

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Una composición que comprende un agente de ARNi de cadena doble (ARNicd) capaz de dirigir la interferencia de ARN específica de INHBE (subunidad β E de inhibina) para inducir lipólisis mientras se preserva la masa muscular, el agente de ARNicd comprende una cadena guía y una cadena pasajera, en donde:

a) la cadena guía es complementaria o sustancialmente complementaria a una secuencia de ARN diana de INHBE;

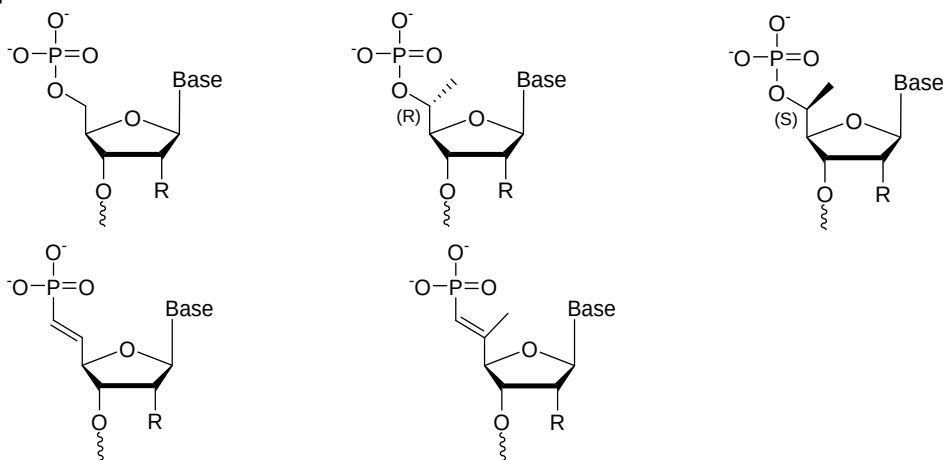
b) la cadena guía comprende:

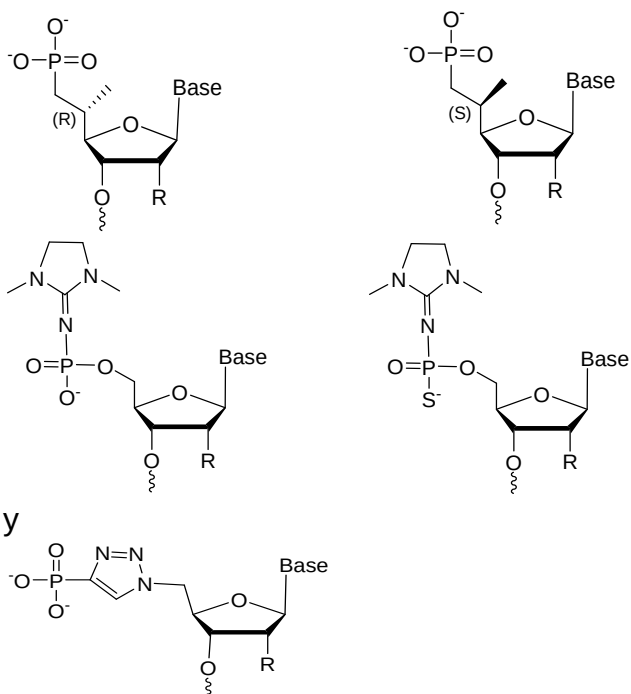
- un enlace internucleotídico no cargado negativamente en la configuración Sp entre el nucleótido +3 con respecto al nucleótido del extremo 5' y el nucleótido inmediatamente posterior (+4);
- un enlace internucleotídico no cargado negativamente en la configuración Rp entre el nucleótido +10 y el nucleótido inmediatamente posterior (+11);
- enlaces internucleotídicos de fosforotioato en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2); y/o
- enlaces internucleotídicos de fosforotioato en Rp , Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5' (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3);

c) la cadena guía comprende, además, una modificación de fosfato 5';

d) la cadena pasajera comprende uno o más enlaces internucleotídicos quirales en configuración Rp o Sp ; y

e) la cadena guía y la cadena pasajera tienen cada una independientemente una longitud de 15-49 nucleótidos. 2. La composición de la reivindicación 1, en donde la cadena guía comprende una modificación de fosfato 5' que se selecciona de:



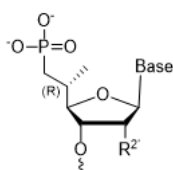


Base: A, C, G, T, U, nucleobases abásicas y modificadas;

R: H, OH, O-alquilo, F, MOE, puente LNA a la posición 4', puente BNA a la posición 4'.

3. La composición de la reivindicación 2, en donde la cadena guía comprende una modificación de fosfato 5' que se selecciona de modificaciones de MeP 5' y modificaciones de triazol-P 5'.

4. El oligonucleótido o composición de cadena doble de la reivindicación 14, en donde



la modificación de MeP 5' es

4. La composición de la reivindicación 4, que comprende además un centro quiral de fosforotioato de la estructura principal en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 5' (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2), y un centro quiral de fosforotioato de la estructura principal en la configuración Rp entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3).

5. La composición de la reivindicación 1, en donde la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios que se producen entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5' de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3' (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3', y la cadena pasajera comprende uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp.

6. La composición de la reivindicación 1, en donde la cadena guía comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de

extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), y la cadena pasajera comprende enlaces internucleotídicos con carga no negativa 0-n Rp, Sp o estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49 y uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp.

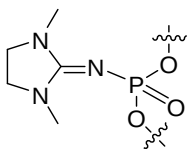
7. La composición de la reivindicación 1, en donde la cadena guía comprende centros quirales de fosforotioato de la estructura en Rp, Sp o configuraciones alternas entre el nucleótido de extremo 5' (+1) y el nucleótido inmediatamente posterior (+2) y entre el nucleótido +2 y el nucleótido inmediatamente posterior (+3), y la cadena pasajera comprende enlaces internucleotídicos con carga no negativa 0-n Rp, Sp o estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49 y uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp.

8. La composición de la reivindicación 1, en donde la cadena guía comprende uno o más centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Rp o Sp anterior de los centros quirales de fosforotioato de la estructura en configuración Sp entre el nucleótido de extremo 3' y el penúltimo nucleótido (N-1) y entre el penúltimo nucleótido (N-1) y el nucleótido inmediatamente anterior (N-2), y la cadena pasajera comprende enlaces internucleotídicos con carga no negativa 0-n Rp, Sp o estereoaleatorios, donde n es aproximadamente 1 a 49 y uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp.

9. La composición de la reivindicación 1, en donde la cadena guía comprende uno o más enlaces internucleotídicos con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios que se producen entre dos nucleótidos adyacentes cualesquiera entre el segundo nucleótido (+2) con respecto al nucleótido de extremo 5' de la cadena guía y el penúltimo nucleótido de 3' (N-1) de la cadena guía, donde N es el nucleótido de extremo 3', y la cadena pasajera comprende enlaces internucleotídicos con carga no negativa 0-n, donde n es de aproximadamente 1 a 49 y uno o más centros quirales de la estructura en configuración Rp o Sp.

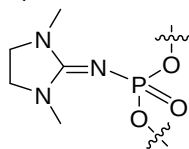
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los enlaces internucleotídicos de la estructura principal con carga no negativa Rp, Sp o estereoaleatorios tienen carga neutra.

11. La composición de la reivindicación 10, en donde los enlaces internucleotídicos



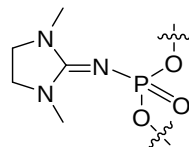
de la estructura neutra son

12. La composición de la reivindicación 11, en donde la cadena guía comprende un



enlace que tiene la siguiente estructura entre los nucleótidos tercero (+3) y cuarto (+4) de la cadena guía, entre los nucleótidos décimo (+10) y undécimo (+11) de la cadena guía, o ambos.

13. La composición de la reivindicación 12, en donde la cadena pasajera comprende



un enlace que tiene la siguiente estructura 5' al nucleótido central de la cadena pasajera, 3' al nucleótido central de la cadena pasajera, o ambos.

14. La composición de la reivindicación 1, donde las cadenas guía y pasajeras en la composición que comparten independientemente una secuencia de bases común, un patrón común de modificación de bases, un patrón común de modificación de azúcar y/o un patrón común de enlaces internucleotídicos son al menos 90% de todas las cadenas guía y pasajeras en la composición.

15. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido de cadena doble comprende un resto de carbohidrato conectado en un nucleósido, un enlace internucleotídico, opcionalmente a través de un enlazador.

16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido de cadena doble comprende un resto lipídico conectado al oligonucleótido de cadena doble en un nucleósido, un enlace internucleotídico, opcionalmente a través de un enlazador.

17. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde una o ambas cadenas del oligonucleótido de cadena doble comprende un resto diana conectado en un nucleósido, un enlace internucleotídico, opcionalmente a través de un enlazador.

18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de los enlaces internucleotídicos del oligonucleótido de cadena doble son independientemente enlaces internucleotídicos quirales.

19. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 97% de las unidades nucleotídicas del oligonucleótido de cadena doble comprenden independientemente una sustitución 2'.

20. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde una sustitución 2' del oligonucleótido es 2'-F.

21. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde una sustitución 2' del oligonucleótido es 2'-OR1.

22. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde una sustitución 2' del oligonucleótido es -L-, en donde L conecta C2 y C4 de la unidad de azúcar.

23. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 97% de las unidades nucleotídicas del oligonucleótido de cadena doble no comprenden sustitución 2'.

24. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cadena guía comprende una secuencia de unión a diana de INHBE que es completamente complementaria a una secuencia diana de INHBE, en donde la

secuencia de unión a diana de INHBE tiene una longitud de al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 bases, en donde cada base es adenina, citosina, guanosina, timina o uracilo opcionalmente sustituido.

25. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la secuencia diana de INHBE comprende dos SNP.

26. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la secuencia diana de INHBE comprende un sitio alélico y la secuencia de unión a la diana de INHBE es completamente complementaria a la secuencia diana de INHBE de un alelo asociado a la enfermedad, pero no a la de un alelo menos asociado con la enfermedad.

27. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

el oligonucleótido de cadena doble comprende una cadena guía que se une con un transcrito de una secuencia de ácido nucleico diana de INHBE para la cual existe una pluralidad de alelos dentro de una población, cada uno de los cuales contiene un elemento de secuencia característico de nucleótidos específico que define el alelo en relación con otros alelos de la misma secuencia de ácido nucleico diana de INHBE,

en donde la secuencia de bases de la cadena guía es o comprende una secuencia que es complementaria al elemento de secuencia característico que define un alelo diana, y

la cadena guía se caracteriza porque, cuando se pone en contacto con una célula que comprende transcritos de secuencia de ácido nucleico diana de INHBE, muestra supresión de transcritos del alelo diana, o una proteína codificada por este, a un nivel que es mayor que un nivel de supresión observado para otro alelo de la misma secuencia de ácido nucleico.

28. La composición de la reivindicación 1, que comprende DSR-0104068, DSR-0104099, DSR-0104072, DSR-0104075, DSR-0104083, DSR-0104091, DSR-0104071 o DSR-0104108.

29. Un método para reducir el nivel y/o la actividad de un transcrito de INHBE o una proteína codificada por este, que comprende administrar a una célula que expresa el transcrito de INHBE una composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cadena guía del oligonucleótido o composición de cadena doble comprende una secuencia de unión a INHBE que es completamente complementaria a una secuencia diana de INHBE en el transcrito.

30. El método de la reivindicación 29, en donde la célula es una célula hepática.

31. Un método para tratar un trastorno metabólico, que comprende administrar una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-28.

32. El método de la reivindicación 31, en donde el trastorno metabólico es síndrome metabólico.

33. Un método para tratar la obesidad, que comprende administrar una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-28.

34. Un método para tratar una enfermedad cardiovascular, que comprende administrar una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-28.

35. Un método para tratar la diabetes, que comprende administrar una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-28.

36. Un método para tratar la hipertensión, que comprende administrar una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-28.

37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31-36, que comprende la administración de un segundo agente terapéutico.

38. El método de la reivindicación 37, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en: insulina; sulfonilurea; meglitinida; biguanida; tiazolidinediona; inhibidor de alfa-glucosidasa; inhibidor de SGLT2; inhibidor de DPP4; agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1RA); agonista del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP RA); agonista del receptor de glucagón (Gcg RA); coagonista de GLP-1R, GIP R y/o Gcg R; inhibidor de HMG-CoA reductasa, estatinas; inhibidor de PCSK9; inhibidor de ApoC3; inhibidor de ANGPTL3; ATP citrato liasa (ácido bempedoico), ezetimida; inhibidor de Lp(a), activador de LPL y combinaciones de estos.

39. El método de la reivindicación 38, en donde la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 se administra simultáneamente con el segundo agente terapéutico.

40. El método de la reivindicación 39, en donde la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 se administra secuencialmente con el segundo agente terapéutico.