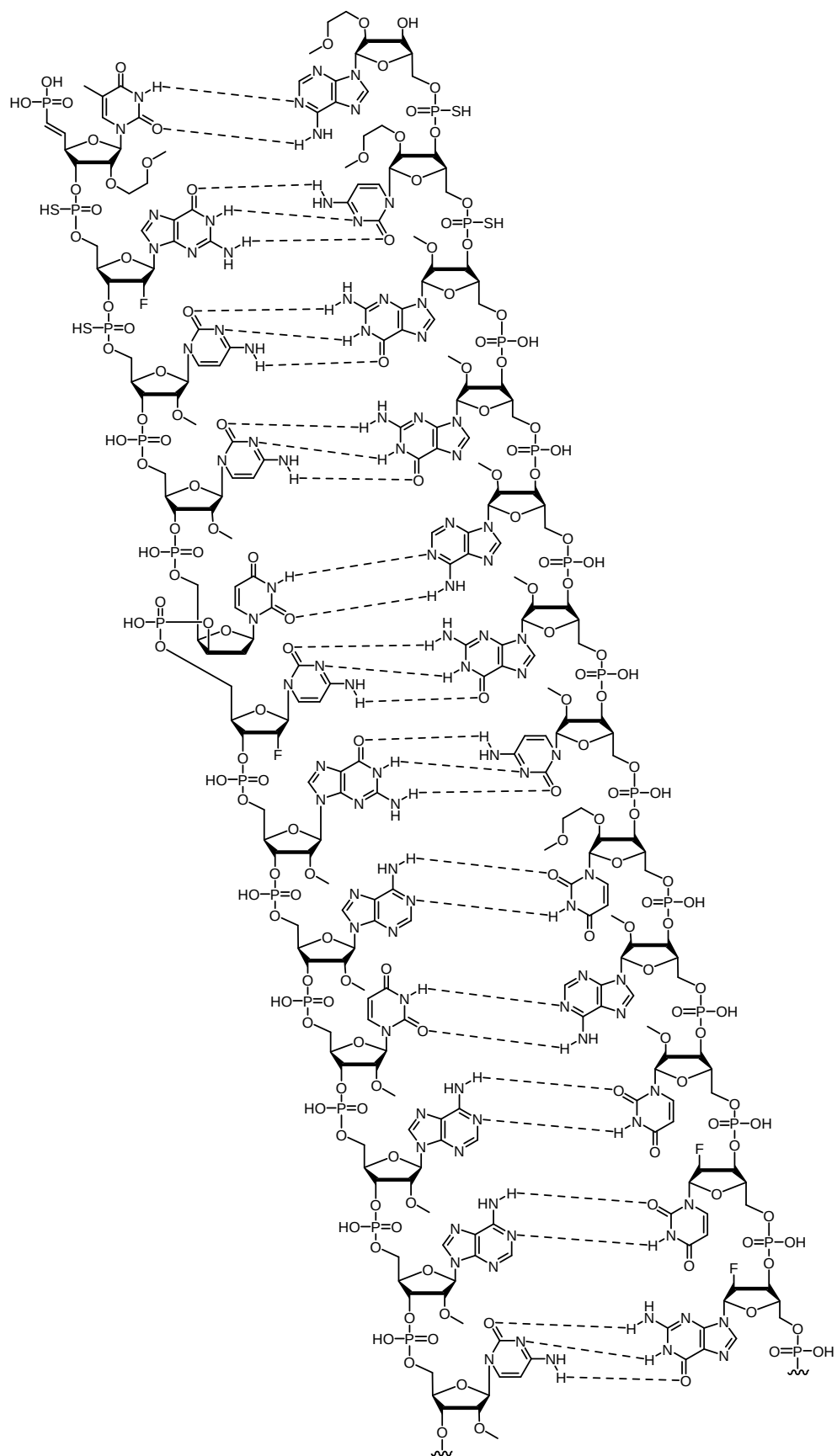


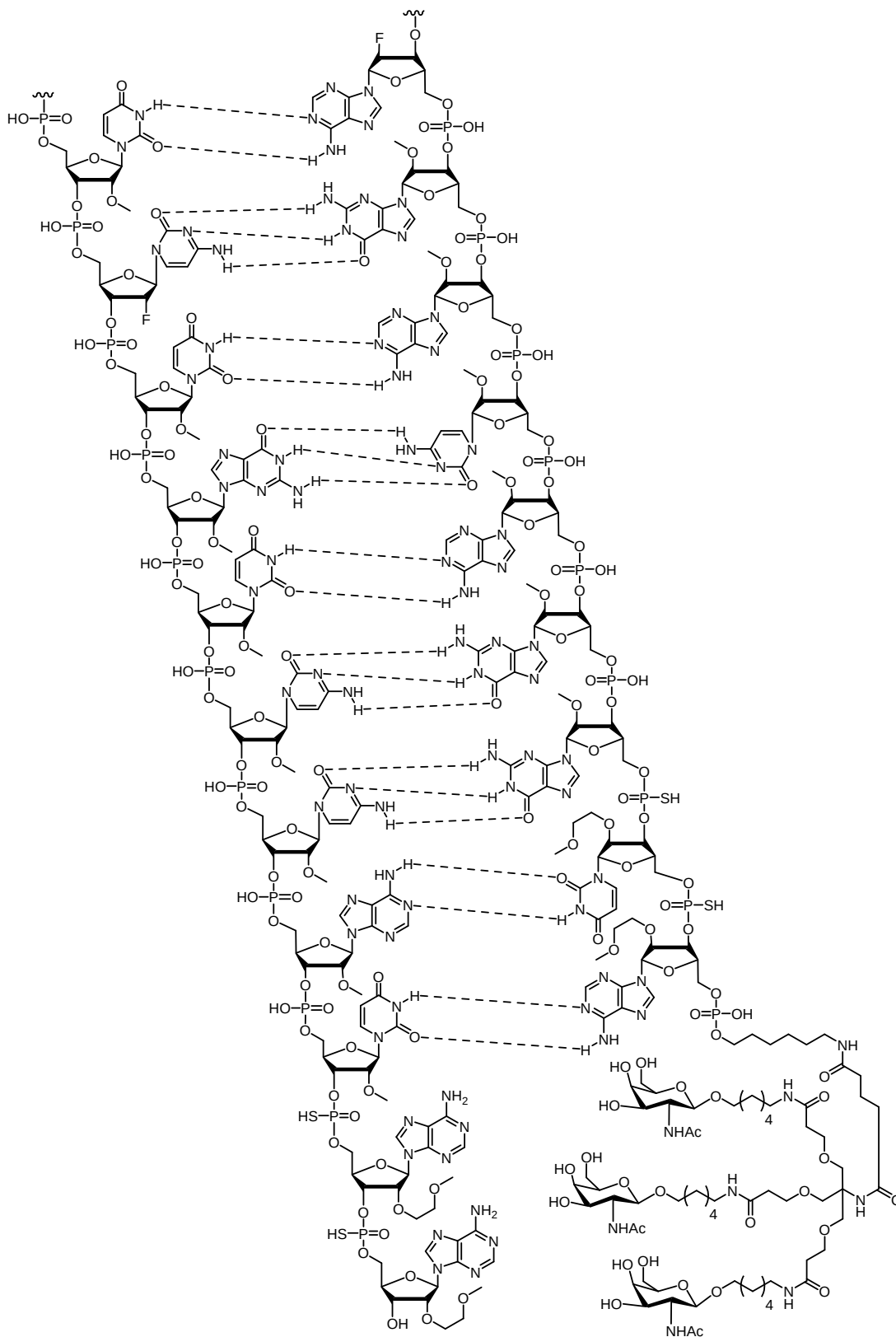
(SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 53), o un ion o sal de estos.

58.El dúplex oligomérico de la reivindicación 57, que es la sal de sodio o 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).

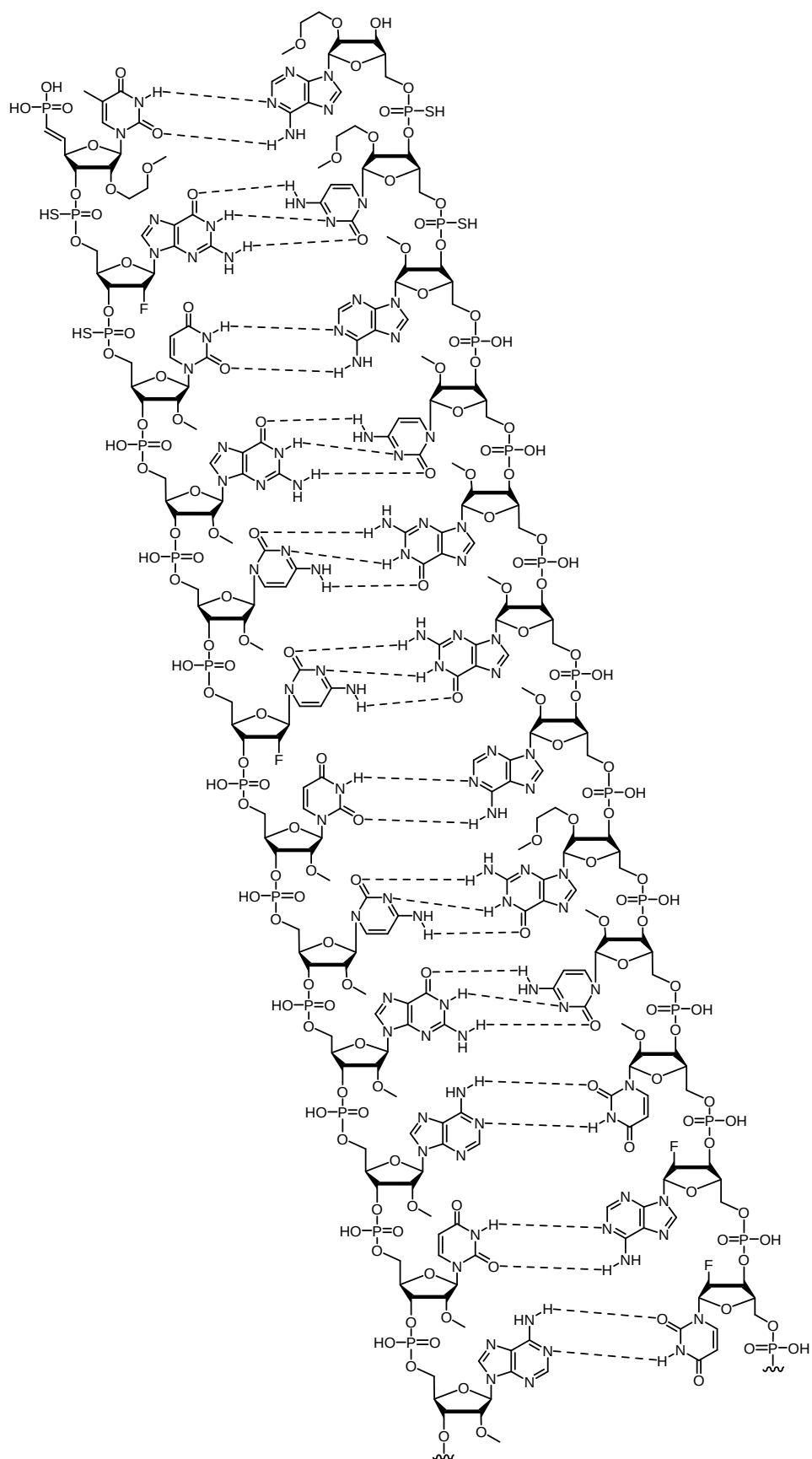
60.Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del Compuesto 1839412

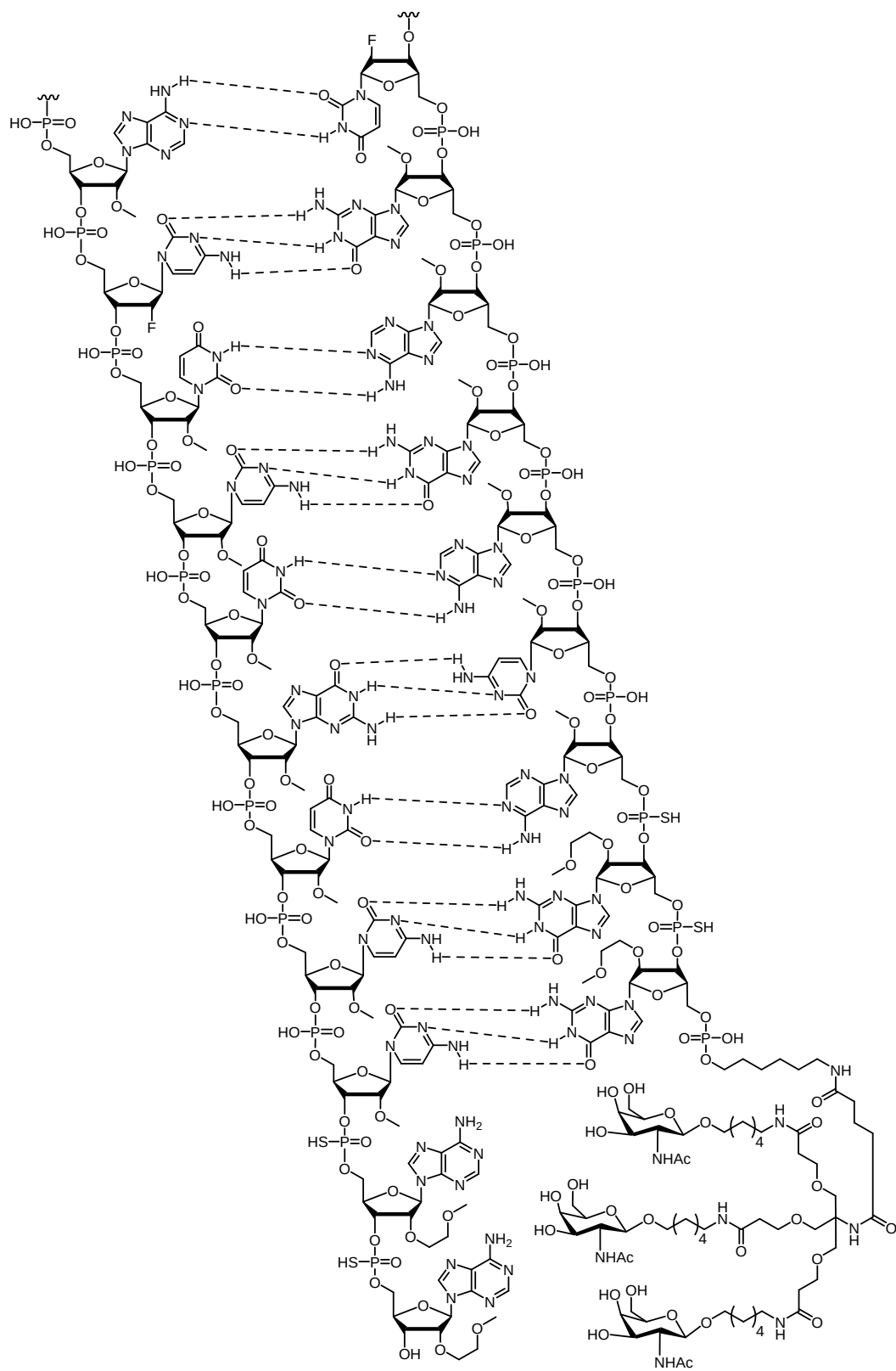




62. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de sodio del Compuesto 1839412 (SEQ ID NO: 28 y SEQ ID NO: 53).

63. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del Compuesto 1840453



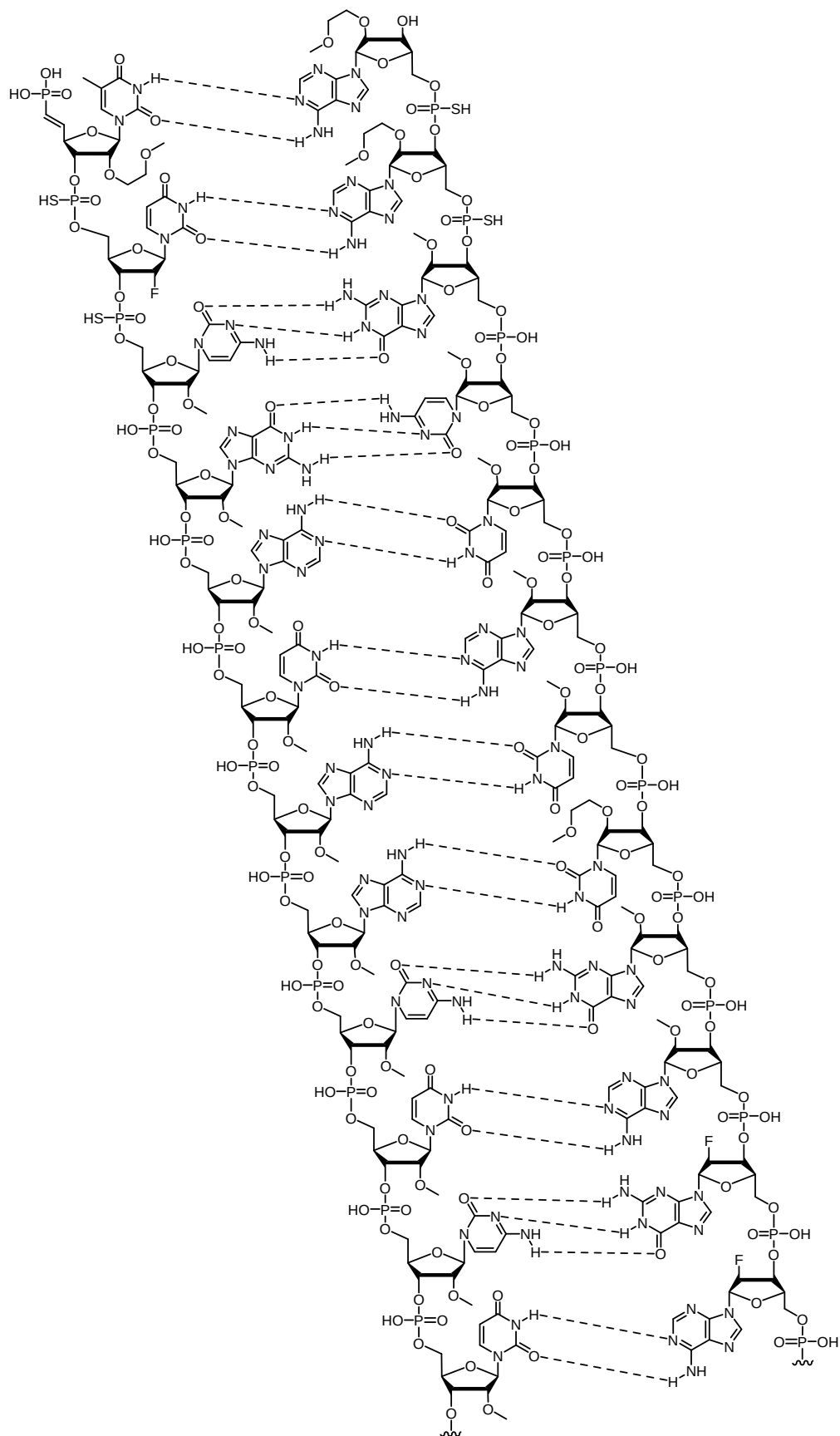


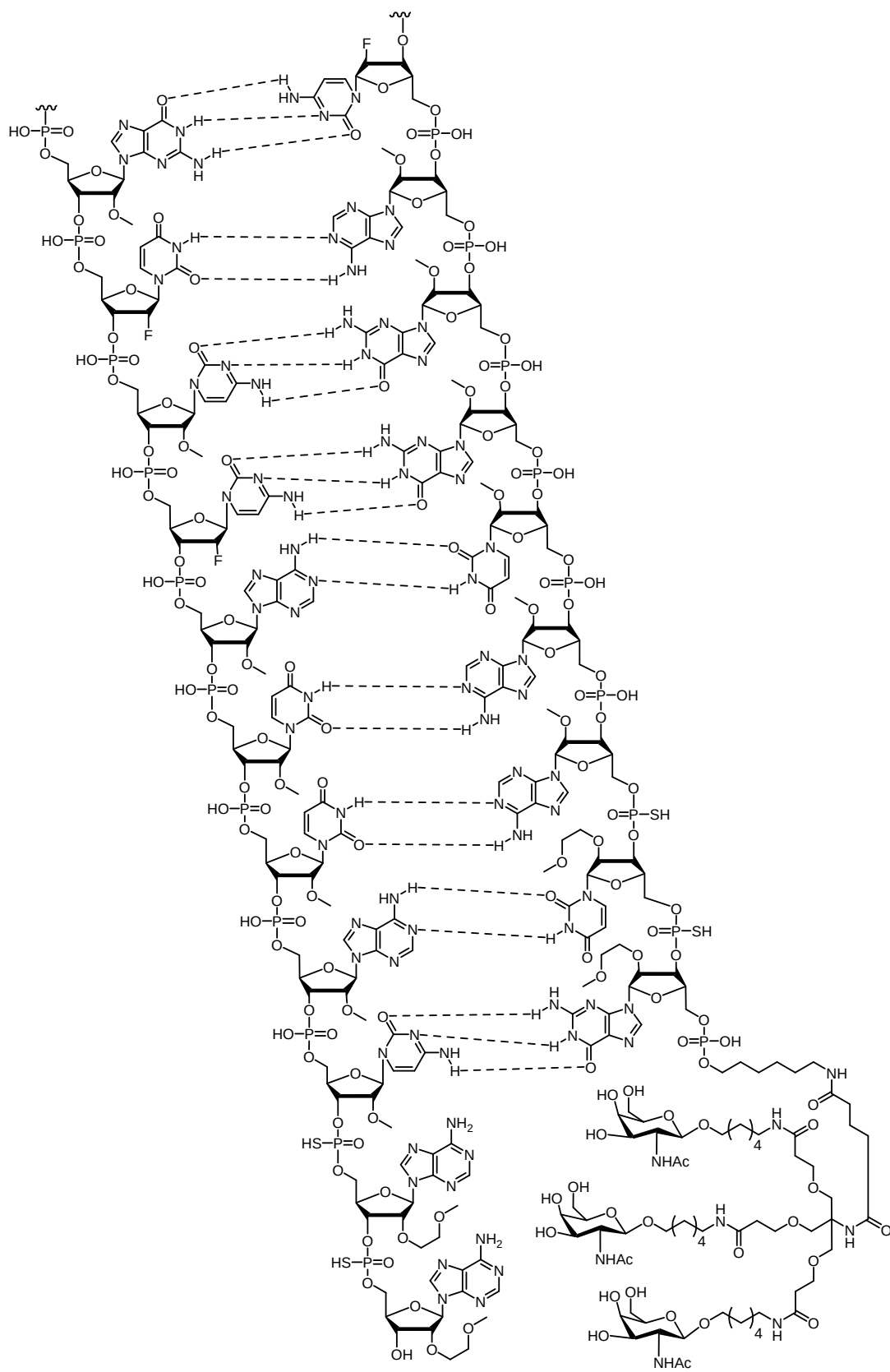
(SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 68), o un ion o sal de estos.

64. El dúplex oligomérico de la reivindicación 63, que es la sal de sodio o 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).

66. Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química del Compuesto 1841135

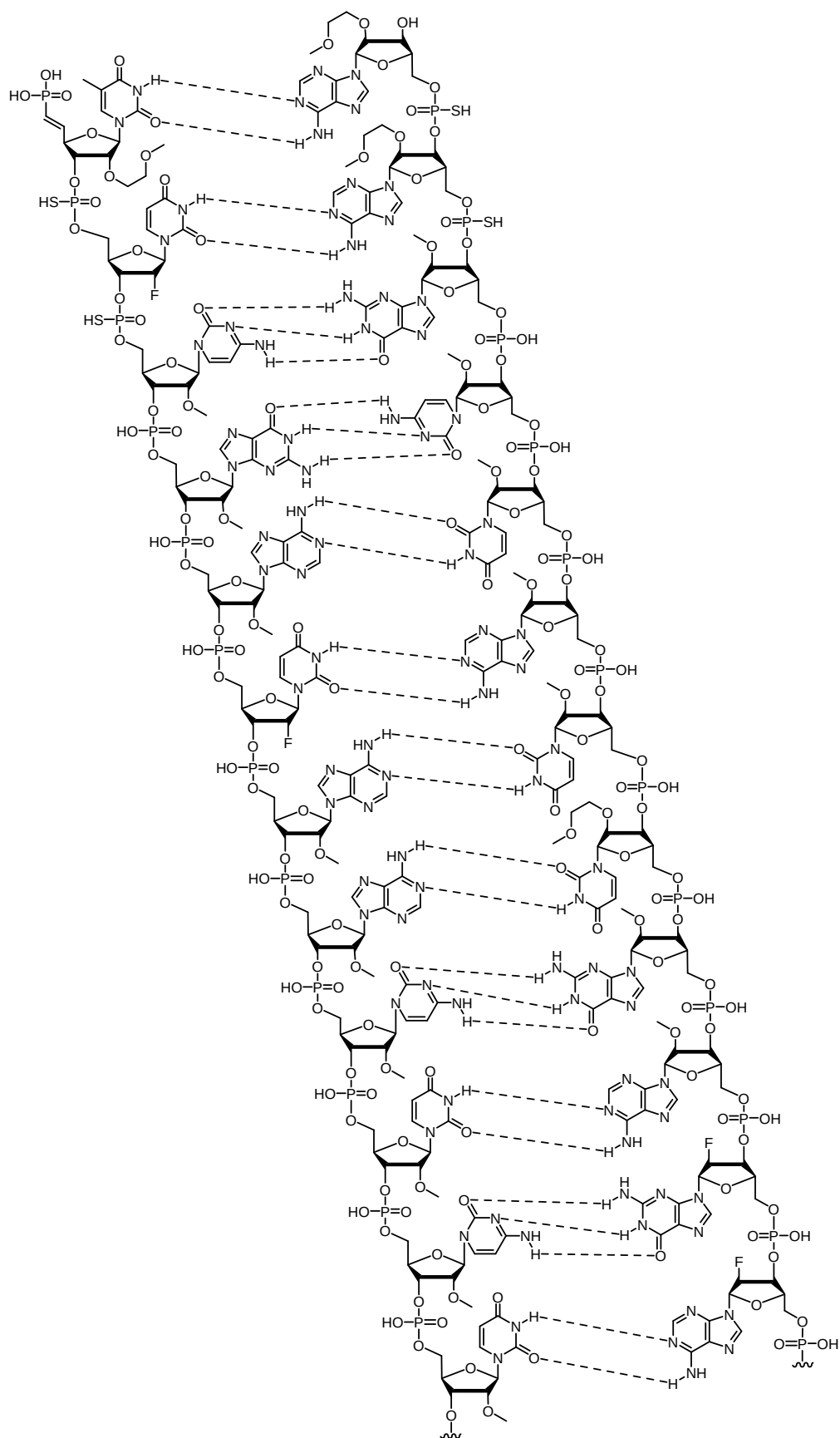


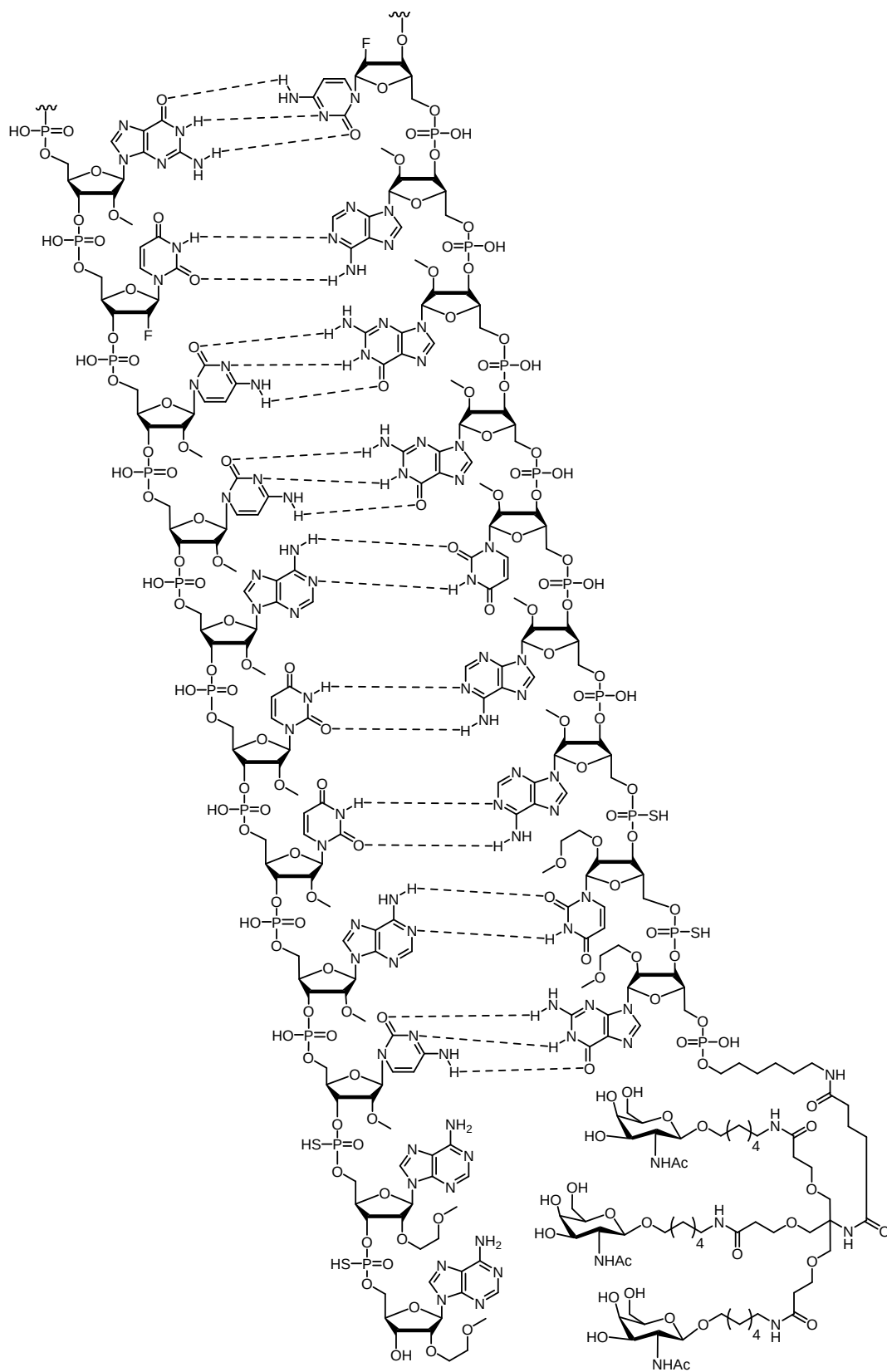


67.El dúplex oligomérico de la reivindicación 66, que es la sal de sodio o sal de potasio.

68.Un dúplex oligomérico de acuerdo con la estructura química de la sal de 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





70.El dúplex oligomérico de la reivindicación 69, que es la sal de sodio o sal de potasio.

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 reivindicaciones 1-60 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

73.La composición farmacéutica de la reivindicación 72, en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es agua o solución salina amortiguada con fosfato.

74.La composición farmacéutica de la reivindicación 72, en donde la composición farmacéutica consiste esencialmente en el dúplex oligomérico y agua o solución salina amortiguada con fosfato.

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 reivindicaciones 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 72-74.

76.El método de la reivindicación 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 reivindicaciones 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 72-74; en donde el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar 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.

78.Un método para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, una enfermedad, trastorno o afección metabólica, y/o una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que padece, o tiene riesgo de padecer, una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular, metabólica y/o inflamatoria, un dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 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), hiperlipoproteinemia, 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 reivindicaciones 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicaciones 75-79, en donde la cantidad de ARN de LPA y/o proteína lipoproteína(a) en hígado y/o plasma del sujeto disminuye.

81.El método de cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicación 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 reivindicaciones 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 reivindicaciones 75-79, en donde la administración del dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 72- 74 mejora la hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, 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 reivindicaciones 75-79, en donde la administración del dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 72-74 es parenteral.

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

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

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

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

91. Un dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 72-74 para usar en la 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 reivindicación 91, en donde la célula es una célula hepática.

93. Un dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 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, dislipidemia, trombosis o accidente cerebrovascular.

94. Un dúplex oligomérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 72-74 para usar en un 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), hiperlipoproteinemia, 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 reivindicaciones 1-71, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicaciones 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 reivindicaciones 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 reivindicación 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 reivindicaciones 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 reivindicaciones 91-95, en donde la administración del dúplex oligomérico o la composición farmacéutica mejora la hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, 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 reivindicaciones 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 reivindicaciones 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 reivindicaciones 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 reivindicaciones 91-95, en donde la administración del dúplex oligomérico o la composición farmacéutica y el agente se administran concomitantemente.