

REIVINDICACIONES

1. Un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la proteína precursora amiloidea (APP), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de la SEC ID N.º: 1 y la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de la SEC ID N.º: 2, en donde la cadena sentido y la cadena antisentido pueden ser parcial, casi o totalmente complementarias entre sí.
2. El agente de ARNbc según la reivindicación 1, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un ARNm que codifica la APP que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en cualquiera de las Tablas 1 a 3.
3. El agente de ARNbc según la reivindicación 1, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un ARNm que codifica la APP que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en cualquiera de las Tablas 1 a 3.
4. Un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la proteína precursora amiloidea (APP), en donde el agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, las posiciones de nucleótidos 2 a 18 en la cadena antisentido comprenden una región de complementariedad con un transcrito de ARN de la APP, en donde la región de complementariedad comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido enumeradas en una de las Tablas 1 a 3 y, opcionalmente, comprende un ligando diana.
5. El agente de ARNbc según la reivindicación 4, en donde la región de complementariedad con el transcrito de ARN de la APP comprende al menos 15, 16, 17, 18 o 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido enumeradas en una de las Tablas 1 a 3.
6. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cadena

antisentido del ARNbc es casi o totalmente complementaria con cualquier región diana de SEC ID N.º: 1 y, preferentemente, el agente de ARNbc comprende una secuencia de cadena antisentido establecida en cualquiera de las Tablas 1 a 3.

7. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la secuencia de la cadena sentido es al menos casi complementaria o totalmente complementaria con la secuencia de la cadena antisentido en el agente de ARNbc, preferentemente, en donde el agente de ARNbc comprende una secuencia de la cadena sentido establecida en cualquiera de las Tablas 1 a 3.

8. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el agente de ARNbc comprende las secuencias establecidas como una secuencia de cadena doble en cualquiera de las Tablas 1 a 3.

9. El ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el agente de ARNbc comprende al menos un nucleótido modificado.

10. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde todos o casi todos los nucleótidos de la cadena sentido y/o la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

11. Se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la proteína precursora amiloidea (APP), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido es complementaria a la cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende una región complementaria con parte de un transcrito de ARNm que codifica la APP, en donde cada cadena tiene una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 nucleótidos, en donde la cadena sentido comprende una secuencia que puede estar representada por la fórmula (I):



en donde:

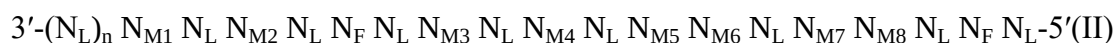
cada N'_F representa un nucleótido modificado con 2'-fluoro;

cada N'_{N1} , N'_{N2} , N'_{N3} , N'_{N4} , N'_{N5} y N'_{N6} representan independientemente un nucleótido modificado o no modificado;

cada N'_L representa independientemente un nucleótido modificado o no modificado, pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro;

y m' y n' son cada uno independientemente un número entero de 0 a 7.

12. Se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la proteína precursora amiloidea (APP), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido es complementaria a la cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende una región complementaria con parte de un ARNm que codifica la APP, en donde cada cadena tiene una longitud de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 nucleótidos, en donde la secuencia de la cadena antisentido puede estar representada por la fórmula (II):



en donde:

cada N_F representa un nucleótido modificado con 2'-fluoro;

cada N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} , N_{M5} , N_{M6} , N_{M7} y N_{M8} representan independientemente un nucleótido modificado o no modificado;

cada N_L representa independientemente un nucleótido modificado o no modificado, pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro;

y n es un número entero de 0 a 7.

13. Se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la proteína precursora amiloidea (APP), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido y la cadena antisentido forman una cadena doble de ARNbc, en donde dicha cadena sentido es complementaria a la cadena antisentido, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad a un ARNm que codifica APP, en donde la región de complementariedad comprende al menos 15 nucleótidos contiguos, en donde la cadena doble de ARNbc está representada por la fórmula (III):



N_L-5'

(III)

en donde:

cada cadena tiene independientemente una longitud de entre aproximadamente 17 y aproximadamente 30 nucleótidos;

cada N_F y N'_F representan independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro;

cada N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} , N_{M5} , N_{M6} , N_{M7} , N_{M8} , N'_{N1} , N'_{N2} , N'_{N3} , N'_{N4} , N'_{N5} y N'_{N6} representan independientemente un nucleótido modificado o no modificado;

cada N_L y N'_L representan independientemente un nucleótido modificado o no modificado, pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro;

y m' , n' y n son cada uno independientemente un número entero de 0 a 7.

14. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en donde uno o más nucleótidos modificados se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: un nucleótido con 2'-O-metilo, un nucleótido con 2'-fluoro, un nucleótido con 2'-desoxi, un mimético de nucleótido 2'3'-seco, un nucleótido bloqueado, un nucleótido de ácido nucleico desbloqueado (UNA), un nucleótido de ácido nucleico de glicol (GNA), un nucleótido 2'-F-arabino, un nucleótido 2'-metoxietilo, un nucleótido abásico, un ribitol, un nucleótido invertido, un nucleótido abásico invertido, un nucleótido isomanida, un nucleótido 2'-O-Me invertido, un nucleótido 2'-desoxi invertido, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un nucleótido morfolino, un nucleótido 3'-O-Me, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido modificado con 5'-fosfato o un mimético de 5'-fosfato, un nucleótido terminal unido a un derivado de colesterilo o a un grupo bisdecilamida de ácido dodecanoico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un fosforamidato o un nucleótido que comprende una base no natural.

15. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, comprende un nucleótido de E-vinilfosfonato en el extremo 5'-terminal de la cadena guía.

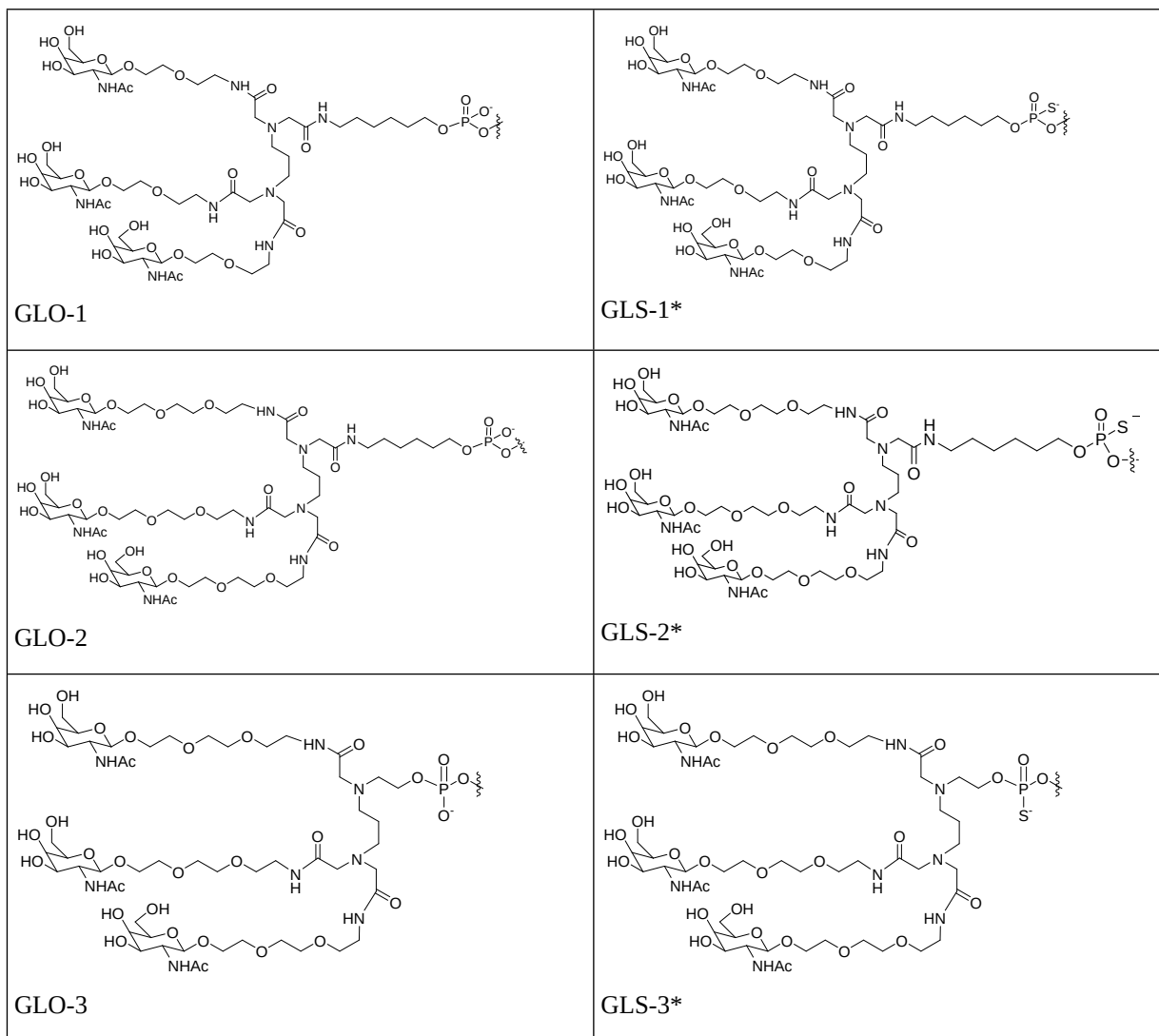
16. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el agente de ARNbc comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato.

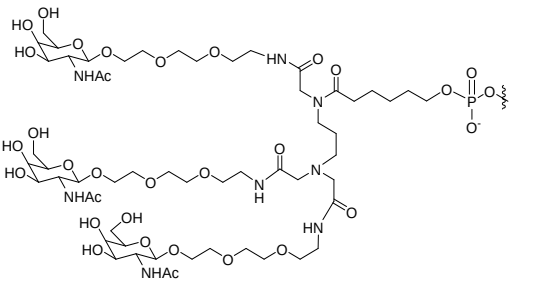
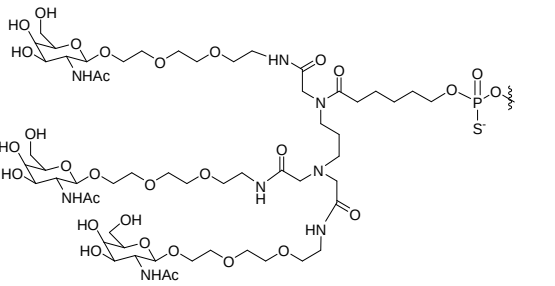
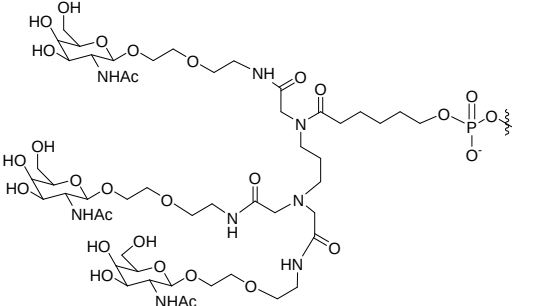
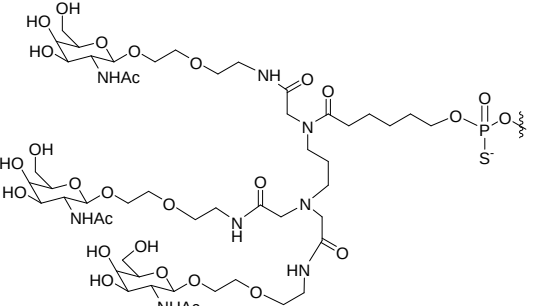
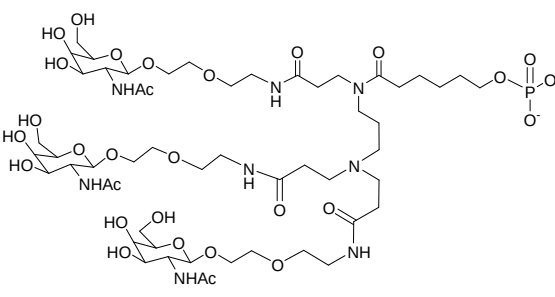
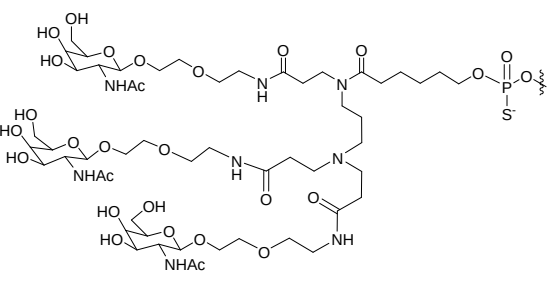
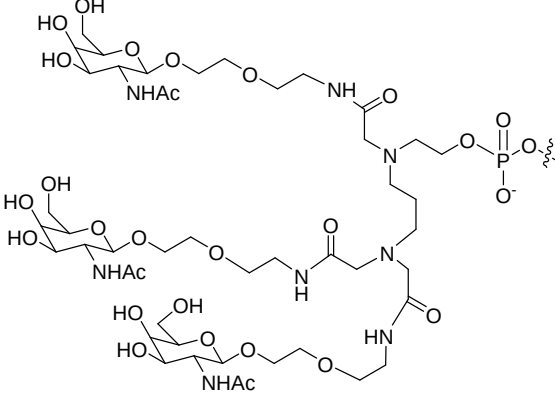
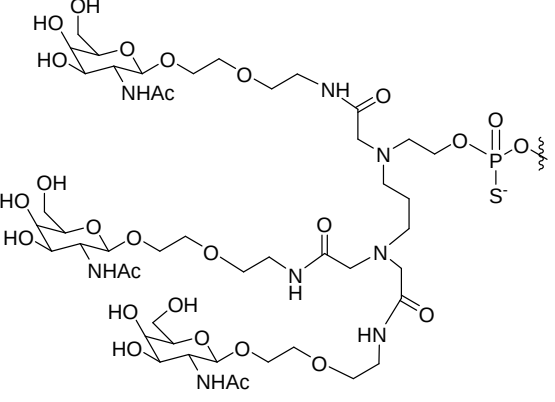
17. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la cadena sentido comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato.
18. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la cadena antisentido comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato.
19. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la cadena sentido comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleosídicos fosforotioato.
20. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la cadena antisentido comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleosídicos fosforotioato.
21. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde la cadena sentido modificada es una secuencia de cadena sentido modificada establecida en una de las Tablas 2 a 3.
22. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde la cadena antisentido modificada es una secuencia de una cadena antisentido modificada establecida en una de las Tablas 2 a 3.
23. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la cadena sentido es complementaria o casi complementaria a la cadena antisentido, y la región de complementariedad tiene entre 16 y 23 nucleótidos de longitud.
24. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la región de complementariedad tiene una longitud de 19 a 21 nucleótidos.
25. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde cada cadena tiene no más de 30 nucleótidos de longitud.
26. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde cada cadena tiene no más de 25 nucleótidos de longitud.
27. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde cada cadena tiene no más de 23 nucleótidos de longitud.
28. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde el agente de ARNbc comprende al menos un nucleótido modificado y comprende además uno o más grupos diana o grupos de enlace.

29. El agente de ARNbc de la reivindicación 28, en donde uno o más grupos diana o grupos de enlace están conjugados con la cadena sentido.

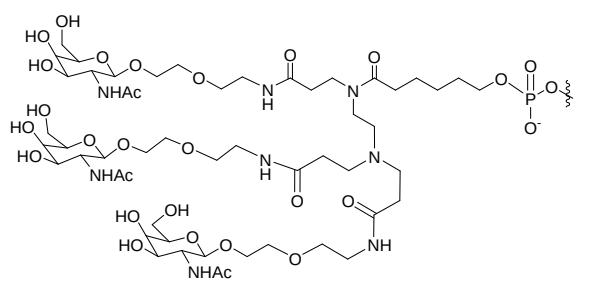
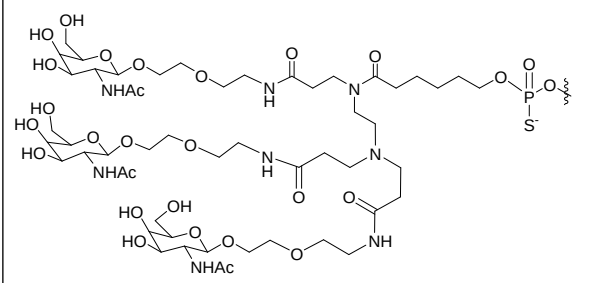
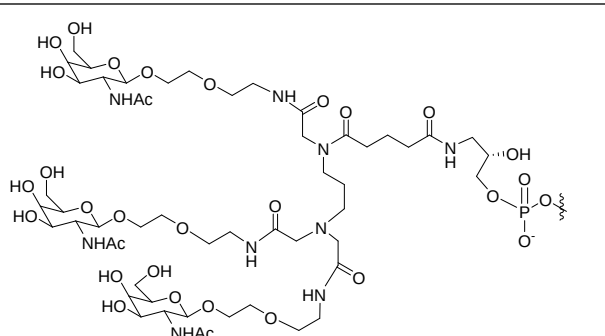
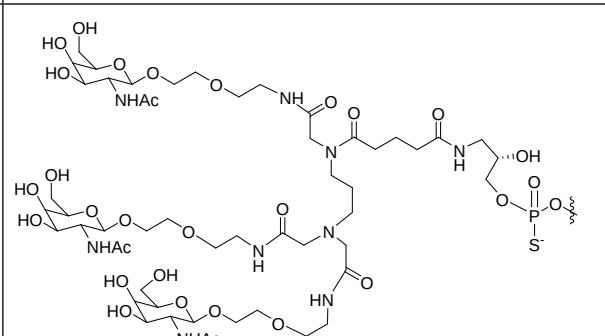
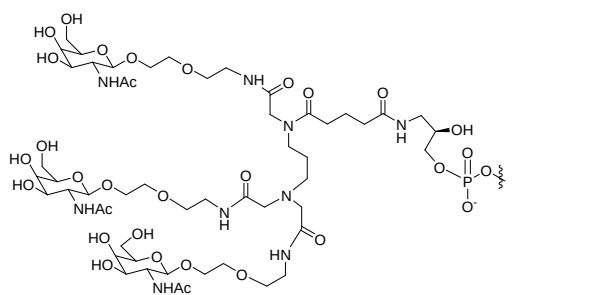
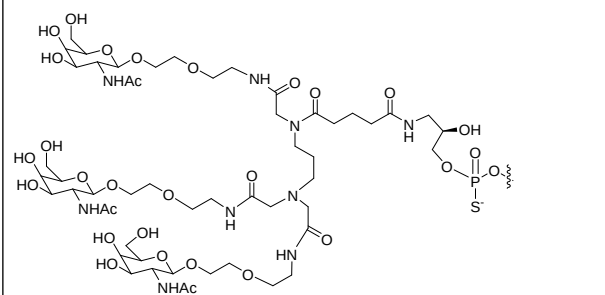
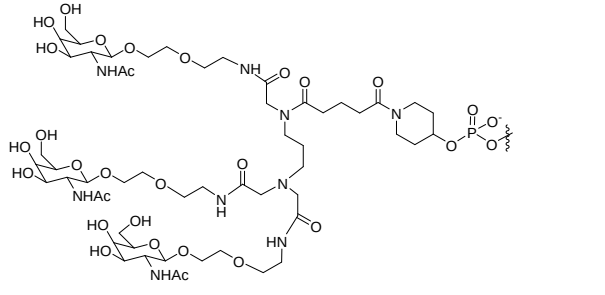
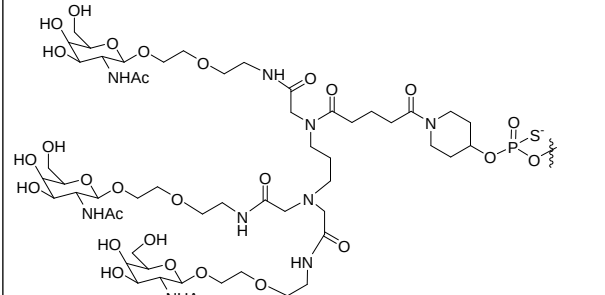
30. El agente de ARNbc según la reivindicación 28 o 29, en donde el grupo diana o grupo de enlace comprende N-acetil-galactosamina (GalNAc).

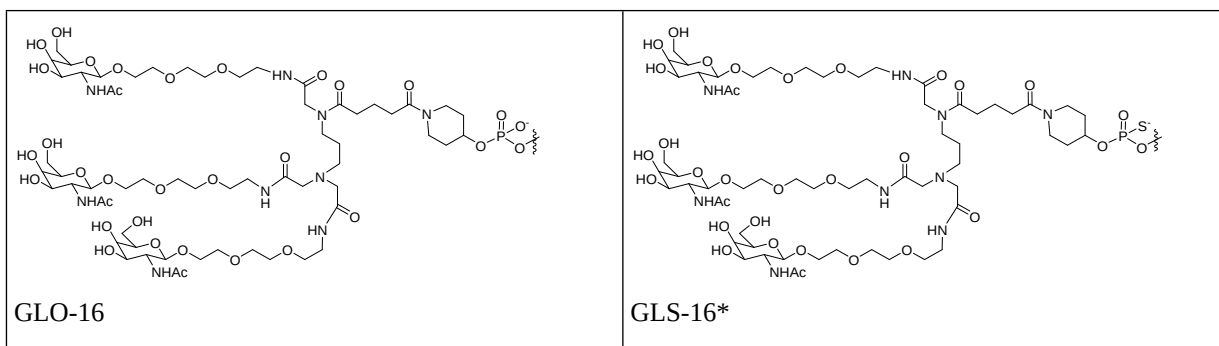
31. El agente de ARNbc según la reivindicación 28 o 29, en donde el grupo diana tiene la siguiente estructura:



 GLO-4	 GLS-4*
 GLO-5	 GLS-5*
 GLO-6	 GLS-6*
 GLO-7	 GLS-7*

GLO-8	GLS-8*
GLO-9	GLS-9*
GLO-10	GLS-10*
GLO-11	GLS-11*

 GLO-12	 GLS-12*
 GLO-13	 GLS-13*
 GLO-14	 GLS-14*
 GLO-15	 GLS-15*



32. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde el agente de ARNbc comprende un grupo diana que está conjugado con el extremo 5'-terminal de la cadena sentido.

33. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde el agente de ARNbc comprende un grupo diana que está conjugado con el extremo 3'-terminal de la cadena sentido.

34. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde la cadena antisentido comprende un residuo abásico invertido en el extremo 3'-terminal.

35. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde la cadena sentido comprende uno o dos residuos abásicos invertidos o residuos de imann en el extremo 3'-terminal y/o 5'-terminal.

36. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en donde el agente de ARNbc tiene dos extremos romos.

37. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en donde al menos una cadena comprende una protuberancia en el extremo 3'-terminal de al menos 1 nucleótido.

38. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en donde al menos una cadena comprende una protuberancia en el extremo 3'-terminal de al menos 2 nucleótidos.

39. Una composición que comprende un agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38.

40. La composición según la reivindicación 39, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

41. La composición según la reivindicación 40, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

42. La composición según la reivindicación 41, en donde la composición está envasada en un kit, recipiente, paquete, dosificador, jeringa precargada o vial.

43. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 39 a 42, en donde la composición está formulada para la administración subcutánea, está formulada para la administración intratecal o está formulada para administración intravenosa (IV).

44. Una célula que comprende un agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38; opcionalmente, la célula es una célula de mamífero, opcionalmente una célula humana.

45. Un método para inhibir la expresión de un gen de la APP en una célula, y el método comprende:

(i) preparar una célula que comprende una cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 39 a 43.

46. El método según la reivindicación 45, que comprende además:

(ii) mantener la célula preparada en la reivindicación 45 (i) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcrito de ARNm de un gen de la APP, inhibiendo así la expresión del gen de la APP en la célula.

47. El método según cualquiera de las reivindicaciones 45 a 46, en donde la célula está en un sujeto y el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea.

48. El método según cualquiera de las reivindicaciones 45 a 46, en donde la célula está en un sujeto y el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía intratecal.

49. El método según cualquiera de las reivindicaciones 45 a 46, en donde la célula está en un sujeto y el agente de ARNbc se administra al sujeto mediante administración IV.

50. El método según cualquiera de las reivindicaciones 47 a 49, que comprende además evaluar la inhibición del gen de la APP, después de la administración del agente de ARNbc al sujeto, en donde un medio para la evaluación comprende:

(i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada

a la APP en el sujeto y

(ii) comparar las características fisiológicas determinadas con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada al APP y/o con una característica fisiológica de control de la enfermedad o afección asociada al APP,

en donde la comparación indica una o más de entre la presencia o ausencia de inhibición de la expresión del gen de la APP en el sujeto.

51. El método según la reivindicación 50, en donde la característica fisiológica determinada es una o más de los siguientes: niveles de ARNm de la APP, proteína APP, APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, α -CTF, β -CTF, péptidos MAPT y/o diversas formas de productos de escisión de la APP en el sujeto.

52. El método según la reivindicación 51, en donde una reducción en uno o más de los niveles de ARNm de la APP, de proteína APP, APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, α -CTF, β -CTF, péptidos MAPT y/o diversas formas de productos de escisión de la APP del sujeto indica una reducción de la expresión del gen de la APP en el sujeto.

53. Un método para inhibir la expresión de un gen de la APP en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 39 a 43.

54. El método según la reivindicación 53, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea.

55. El método según la reivindicación 53, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía intratecal.

56. El método según la reivindicación 53, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto mediante administración IV.

57. El método según cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, que comprende además evaluar la inhibición del gen de la APP, después de la administración del agente de ARNbc, en donde un medio para la evaluación comprende:

(i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada

a la APP en el sujeto y

(ii) comparar las características fisiológicas determinadas con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada al APP y/o con una característica fisiológica de control de la enfermedad o afección asociada al APP,

en donde la comparación indica una o más de entre la presencia o ausencia de inhibición de la expresión del gen de la APP en el sujeto.

58. El método según la reivindicación 57, en donde la característica fisiológica determinada es una o más de las siguientes: el nivel de ARNm de la APP, el nivel de proteína APP, APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, α -CTF, β -CTF, péptidos MAPT y/o diversas formas de productos de escisión de la APP.

59. El método según la reivindicación 58, en donde una reducción en uno o más de los niveles de ARNm de la APP, de proteína APP, APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, α -CTF, β -CTF, péptidos MAPT y/o diversas formas de productos de escisión de la APP del sujeto indica una reducción de la expresión del gen de la APP en el sujeto.

60. Un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la presencia de la proteína APP, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 39 a 43, para inhibir la expresión del gen de la APP.

61. El método según la reivindicación 60, en donde la enfermedad o afección es una o más de las siguientes: angiopatía cerebral amiloidea (CAA), síndrome de Down (SD) y enfermedad de Alzheimer (EA), incluyendo CAA hereditaria, enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano (EOFAD o eFAD), EA de inicio tardío (LOAD), así como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad espinocerebelosa, enfermedad priónica, enfermedad de Lafora, accidente cerebrovascular u otras enfermedades o anomalías neurodegenerativas relacionadas con la APP.

62. El método según la reivindicación 61, que comprende además administrar un régimen terapéutico adicional al sujeto.

63. El método según la reivindicación 62, en donde el régimen terapéutico adicional comprende administrar al sujeto uno o más agentes polinucleotídicos antisentido de la APP de la invención, administrar al sujeto un agente terapéutico que no está basado en ARNbc de la APP y una modificación de la conducta en el sujeto.

64. El método según la reivindicación 63, en donde el agente terapéutico de ARNbc no APP es uno o más de los siguientes: inhibidores de la colinesterasa (como donepezilo, rivastigmina y galantamina), memantina, BACE1i, inmunoterapias, inhibidores de la secretasa (p. ej., inhibidores de la gamma secretasa), inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor NMDA, anticuerpos dirigidos contra Abeta (p. ej., aducanumab), agentes dirigidos contra la proteína tau, anticuerpos antisinucleína, compuestos fumarato, agente antiinflamatorio, agente antiesteatosis, agente antiviral y/o antifibrosis o una combinación de cualquiera de los anteriores.

65. El método según cualquiera de las reivindicaciones 60 a 64, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea.

66. El método según cualquiera de las reivindicaciones 60 a 64, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía intratecal.

67. El método según cualquiera de las reivindicaciones 60 a 64, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto mediante administración IV.

68. El método según cualquiera de las reivindicaciones 60 a 64, que comprende además determinar una eficacia del agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) administrado al sujeto.

69. El método según la reivindicación 68, en donde un medio para determinar la eficacia del tratamiento en el sujeto comprende:

(i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada al APP en el sujeto y

(ii) comparar las características fisiológicas determinadas con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada al APP

en donde la comparación indica una o más de las siguientes: presencia, ausencia y nivel de eficacia de la administración del agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) al sujeto.

70. El método según la reivindicación 69, en donde la característica fisiológica determinada es: el nivel de ARNm de la APP, el nivel de proteína APP, APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, α -CTF, β -CTF, péptidos MAPT y/o diversas formas de productos de escisión de la APP.

71. El método según la reivindicación 69, en donde una reducción en uno o más de los niveles de ARNm de la APP, de proteína APP, APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, α -CTF, β -CTF, péptidos MAPT y/o diversas formas de productos de escisión de la APP indica la presencia de la eficacia de la administración del agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) al sujeto.

72. Un método para disminuir un nivel de proteína APP en un sujeto en comparación con un nivel de referencia previo al tratamiento de la proteína APP en el sujeto, y el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) según las reivindicaciones 1 a 38, o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 39 a 43, para disminuir el nivel de expresión génica de la APP.

73. El método según la reivindicación 72, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea, se administra al sujeto por vía intratecal o se administra al sujeto mediante administración IV.

74. Un método para alterar una característica fisiológica de una enfermedad o afección asociada a la APP en un sujeto en comparación con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada a la APP en el sujeto, y el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 39 a 43, para alterar la característica fisiológica de la enfermedad o afección asociada a la APP en el sujeto.

75. El método según la reivindicación 74, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea, se administra al sujeto por vía intratecal o se administra al sujeto mediante administración IV.

76. El método según cualquiera de las reivindicaciones 74 a 75, en donde la característica fisiológica determinada es una o más de las siguientes: el nivel de ARNm de la APP, el nivel de proteína APP, APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, α -CTF, β -CTF, péptidos MAPT y/o diversas formas de productos de escisión de la APP.

