REIVINDICACIONES PROPUESTAS (20260304)

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 de 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 una cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en una cualquiera de las Tablas 1-3; o
dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un ARNm que codifica la APP que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de una cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en una cualquiera de las Tablas 1-3.

3. 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 1-3 y, opcionalmente, comprende opcionalmente un ligando diana;

preferentemente, la región de complementariedad con un 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 1-3.

4. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la cadena antisentido de ARNbc es casi o totalmente complementaria con una cualquiera de una región diana de la SEC ID N.º: 1 y, preferentemente, el agente de ARNbc comprende una secuencia de cadena antisentido establecida en una cualquiera de las Tablas 1-3; o

la secuencia de cadena sentido es al menos casi complementaria o totalmente complementaria con la secuencia de cadena antisentido en el agente de ARNbc, preferentemente, en donde el agente de ARNbc comprende una secuencia de cadena sentido establecida en una cualquiera de las Tablas 1-3; o

el agente de ARNbc comprende las secuencias establecidas como una secuencia de cadena doble en cualquiera de las Tablas 1-3.

5. El ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el agente de ARNbc comprende al menos un nucleótido modificado;

preferentemente, todos o casi todos los nucleótidos de la cadena sentido y/o la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

6. 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 a parte de un ARNm que codifica la APP, en donde cada cadena tiene de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en donde la secuencia de cadena sentido puede estar representada por la fórmula (I):

$$5'\text{-}(N'_L)_{n'}\ N'_L N'_L\ N'_{N1}\ N'_{N2}\ N'_{N3}\ N'_{N4}\ N'_L\ N'_F\ N'_L\ N'_{N5} N'_{N6}\ N'_L\ N'_L\ N'_L\ (N'_L)_{m'}\text{-}3'(I)$$

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} representa 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; o

en donde cada cadena tiene de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en donde la secuencia de cadena antisentido puede estar representada por la fórmula (II):

$$3'\text{-}(N_L)_n\ N_{M1}\ N_L\ N_{M2}\ N_L\ N_F\ N_L\ N_{M3}\ N_L\ N_{M4}\ N_L\ N_{M5}\ N_{M6}\ N_L\ N_{M7}\ N_{M8}\ N_L\ N_F\ N_L\text{-}5'(II)$$

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} representa 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; o

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 la 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):

sentido: $5'\text{-}(N'_L)_{n'}\ N'_L N'_L\ N'_{N1}\ N'_{N2}\ N'_{N3}\ N'_{N4}\ N'_L\ N'_F\ N'_L\ N'_{N5} N'_{N6}\ N'_L\ N'_L\ N'_L\ (N'_L)_{m'}\text{-}3'$

antisentido: $3'\text{-}(N_L)_n\ N_{M1}\ N_L\ N_{M2}\ N_L\ N_F\ N_L\ N_{M3}\ N_L\ N_{M4}\ N_L\ N_{M5}\ N_{M6}\ N_L\ N_{M7}\ N_{M8}\ N_L\ N_F\ N_L\text{-}5'$

(III)

en donde:

cada cadena tiene independientemente de aproximadamente 17 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud;

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

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 cada uno independientemente un nucleótido modificado o no modificado;

cada N_L y N'_L representa 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.

7. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en donde los 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 de isomanida, un nucleótido 2'-OMe invertido, un nucleótido 2'-desoxi invertido, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un nucleótido morfolino, un nucleótido 3'-OMe, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido modificado de 5'-fosfato o 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.

8. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprende un nucleótido de E-vinilfosfonato en el extremo 5´ de la cadena guía; o

el agente de ARNbc comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato; o

la cadena sentido comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato; o

la cadena antisentido comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato; o

la cadena sentido comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleosídicos fosforotioato; o

la cadena antisentido comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleosídicos fosforotioato;

opcionalmente, la cadena sentido modificada es una secuencia de cadena sentido modificada establecida en una de las Tablas 2-3; o

la cadena antisentido modificada es una secuencia de cadena antisentido modificada establecida en una de las Tablas 2-3;

preferentemente, la cadena sentido es complementaria o casi complementaria a la cadena antisentido, y la región de complementariedad tiene de 16 y 23 nucleótidos de longitud;

preferentemente, la región de complementariedad tiene de 19 a 21 nucleótidos de longitud;

preferentemente, cada cadena tiene no más de 30 nucleótidos de longitud; o

cada cadena tiene no más de 25 nucleótidos de longitud; o

cada cadena tiene no más de 23 nucleótidos de longitud.

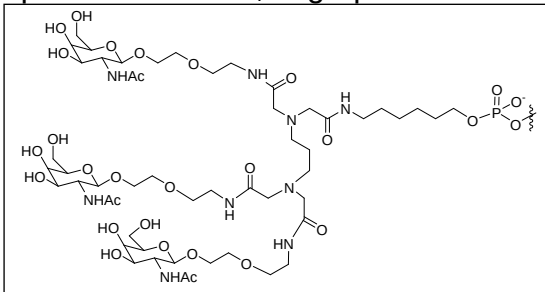
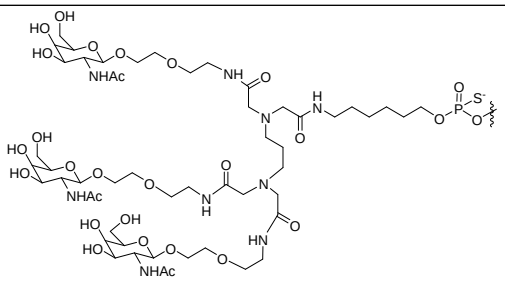
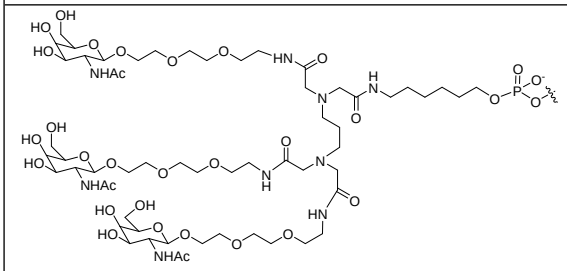
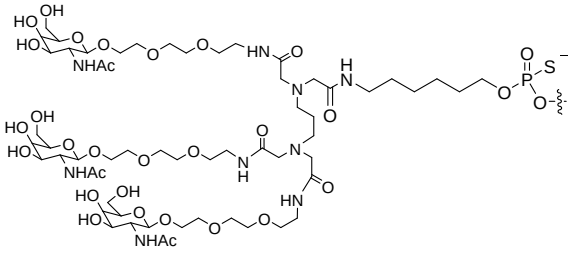
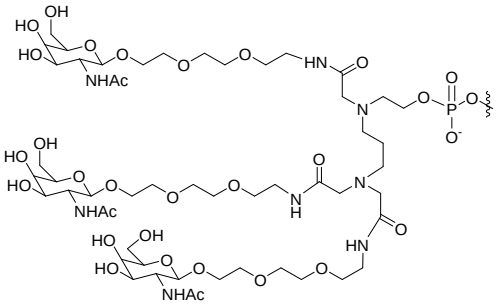
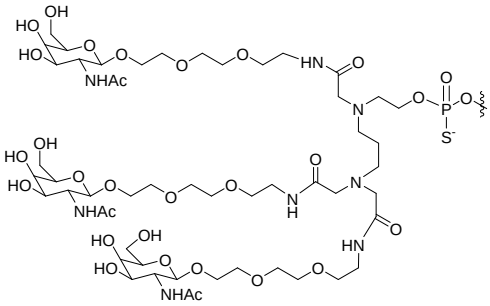
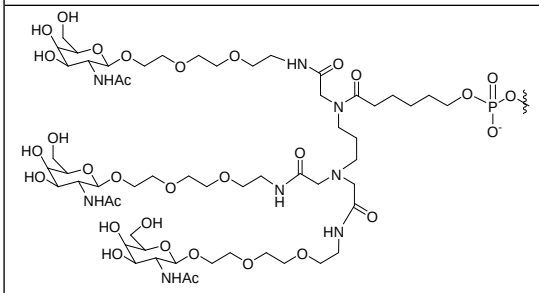
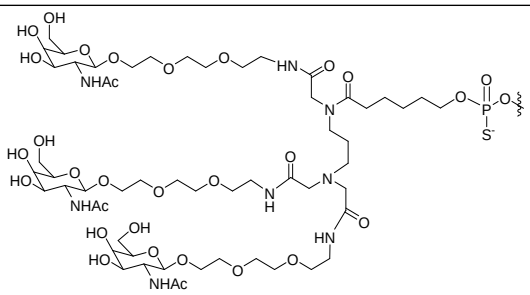
9. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el agente de ARNbc comprende al menos un nucleótido modificado y comprende además uno o más grupos diana o grupos de enlace;

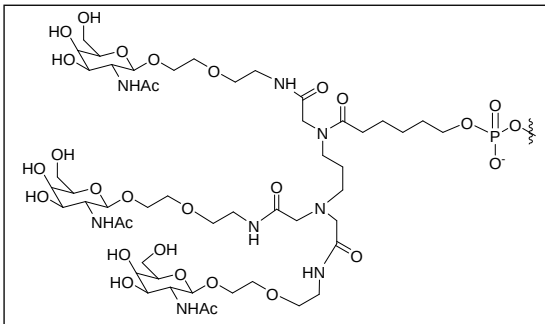
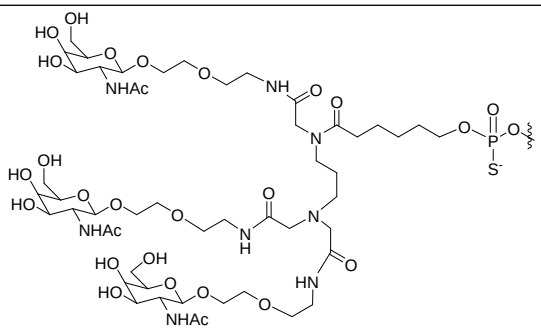
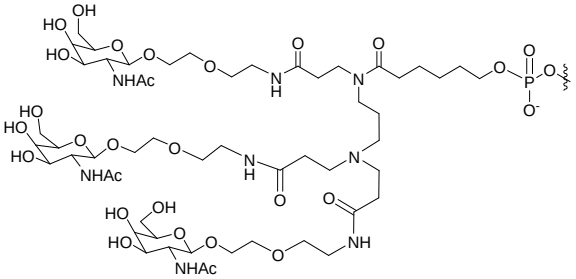
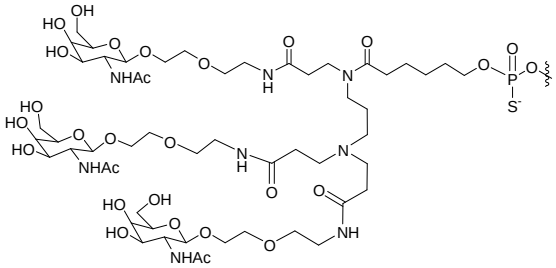
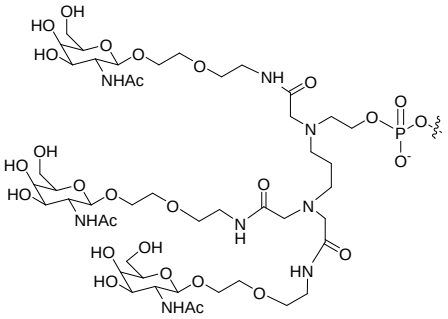
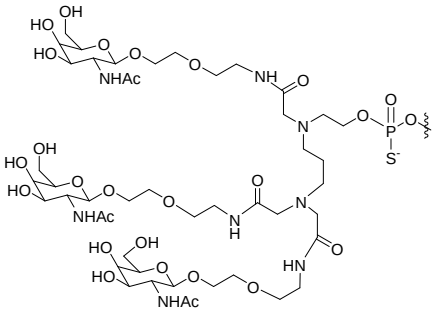
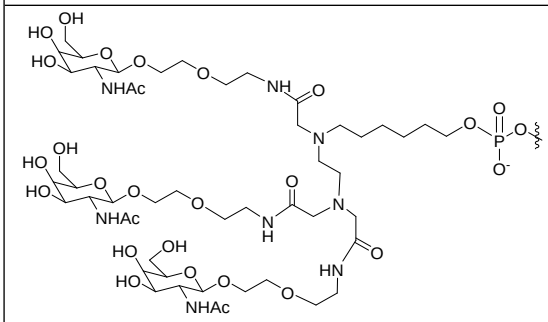
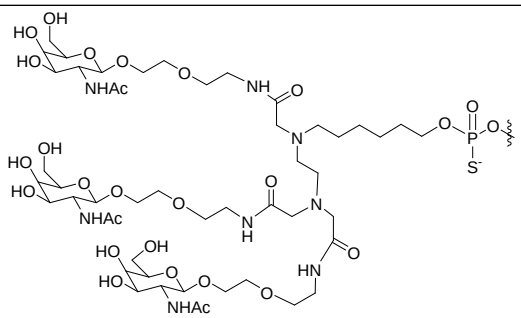
preferentemente, el uno o más grupos diana o grupos de enlace están conjugados con la cadena sentido;

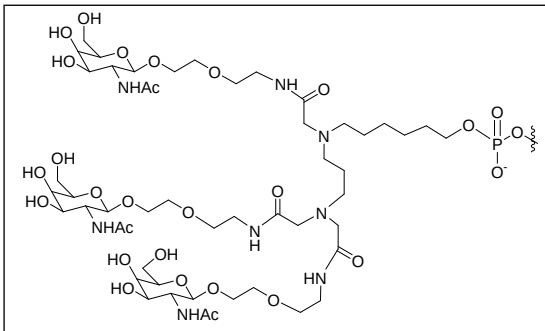
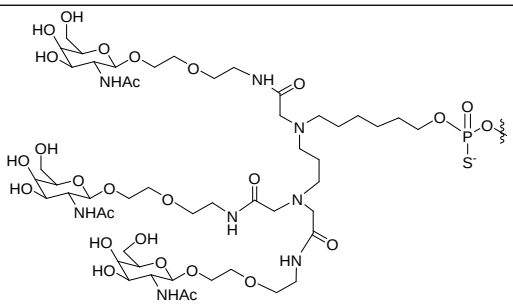
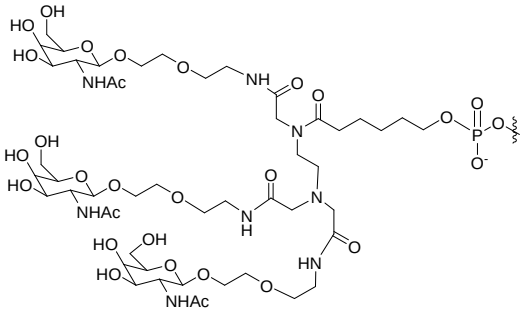
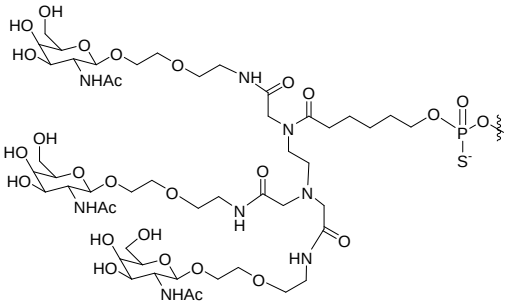
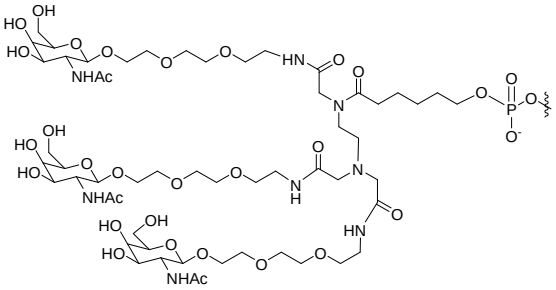
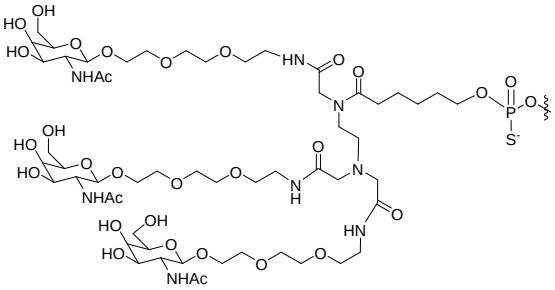
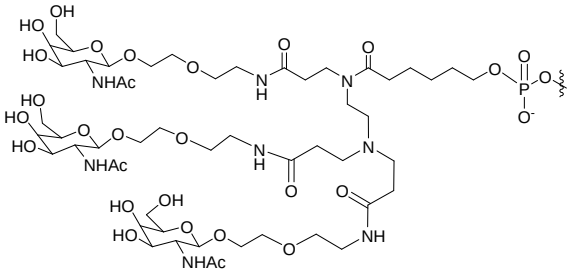
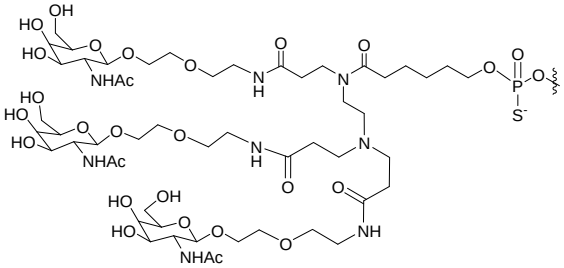
preferentemente, el grupo diana o grupo de enlace comprende

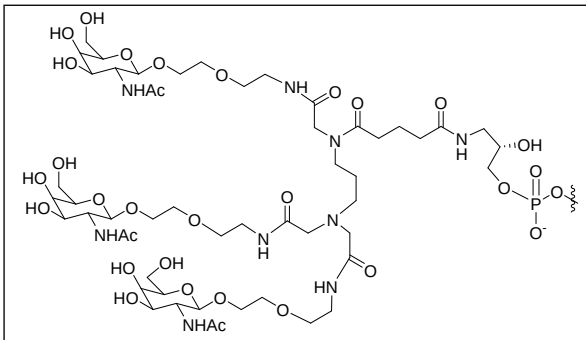
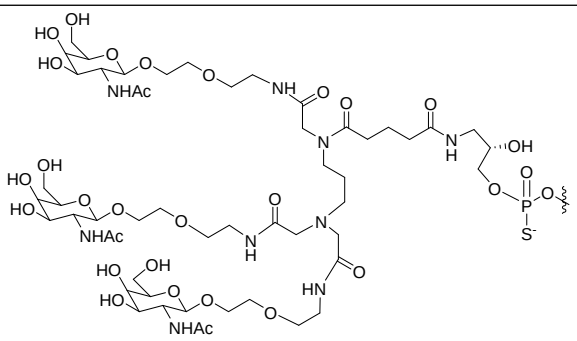
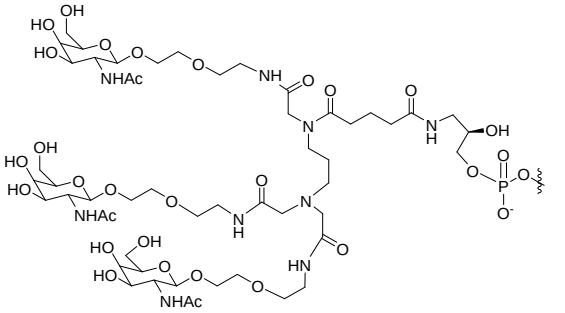
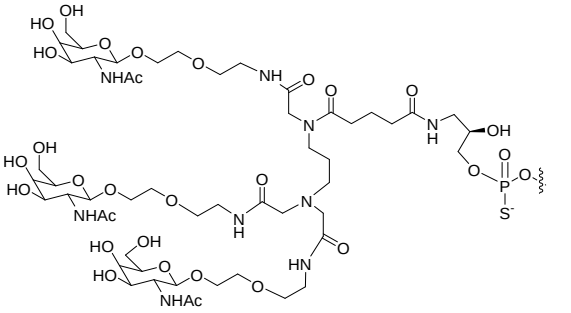
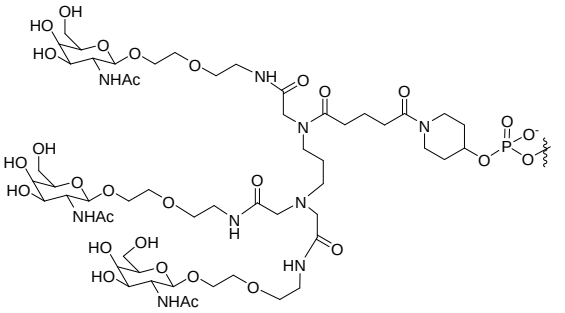
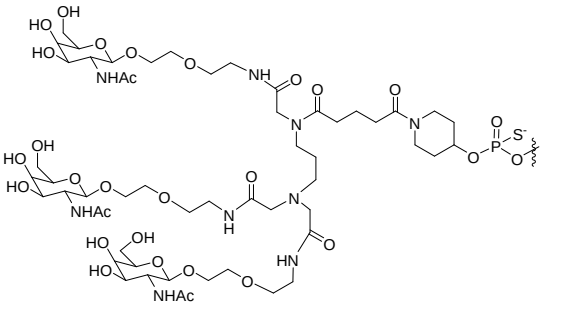
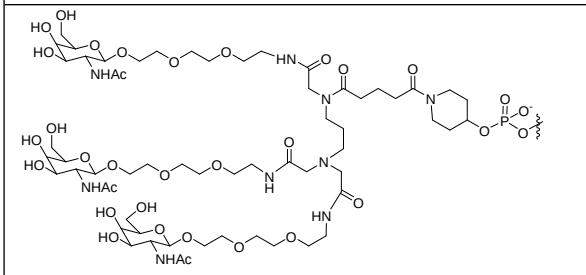
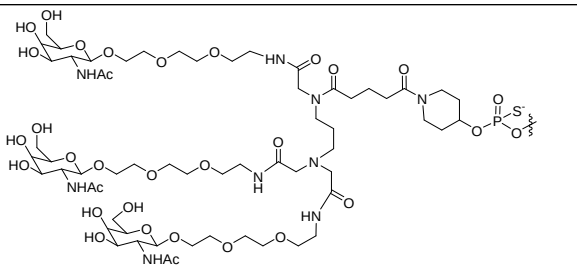
N-acetil-galactosamina (GalNAc);

preferentemente, el grupo diana tiene una estructura:

 GLO-1	 GLS-1*
 GLO-2	 GLS-2*
 GLO-3	 GLS-3*
 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*
 GLO-16	 GLS-16*

.

10. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el agente de ARNbc comprende un grupo diana que está conjugado con el extremo 5’-terminal de la cadena sentido;

preferentemente, el agente de ARNbc comprende un grupo diana que está conjugado con el extremo 3'-terminal de la cadena sentido; o

la cadena antisentido comprende un residuo abásico invertido en el extremo 3'-terminal; o

la cadena sentido comprende uno o dos residuos abásicos invertidos o residuos de imann en el extremo 3’-terminal y/o 5’-terminal;

preferentemente, el agente de ARNbc tiene dos extremos romos;

al menos una cadena comprende una protuberancia 3' de al menos 1 nucleótido; o

al menos una cadena comprende una protuberancia 3' de al menos 2 nucleótidos.

11. Una composición que comprende un agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10;

preferentemente, la composición comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable;

preferentemente, la composición comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales;

preferentemente, la composición está envasada en un kit, recipiente, paquete, dosificador, jeringa precargada o vial;

preferentemente, la composición está formulada para administración subcutánea, está formulada para administración intratecal o está formulada para

administración intravenosa (IV).

12. Una célula que comprende un agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, opcionalmente, la célula es una célula de mamífero, opcionalmente una célula humana.

13. El agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición de la reivindicación 11 para su uso en la inhibición de la expresión de un gen APP en una célula.

14. El agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición de la reivindicación 11 para su uso en la inhibición de la expresión de un gen APP en un sujeto;
preferentemente, el agente de ARNbc está formulado para administrarse al sujeto por vía subcutánea; o
el agente de ARNbc está formulado para administrarse al sujeto por vía intratecal; o
el agente de ARNbc está formulado para administrarse al sujeto mediante administración IV.

15. El agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una composición de la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la presencia de proteína APP;
preferentemente, la enfermedad o afección es una o más de: 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;

preferentemente, el uso comprende además un régimen terapéutico adicional;

preferentemente, el régimen terapéutico adicional comprende: uno o más polinucleótidos antisentido de APP de la invención, un agente terapéutico de ARNbc no APP y una modificación de la conducta en el sujeto;

preferentemente, el agente terapéutico de ARNbc no APP es uno o más de: 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;

preferentemente, el agente de ARNbc está formulado para administrarse al sujeto por vía subcutánea; o

el agente de ARNbc está formulado para administrarse al sujeto por vía intratecal; o

el agente de ARNbc está formulado para administrarse al sujeto mediante

administración IV.

16. El agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una composición de la reivindicación 11 para su uso en la disminución de 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;
preferentemente, el agente de ARNbc está formulado para administrarse al sujeto por vía subcutánea, está formulado para administrarse al sujeto por vía intratecal o está formulado para administrarse al sujeto por administración IV.

17. El agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una composición de la reivindicación 11 para su uso en la alteración de 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;
preferentemente, el agente de ARNbc está formulado para administrarse al sujeto por vía subcutánea, está formulado para administrarse al sujeto por vía intratecal o está formulado para administrarse al sujeto por administración IV;
preferentemente, la característica fisiológica es una o más de: el nivel de ARNm de la APP, el nivel de proteína APP, APPα, APPβ, Aβ, Aβ40 y/o Aβ42, α-CTF, β-CTF, péptidos MAPT y/o diversas formas de productos de escisión de la APP.